

VASCULITIS PULMONARES

Carlos José Álvarez Martínez

RESUMEN

Las vasculitis primarias se clasifican según el tamaño del vaso afecto. Las que más afectan al sistema respiratorio son las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA): granulomatosis de Wegener (GW), poliangeítis microscópica (PAM) y vasculitis de Churg-Strauss (VCS). Su incidencia varía entre 10 y 20 casos por millón. La PAM cursa como un síndrome pulmonar-renal, la GW con afectación de vía aérea superior, pulmonar y renal, mientras que la VCS se caracteriza por asma, eosinofilia tisular y periférica e infiltrados pulmonares, todas junto a otras manifestaciones neurológicas, cutáneas o cardíacas. Los ANCA son positivos en el 90 % de la GW sistémica y en el 60-70 % de las localizadas, generalmente ANCA-PR3, en el 70 % de casos de PAM, ANCA-MPO, y en el 50 % de VCS, también ANCA-MPO. El diagnóstico requiere alto índice de sospecha, confirmación histológica y descartar otras patologías que pueden producir clínica similar. En general se trata con glucocorticoides e inmunosupresores, con supervivencia a cinco años del 80 %. En la actualidad las causas de muerte son por complicaciones del tratamiento, infecciones, neoplasias y patología cardiovascular. Tras la remisión recurren más de la mitad de los casos, y es frecuente que persista morbilidad importante por las secuelas del daño vascular, toxicidad farmacológica y complicaciones como el tromboembolismo venoso. La arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behçet afectan a arterias pulmonares grandes, produciendo estenosis la primera y aneurismas y trombosis la segunda.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS PRIMARIAS

Vasculitis significa inflamación de la pared vascular^(1,2). El tamaño, tipo y localización de los vasos afectados, diferente entre los distintos tipos de vasculitis, determinan las manifestaciones clínicas y permiten una primera clasificación (Tabla 1). De acuerdo a su distribución, pueden estar limitadas a un órgano, como las vasculitis renales o del sistema nervioso central (SNC), pero es más frecuente, por la propia naturaleza del órgano vascular, el carácter multisistémico.

De acuerdo a su origen, el proceso inflamatorio puede ser primario de la pared vascular, las vasculitis primarias, o secundario a múltiples procesos: son las vasculitis secundarias a infecciones como endocarditis, sepsis, virus, micosis o micobacterias, secundarias a neoplasias, asociadas a conectivopatías o efecto adverso de tóxicos o fármacos^(1,2).

En este capítulo trataremos las vasculitis sistémicas primarias que cursan con afectación pulmonar, fundamentalmente las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA) y las vasculitis de Takayasu y de Behçet, que afectan a vasos grandes y se manifiestan como aneurismas o estenosis de arterias pulmonares. El síndrome de hemorragia alveolar difusa (SHA), con frecuencia causado por una capilaritis pulmonar en el contexto de una vasculitis sistémica⁽³⁾ como la poliangeítis microscópica (PAM) se describe en otro capítulo de esta monografía, al igual que la enfermedad de Goospasture. Tampoco se tratan la púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis crioglobulinémica, dos vasculitis mediadas por inmunocomplejos, la

TABLA 1. Clasificación de vasculitis primarias

1. Vasculitis de vaso grande:
 - a. Arteritis de Takayasu
 - b. Arteritis de células gigantes
2. Vasculitis de vaso mediano:
 - a. Poliarteritis nodosa
 - b. Enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis de pequeño vaso:
 - a. Asociadas a ANCA:
 - Vasculitis de Wegener
 - Poliangeítis microscópica
 - Vasculitis de Churg-Strauss
 - b. No asociadas a ANCA:
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Vasculitis crioglobulinémica
 - Vasculitis leucocitoclásticas
 - Vasculitis asociadas a conectivopatías (lupus eritematoso, artritis reumatoide, policondritis recurrente y otras)
 - Enfermedad de Behçet

última ligada al virus C de la hepatitis y que, como manifestación pulmonar, pueden producir, en casos raros, hemorragia alveolar difusa^(5,4). Tampoco son objeto de este capítulo las vasculitis secundarias ni la afectación vascular en otras patologías granulomatosas, como la sarcoidosis o la tuberculosis, ni otras patologías vasculares pulmonares como las malformaciones arteriovenosas, embolismo o hipertensión pulmonar.

Ninguna clasificación de vasculitis es satisfactoria^(1,5). La clasificación más habitual se hace en base al tamaño del vaso afecto, aunque hay considerable superposición entre ellas^(1,2) (Tabla 1). La clasificación entre las distintas entidades aún vigente se remonta a 1990, criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology”⁽⁶⁾ donde se definen, entre otras, la granulomatosis de Wegener (GW) y la vasculitis de Churg-Strauss (VCS) (Tabla 2), y a una conferencia de consenso poco después (conferencia de Chapel Hill)^(6,7) que estableció las diferentes definiciones de vasculitis necrotizantes sistémicas (Tabla 3). En esta clasificación no

TABLA 2

- Criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology” para la vasculitis de Wegener:
 - Inflamación nasal u oral: úlceras orales o rinorrea purulenta o hemática
 - Radiología torácica patológica: nódulos, infiltrados o cavitación
 - Sedimento urinario anormal: microhematuria o cilindros de células rojas
 - Inflamación granulomatosa en la pared arterial o su vecindad
- Criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology” para la vasculitis de Churg-Strauss. Se requieren cuatro criterios para el diagnóstico:
 - Asma (o sibilancias)
 - Eosinofilia (> 10% del recuento diferencial de leucocitos)
 - Mono o polineuropatía: mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía atribuible a vasculitis
 - Infiltrados pulmonares (migratorios o transitorios)
 - Alteraciones de senos paranasales (clínica de sinusitis o radiología compatible)
 - Infiltración extravascular por eosinófilos en biopsia

entraban ni la determinación de ANCA ni otros subrogados clínicos o marcadores de vasculitis y granulomatosis (Tabla 4), como la afectación del tracto respiratorio superior e inferior, hematuria o proteinuria^(1,5,8), por lo que se están intentando establecer las bases para una nueva clasificación⁽¹⁾. Se ha propuesto una nueva aproximación diagnóstica y de clasificación que puede ser útil en la práctica clínica⁽⁵⁾, pues se basa en los criterios clásicos pero incorpora los ANCA y los marcadores de vasculitis. Ante un paciente con vasculitis sistémica primaria documentada, si cumple los criterios clásicos de VCS o de GW (Tablas 2 y 3) se diagnostica como tal. Si no los cumple, se consideran para el diagnóstico nosológico una histología de vasculitis tipo PAM o unos ANCA antiproteinasa 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) positivos,

TABLA 3. Definiciones de vasculitis necrotizantes sistémicas según la Conferencia de Consenso de Chapel-Hill

Granulomatosis de Wegener:

- Inflamación granulomatosa del tracto respiratorio
- Vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre
- Glomerulonefritis necrotizante (frecuente)

Poliangeítis microscópica:

- Vasculitis necrotizante de pequeño vaso, sin depósitos inmunes (puede afectar a arterias pequeñas y medianas)
- Glomerulonefritis necrotizante (muy frecuente)
- Capilaritis pulmonar (frecuente)

Vasculitis de Churg-Strauss:

- Inflamación granulomatosa y eosinofílica del tracto respiratorio
- Vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos
- Eosinofilia
- Asma

junto con marcadores de GW, es decir, afectación pulmonar o de vía aérea superior compatibles, o de glomerulonefritis (GN) como hematuria con cilindros hemáticos o con proteinuria en el análisis de orina⁽⁵⁾.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (VAA)

Un grupo de vasculitis de pequeño vaso se asocian a ANCA: son la granulomatosis de Wegener (GW), que ahora se ha propuesto llamar “granulomatosis con poliangeítis” o “vasculitis asociada a ANCA con granulomatosis”⁽¹⁾, la poliangeítis microscópica (PAM), la vasculitis de Churg-Strauss (VCS), también llamada granulomatosis alérgica con angeítis, y una forma limitada al riñón, la vasculitis renal asociada a ANCA⁽⁹⁾. Si son una misma enfermedad con distintos fenotipos, o diferentes con mecanismos patogénicos similares, aún no está claro⁽⁸⁾.

Patogenia de las VAA

Las VAA son enfermedades de etiología desconocida y naturaleza inmune⁽⁶⁾.

Tanto la causa como el factor desencadenante son desconocidos. En la GW se han involucrado agentes infecciosos, como *S. aureus* y bacilos gram negativos^(8,10), y agentes ambientales como la exposición a sílice⁽²⁾. Hay una influencia genética, como muestra la asociación a ciertos antígenos HLA (HLADPB1 *0401)^(2,8) o la mayor incidencia familiar⁽¹¹⁾. También hay casos asociados a fármacos como propiltiouracilo, minociclina, hidralazina, anti-TNF, sulfasalazina y D-penicilamina⁽⁸⁾. En la VCS son frecuentes los antecedentes de alergia o atopia, y se ha asociado temporalmente a vacunas, desensibilizaciones alérgicas y fármacos como los antileucotrienos, omalizumab o cocaína, aunque no hay evidencia de relación causal^(2,11-13).

En las VAA, los ANCA contribuyen de manera decisiva a las lesiones vasculares^(3,6,8). Los ANCA circulantes se fijan a los neutrófilos y monocitos promoviendo la liberación de radicales libres, quimo y citoquinas, enzimas proteolíticas y óxido nítrico^(3,6). El papel patogénico está mejor establecido para los ANCA-MPO que para los ANCA-PR3⁽⁸⁾. La VCS ANCA positiva tiene mayor frecuencia de afectación renal, neuropatía periférica y vasculitis en la biopsia que la ANCA negativa, más asociada a afectación cardíaca e infiltración tisular eosinofílica⁽⁸⁾. Una nueva clase de ANCA, dirigidas contra la glicoproteína de membrana lisosomal humana (hLAMP-2), presente en neutrófilos y también en células endoteliales, se ha demostrado en el 93 % de pacientes con GN necrotizante asociada a ANCA, pero sólo en el 7 % durante la remisión y no en controles, datos de sensibilidad que habrá que confirmar en otras series⁽⁶⁾. La producción de ANCA está influida por una respuesta celular inmune tipo Th1. En la VCS tienen un papel importante la respuesta Th2 y acúmulo y activación de eosinófilos⁽¹⁴⁾.

Hay información contradictoria respecto al título de ANCA y la actividad de la enfermedad. En general, el nivel de ANCA es paralelo a la actividad, y los pacientes que persisten ANCA positivo tras remisión tienen mayor probabilidad de recurrencia.

TABLA 4. Afectación pulmonar y extrapulmonar, patrón de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e histología en las vasculitis pulmonares de pequeño vaso asociadas a ANCA y en las vasculitis que afectan a vasos grandes del pulmón

Hallazgos	Afectación pulmonar	Afectación extrapulmonar	Patrón ANCA	Histología
Vasculitis necrotizante granulomatosa (Wegener)	Nódulos pulmonares Masas cavitadas Estenosis de vía aérea Hemorragia alveolar Derrame pleural	Glomerulonefritis Otitis media Deformidad nasal Afectación cutánea Afectación del SNC	Sistémica: 90 % ANCA Limitada: 50 %-75 % ANCA Generalmente, cANCA, ANCA-PR3	Capilaritis, arteriolitis, venulitis, necrosis, granulomas
Vasculitis de Churg-Strauss	Asma Infiltrados pulmonares Hemorragia alveolar Derrame pleural eosinofílico	Eosinofilia Afectación cutánea Polineuropatía Miocardiopatía Afectación gastrointestinal	30 %-50 % ANCA Generalmente pANCA, ANCA-MPO	Infiltrado eosinófilo, inflamación granulomatosa, capilaritis, arteriolitis, venulitis
Poliangeítis microscópica	Hemorragia alveolar Fibrosis pulmonar Derrame pleural	Glomerulonefritis	60 %-70 % ANCA Generalmente pANCA, ANCA-MPO	Capilaritis, arteriolitis, venulitis
Vasculitis de Takayasu	Estenosis de arterias pulmonares	Aortitis Estenosis de grandes vasos	Ninguna diagnóstica	Infiltración de arterias musculares y elásticas
Enfermedad de Behçet	Aneurismas de arterias pulmonares Tromboembolismo	Aftas orales y genitales Uveítis Lesiones cutáneas Patergia	Ninguna diagnóstica	Infiltrado mononuclear Trombosis Proliferación endotelial

Los ANCA no explican todos los fenómenos patogénicos, pues no todos los pacientes tienen ANCA, ni siempre que hay ANCA se desarrolla la vasculitis⁽⁶⁾.

Epidemiología de las VAA

La incidencia de VAA varía entre 10 y 20 casos por millón y la prevalencia entre 80 y 300 por millón^(2,11). La GW, 8-10 por millón, y VCS, 3 casos por millón son más frecuentes en el norte de Europa^(2,11). En Asia y Japón es mucho más frecuente el ANCA-MPO que el ANCA-PR3, incluso con el fenotipo de GW^(2,10,11). En España⁽¹⁵⁾ la incidencia anual es 13 por millón y, al contrario que en el norte de Europa, más frecuente la PAM (8/millón frente a 3 la GW y 1,3 la VSC). La incidencia máxima es a partir de los 55 años.

Manifestaciones clínicas

Las VAA generalmente son multisistémicas, aunque ocasionalmente pueden estar limitadas a un sólo órgano, como la vasculitis renal o la GW localizada.

Suelen presentar clínica constitucional o sistémica, incluyendo fiebre o febrícula, malestar general, astenia y adelgazamiento^(9,16,17), y pueden presentar artralgias o artritis y mialgias⁽⁶⁾.

En la GW la afectación de vía aérea, del pulmón o de ambos es prácticamente constante (Tabla 4), aunque puede ser asintomática en un tercio de los casos⁽⁶⁾. La clínica de vía aérea superior consiste en rinorrea purulenta o hemorrágica, úlceras nasales u orales, o dolor facial. Puede verse perforación nasal o destrucción del tabique dando la deformidad en

“silla de montar”, que no es específica de la GW. En algunos pacientes se produce una estenosis subglótica^(6,16,18). Puede haber otitis media bilateral, hipoacusia conductiva o neurosensorial⁽⁶⁾. La afectación pulmonar se traduce en tos, hemoptisis, dolor pleurítico y disnea⁽¹⁶⁾. Se presenta como un síndrome de hemorragia alveolar en un 5-10% de los casos, a veces como primera manifestación^(3,17). La inflamación ocular puede provocar proptosis y diplopía por masas o pseudotumores orbitarios⁽⁶⁾, conjuntivitis, úlceras corneales, epiescleritis, neuritis óptica, vasculitis retiniana o uveítis anterior⁽⁶⁾. Hay una forma de GW localizada, limitada al sistema respiratorio, que supone un 30% de casos⁽¹⁶⁾, aunque muchos pacientes desarrollarán manifestaciones sistémicas en su evolución.

En la VCS se pueden considerar tres fases clínicas: una fase de asma y atopia, que puede durar años o ser simultánea al inicio de la vasculitis, una fase de infiltración tisular por eosinófilos y una fase de vasculitis franca^(12-14,19). La infiltración eosinofílica se caracteriza por eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares eosinofílicos o gastroenteritis eosinofílica. En la fase de vasculitis la afectación del sistema respiratorio es constante, con clínica de asma y obstrucción al flujo aéreo y alteraciones radiológicas. Rara vez se asocia a un síndrome de hemorragia alveolar^(14,19). La VCS ANCA-MPO positiva se comporta más como vasculitis que la ANCA negativa⁽⁸⁾.

Hay glomerulonefritis rápidamente progresiva en más del 75-80% de los pacientes con GW y PAM^(6,16) con insuficiencia renal, que suele evolucionar muy rápidamente, y sedimento patológico que suele preceder a la insuficiencia renal, así como hipertensión arterial. La glomerulonefritis es la manifestación que más tarda en responder al tratamiento. Al cicatrizar, los glomérulos esclerosados y fibróticos pueden conducir a una insuficiencia renal progresiva por hiperfiltración⁽⁶⁾. En la VCS es menos frecuente la afectación renal (sobre un 25%).

Las lesiones cutáneas son frecuentes en todas la VAA (en un 50% en algún momento

de su evolución) consisten en púrpura palpable, vesículas, úlceras y nódulos subcutáneos y necrosis a nivel de los dedos^(6,9).

La neuropatía periférica es más frecuente en VCS y PAM (50 -75%) que en la GW (10-50%). Los patrones más comunes son mono-neuritis múltiple y polineuropatía simétrica, con predilección sobre miembros inferiores y en concreto sobre nervio peroneo. Se traduce en dolor, parestesias y paresia^(9,14,19).

El corazón se afecta sólo en un 15% de casos de GW, pero contribuye desproporcionadamente a la mortalidad por lo que hay que hacer periódicamente electrocardiograma y ecocardiograma. En la VCS se afecta hasta en el 50%, por arteritis coronaria o endomiocarditis^(2,14,19), que puede ser asintomática o cursar con insuficiencia cardiaca, isquemia, valvulopatía, arritmias, incluso muerte súbita. Pueden afectarse otros muchos órganos⁽¹⁶⁾ como el SNC, aparato digestivo, aparato genitourinario inferior, parótidas, tiroides, hígado o mama, etc.

Pruebas de laboratorio y ANCA

Los reactantes de fase aguda están elevados aunque su normalidad no descarta el diagnóstico; suele haber leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, y anemia normocítica y normocrómica⁽¹⁷⁾. Si hay afectación renal, y hay que buscarla siempre, habrá elevación de creatinina y de urea sérica, proteinuria leve o moderada, hematuria, leucocituria y cilindros hemáticos, sedimento patológico que precede a la insuficiencia renal. En la VCS es característica la eosinofilia⁽¹⁹⁾, generalmente mayor del 10% y más de 1.500 eosinófilos por microlitro, y aumento de IgE total. La eosinofilia puede desaparecer muy rápidamente con los corticoides⁽¹⁴⁾.

Conviene completar un estudio con perfil hepático, serología a virus B y C, VIH, complemento y panel de autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimembrana basal, útiles en el diagnóstico diferencial con otras entidades.

Los ANCA son anticuerpos dirigidos frente a proteínas granulares de los neutrófilos y lisosomas de monocitos⁽⁸⁾. Dos de ellos tienen valor diagnóstico en las vasculitis sistémicas de pequeño vaso, proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO)⁽²⁰⁾ y otro, el hLAMP2, está en estudio como marcador de GN pauciinmune⁽¹⁰⁾. Los ANCA pueden determinarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) o mediante técnica de ELISA^(6,20). La IFI diferencia tres patrones: cANCA, que se deben sobre todo a ANCA-PR3; pANCA, que pueden deberse a muchos antígenos como elastasa, catepsina G, lactoferrina, azurocidina o lisozima, pero que en las VAA están dirigidos frente a MPO⁽⁸⁾; ANCA atípico, muy inespecífico pues se debe a muchos anticuerpos, frecuentes en otras patologías inmunomediadas⁽²⁰⁾. La IFI es muy sensible pero poca específica. El ELISA es específico para PR3 o MPO y se usa como prueba de confirmación^(8,20,21). El uso combinado de IFI y ELISA supone el rendimiento óptimo con una S combinada del 86 % y especificidad del 99 %⁽¹⁾. Los ANCA son positivos en el 90 % de la GW sistémica y en el 60-70 % de las localizadas, generalmente ANCA-PR3^(6,8,16,17). En la PAM son positivos en el 70 % de los casos, generalmente ANCA-MPO. En el VCS, en el 50 % (ANCA-MPO y el 10 % ANCA-PR3)⁽⁶⁾ (Tabla 4). Hay ANCA en un 10 a 40 % de pacientes con enfermedad de Goodpasture.

Hay falsos positivos en otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante, infecciones como HIV, tuberculosis, endocarditis y sepsis, y reacciones a drogas como propiltiouracilo y cocaína⁽²⁰⁾. Por ello, por la baja frecuencia de las vasculitis y por la toxicidad asociada a los tratamientos, el diagnóstico requiere confirmación histológica^(6,20,21). No obstante, en situaciones con clínica compatible y riesgo vital, un ANCA (PR3 o MPO) positivo es suficiente para iniciar el tratamiento en lo que se confirma el diagnóstico.

Los ANCA no son idóneos como marcadores de recurrencias. Aunque hay una aso-

ciación entre el aumento del título ANCA o su persistencia con la probabilidad de recurrencia no es tan consistente como para guiar el tratamiento^(20,22).

Radiología torácica

En la GW lo más frecuente son los nódulos o masas, generalmente múltiples, de tamaño entre 1 y 10 cm y localización subpleural o peribroncovascular. La cavitación es frecuente. Son menos frecuentes infiltrados alveolares o intersticiales. La tomografía computarizada torácica (TC) permite una mejor definición de las lesiones: nódulos que pueden estar cavitados o presentar broncograma aéreo; condensación única o múltiple de forma triangular y base pleural correspondiente a infarto; a veces se aprecia un vaso dirigido hacia el nódulo o vasos periféricos de calibre aumentado, irregulares y con forma estrellada. El derrame pleural no es infrecuente (20-50 % de los pacientes), y lo son menos las adenopatías mediastínicas^(6,16,17).

En la VCS hay infiltrados pulmonares parcheados en dos tercios de los pacientes, que pueden ser cambiantes o transitorios^(14,19); son raros los nódulos y la cavitación. Puede haber derrame pleural eosinofílico⁽¹⁴⁾. La TC torácica demuestra los infiltrados alveolares, a veces en vidrio deslustrado, y otras alteraciones poco específicas como infiltrados reticulonodulares, engrosamiento de septos interlobulillares, de paredes bronquiales o de los vasos, linfadenopatía hilar o mediastínica o derrame pleural o pericárdico⁽¹⁴⁾. El SHA cursa con un patrón alveolar o alveolointersticial difuso con predominio basal, y vidrio deslustrado en la TC. La PAM puede cursar con un patrón típico de fibrosis pulmonar, probablemente secundario a episodios repetidos de hemorragia alveolar.

Otras exploraciones

Las pruebas funcionales respiratorias pueden demostrar obstrucción o restricción, a veces con disminución de la difusión. El TC de senos es muy sensible en el diagnóstico de la afectación rinosinusal, aunque es inespecí-

fico. La fibrobroncoscopia está indicada para el diagnóstico diferencial con las infecciones, valorar la vía aérea y permite el diagnóstico de hemorragia alveolar o de eosinofilia pulmonar en la VCS. En la GW puede verse traqueobronquitis, a veces con ulceraciones y pseudotumores, o estenosis traqueobronquiales sin inflamación^(18,23). Es recomendable la biopsia de las lesiones visibles; la biopsia transbronquial es poco rentable aunque junto a los análisis microbiológicos contribuye en el diagnóstico diferencial^(18,23). El diagnóstico histológico de vasculitis ha de buscarse en los órganos afectados: la biopsia renal, muy rentable cuando hay GN, y la pulmonar por videotoracoscopia son las más rentables. Menor rentabilidad y menor riesgo tienen las biopsias de vía aérea superior, de nervio periférico como el sural, o la biopsia cutánea, sobre todo de lesiones recientes^(6,23,24).

Anatomía patológica

La GW se caracteriza por una inflamación panmural necrotizante que afecta a arterias y venas de pequeño o mediano tamaño e inflamación granulomatosa en la pared del vaso y en el tejido circundante⁽⁶⁾. En muestras pulmonares grandes se ve todo el espectro patológico, pero en muestras pequeñas como la biopsia pulmonar transbronquial o biopsias de vía aérea superior no es fácil encontrar granulomas, vasculitis y necrosis. En las biopsias renales se aprecia una glomerulonefritis focal y segmentaria paucimune (pocos depósitos de inmunocomplejos), con formación de semilunas y, en ocasiones, vasculitis arteriolar⁽⁶⁾. Las lesiones son indistinguibles de la glomerulonefritis paucimune o de la PAM. La histología típica de la VCS se caracteriza por tres elementos: vasculitis necrotizante de pequeño vaso afectando arterias, arteriolas, venas y vénulas, a veces con células gigantes, granulomas necrotizantes perivasculares e infiltración por eosinófilos tanto de la pared vascular como del tejido circundante⁽¹⁴⁾. Sin embargo, demostrar los tres elementos no es frecuente, sobre todo en muestras pequeñas⁽¹⁵⁾.

Aproximación diagnóstica

Tres circunstancias complican mucho el diagnóstico de las vasculitis: por un lado, las múltiples manifestaciones con que pueden presentarse; por otro, su rareza o baja incidencia, que hacen mucho más frecuentes otras alternativas diagnósticas; por último, la ausencia de un único criterio o test diagnóstico que pueda confirmarla⁽²⁾. La aproximación diagnóstica varía con la agudeza de los síntomas, su gravedad y la probabilidad clínica de VAA. La biopsia nasal es de bajo riesgo y bajo rendimiento, mientras que la pulmonar es muy rentable, pero de mayor riesgo. La biopsia renal es particularmente útil en la VAA y tiene valor pronóstico⁽⁷⁾. El diagnóstico se ha basado en los criterios de las tablas 2 y 3^(6,25), que no tiene en cuenta los ANCA ni otros marcadores de vasculitis⁽⁵⁾ (Tabla 4). Los ANCA se pueden hacer de forma urgente y, ante clínica sugerente, ANCA-PR3 o ANCA-MPO por ELISA son muy específicos, permitiendo un tratamiento empírico si la gravedad así lo exige, como en la hemorragia alveolar o en la insuficiencia renal rápidamente progresiva^(6,20,21).

Diagnóstico diferencial

Hay otras entidades que pueden dar síntomas similares y son mucho más prevalentes que las VAA, por lo que hay que mantener un alto índice de sospecha sobre las posibles alternativas diagnósticas⁽⁹⁾. El diagnóstico diferencial incluye infecciones como endocarditis, sepsis, micobacterias, hongos, actinomicosis o sífilis, conectivopatías, vasculitis no asociadas a ANCA, enfermedades inflamatorias intestinales, sarcoidosis, lesiones pulmonares por fármacos, cardiopatías, GN de otro origen y neoplasias, especialmente carcinoma epidermoide, linfoma extranodal o granulomatosis linfomatoide. Un cuadro de particular interés son las lesiones nasales ulceradas asociadas al consumo de cocaína, que incluso puede cursar con ANCA, aunque generalmente ANCA atípico^(7,9). En la VCS también hay que incluir en el diagnóstico diferencial otras eosinofilia pulmonares como la neumonía eosinofílica, sín-

TABLA 5. Tratamiento de la vasculitis de Wegener diseminada y otras vasculitis necrotizantes sistémicas de pequeño vaso con afectación grave

Tratamiento de inducción	Ciclofosfamida oral Prednisona	1,5-2 mg/kg/día (hasta 200 mg/d) 1 mg/kg/día (hasta 80 mg/d)
Casos agudos graves (hemorragia alveolar o fracaso renal)	Ciclofosfamida vo o iv Choque de ciclofosfamida Choque de esteroides Plasmaféresis	3- 4 mg/kg/d 0,75 g/m ² 15 mg/kg/d, 3 días 7-10 tratamientos en 14 días
Tratamiento de mantenimiento	Azatioprina o Metotrexate Prednisona	1,5 a 2 mg/kg/d hasta 200 mg 20 a 25 mg/semana (inicio progresivo) 5-10 mg/día

Considerar protección gástrica, prevención de osteoporosis y profilaxis de neumonía por *P. jiroveci*. Ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal, según el valor del aclaramiento de creatinina, y en personas de edad avanzada. En caso de neutropenia (< 4.000/microl), retirar ciclofosfamida o azatioprina y reintroducir tras la recuperación con una dosis un 25% inferior.

drome hipereosinofílico, aspergilosis alérgica, granulomatosis broncocéntrica y parasitosis⁽¹⁴⁾. El diagnóstico de las recurrencias es complejo, pues hay que hacer diagnóstico diferencial entre recurrencia de la enfermedad de base, toxicidad de los fármacos, infección, neoplasia, tromboembolismo o secuelas de la lesión vascular.

Tratamiento

En general se trata con glucocorticoides e inmunosupresores. El tratamiento de las VAA con afectación multisistémica, y como prototipo la GW, se muestra en la tabla 5. Formas más leves se pueden tratar con fármacos menos tóxicos. Hay una fase inicial, de inducción de la remisión, y una fase de mantenimiento.

Tratamiento inicial o de inducción

El tratamiento con el que hay mayor experiencia, y recomendado por la mayoría de autores para inducir la remisión es ciclofosfamida y esteroides^(6,8,26-28). En formas graves, como la hemorragia alveolar o el fracaso renal agudo grave, se administran choques de esteroides y puede aumentarse la dosis de ciclofosfamida

o administrarlo como choque intravenoso (Tabla 5), iniciando el tratamiento oral a las 2-4 semanas^(5,25). La plasmaféresis está indicada en el fracaso renal agudo que precise diálisis y en la hemorragia alveolar^(8,25). La ciclofosfamida en choques intravenosos cada 2-4 semanas tiene una eficacia similar a la ciclofosfamida oral con menor dosis total^(8,29). Se recomienda profilaxis de infección por *P. jiroveci* con trimetoprim sulfametoxazol, prevención de osteoporosis y protección gástrica^(27,28). Estas pautas consiguen mejoría en más del 90% de los pacientes y remisiones completas en el 75% de los casos dentro de los tres a seis primeros meses, tanto en la GW como en la PAM^(8,26-28).

El metotrexate asociado a prednisona puede emplearse como tratamiento de inducción en formas leves o localizadas, con función renal normal^(6,16), a dosis de 0,3 mg/kg/semana (hasta 15 mg/semana), y aumentar 2,5 mg/semana hasta un máximo de 20-25 mg/semana con suplemento de ácido fólico. En estos grupos se ha estudiado micofenolato, etecept, con buena respuesta pero no mejor que el estándar⁽⁸⁾. El rituximab ha demostrado una eficacia similar a la ciclofos-

famida, incluso mejor en casos de recurrencia^(50,51), con lo que puede ser una alternativa, especialmente en casos resistentes a ciclofosfamida. Sin embargo, no hubo diferencias en efectos adversos, sorprendente por la mejor tolerancia previsible del rituximab^(50,51).

El tratamiento principal de la VCS se basa en los corticoides, a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante 1-2 meses y luego reducción lenta, y se mantienen durante 12 meses tras alcanzar la remisión⁽¹⁴⁾. Cuando hay vasculitis o no hay respuesta a los esteroides la pauta es similar a la de la GW^(14,32).

Los casos de VAA resistente a ciclofosfamida son raros. La adecuada valoración es esencial pues hay manifestaciones que no remiten a pesar de la mejoría de la inflamación, como puede ser la insuficiencia renal residual, la hipertensión o ciertas manifestaciones neurológicas, y hay que descartar toxicidad farmacológica o infección concomitante. Además es difícil decidir el momento en el que el tratamiento ha fracasado dada la variabilidad en el tiempo de respuesta. Lo primero es comprobar el cumplimiento por el paciente. Como alternativas al régimen estándar se han usado dosis más altas de ciclofosfamida, su administración oral si se inició en choques, azatioprina, la adición de inmunoglobulinas o anti-TNF, fármacos citotóxicos como 17-deoxispargualina (DSG) que suprime IL-1 y tiene efecto antiproliferativo y, más recientemente, rituximab^(8,17,33,34).

Tratamiento de mantenimiento

Una vez alcanzada la remisión, en los tres a seis primeros meses, se debe cambiar la ciclofosfamida por azatioprina o metotrexate^(6,17,27,28). También empieza a haber experiencia con micofenolato, 2 g/día⁽²⁶⁾, y con leflunomida, pero no hay una comparación directa entre los cuatro fármacos⁽³³⁾. Los esteroides se reducen progresivamente y se suspenden a los 6-12 meses^(26,27,33). El inmunosupresor se mantiene al menos de 12 a 24 meses tras la remisión⁽⁶⁾. También el rituximab (500 mg cada

6 meses) se está probando para mantener la remisión⁽³³⁾.

Otros tratamientos

Algunas complicaciones como la estenosis subglótica o a otros niveles de la vía aérea responden mal al tratamiento sistémico y requiere tratamiento endoscópico con inyección intralesional de esteroides, resecciones endoscópicas, prótesis (aunque la vía aérea es muy reactiva y pueden producirse reestenosis) o traqueostomía⁽⁶⁾.

Historia natural y pronóstico

Con anterioridad al tratamiento la mortalidad de las VAA era muy alta, incluso con esteroides, superando el 80 % a 1 año⁽¹⁶⁾. En la actualidad la supervivencia a cinco años está en torno al 80 %⁽³⁵⁾ obteniéndose la remisión en más del 75 % de los pacientes^(6,28). Son indicadores de mal pronóstico la afectación renal importante, la afectación gastrointestinal, la cardiomiopatía y la afectación del SNC en la VCS^(19,32) y en la GW, la insuficiencia renal inicial, la anemia, la edad superior a 52 años, mayor puntuación en la actividad de la vasculitis, leucocitosis y la ausencia de afectación de vía aérea superior^(17,36). Las causas de muerte se deben más a complicaciones del tratamiento, como las infecciones, que a la propia vasculitis (50 % vs 15 %)^(17,36,37). Tras el primer año las causas de muerte más frecuentes fueron las cardiovasculares, neoplasias e infecciones⁽³⁶⁾. La recurrencia se sitúa entre el 40-50 %^(6,17,27), 25 % en la VCS^(2,12,19,32), más frecuentemente en el primer año tras cesar el tratamiento. Puede afectar al mismo órgano inicial o a otros, y hay que diferenciarlas de infecciones o del deterioro por causas no inmunológicas, si es preciso con nueva biopsia. Con el tratamiento el título de ANCA suele disminuir o negativizarse. Aunque la persistencia o aumento de los títulos de ANCA se asocia a recurrencia, hasta un 30-40 % de pacientes con ANCA elevado no tienen ningún otro dato de actividad⁽²⁷⁾, y hay recurrencia en un 10-20 % de pacientes con ANCA negativos. Por ello no

se recomienda basar el tratamiento en los resultados del ANCA, aunque los pacientes con elevación de ANCA requieren cuidadosa monitorización^(6,20).

Es muy frecuente la persistencia de morbilidad clínicamente importante a pesar del control de la inflamación. En la GW las más frecuentes son insuficiencia renal crónica (40%) a veces con necesidad de diálisis (11%), hipertensión arterial, hipoacusia, deformidad nasal o estenosis traqueal⁽⁶⁾, secuelas neurológicas o insuficiencia cardíaca^(14,19), y en la VCS asma de difícil control y secuelas neurológicas y cardíacas. También son muy frecuentes las complicaciones del tratamiento como infecciones, cistitis, infertilidad, desarrollo de tumores, especialmente de vejiga y hematológicos, las asociadas a los efectos secundarios de los esteroides^(6,17) y el tromboembolismo venoso.

VASCULITIS QUE AFECTAN A VASOS PULMONARES GRANDES

Vasculitis de Takayasu

La vasculitis de Takayasu, también llamada “enfermedad sin pulsos” o tromboarropatía oclusiva, es una vasculitis sistémica crónica de vaso grande y etiología desconocida, más frecuente en Japón, Asia Oriental, Sudeste Asiático, India y México^(15,38). Afecta más a jóvenes (2ª-3ª década de la vida) con predilección por el sexo femenino⁽³⁹⁾. Afecta sobre todo a la aorta y sus ramas produciendo engrosamiento de la pared, estenosis, trombosis y formación de aneurismas⁽³⁹⁾. La afectación pulmonar es muy frecuente, entre un 14% y un 100%⁽³⁹⁾, y puede ser la única manifestación. Se caracteriza por estenosis de arterias pulmonares principales o de sus ramas y aneurismas postestenóticos. Puede ser asintomática o producir dolor torácico, disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar⁽³⁹⁾. El diagnóstico se hace en base a la arteriografía, angio-TC, angio-resonancia magnética y, más recientemente, PET^(1,39,40). El tratamiento se ha basado en los corticoides con respuesta en un 50% de casos. Cuando se aso-

cia a otros inmunosupresores se emplean metotrexate, azatioprina o micofenolato^(36,39), con mayor tasa de respuestas y más prolongadas⁽³²⁾. La supervivencia global a cinco años es mayor del 80%^(32,39).

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet (EB)⁽⁴¹⁾ se asocia al HLA B-51 y es más frecuente en Oriente Medio, países del Mediterráneo y Asia Central y Oriental. Es una enfermedad inflamatoria crónica-recurrente de etiología desconocida caracterizada por aftas orales recurrentes, úlceras genitales, uveítis y lesiones cutáneas⁽⁴¹⁾. La arteriopatía pulmonar se produce en un 5% de los casos^(32,42) consistente en aneurismas de arterias pulmonares y trombosis, y puede haber fístulas arteriobronquiales. La clínica va de asintomático a hemoptisis grave o fatal⁽⁴¹⁾. El riesgo de trombosis arterial y venosa está muy aumentado⁽⁴³⁾. El síndrome de Hughes-Stovin, que cursa con trombosis venosas y aneurismas pulmonares, probablemente es una forma de presentación de la EB. El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas. La afectación grave requiere corticoides a dosis altas, generalmente con inmunosupresores⁽⁴¹⁾. Los aneurismas suelen responder al tratamiento médico desapareciendo o disminuyendo de tamaño^(32,44). El tratamiento quirúrgico y endoarterial es una opción en casos complicados o que no responden, pero debe realizarse con la inflamación controlada para evitar complicaciones y recurrencias, dada la patergia inherente a la enfermedad.

ABREVIACIONES

- SNC: sistema nervioso central.
- ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.
- SHA: síndrome de hemorragia alveolar difusa.
- VAA: vasculitis asociadas a ANCA.
- PAM: poliangeítis microscópica.
- GW: granulomatosis de Wegener.
- VCS: vasculitis de Churg-Strauss.
- ANCA-PR3: ANCA anti-proteinasa 3.

- ANCA-MPO: ANCA antimieloperoxidasa.
- GN: glomerulonefritis.
- hLAMP-2: glicoproteína de membrana lisosomal humana.
- IFI: inmunofluorescencia indirecta.
- TC: tomografía computarizada torácica.
- EB: enfermedad de Behçet.
- ANA: anticuerpos antinucleares.

BIBLIOGRAFÍA

- Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1744-50.
- Frankel SK, Jayne D. The pulmonary vasculitides. *Clin Chest Med*. 2010;31(3): 519-36.
- Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000;55:502-510.
- Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(9): 1151-7.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-7.
- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117(1):39-50.
- Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin & Experimental Immunology*. 2010;160(2):143-60.
- Mohan N, Kerr GS. ANCA-associated small vessel vasculitis: clinical and therapeutic advances. *Cur Rheum Rep*. 2010; 12(6):406-13.
- Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3):491-506.
- Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: where to go? *Clin & Experimental Immunology*. 2011; 164:Suppl-3.
- Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3): 447-61.
- Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003;115(4):284-90.
- Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy & Clin Immunol*. 2001;108(2): 175-83.
- Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003;361(9357):587-94.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in north-west Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis & Rheum*. 2003;49(3):388-93.
- Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis & Rheum*. 2003;48(8): 2299-309.
- Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis & Rheu*. 2004; 51(1):83-91.
- Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, DeRemee RA. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Resp & Crit Care Med*. 1995; 151:522-6.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1): 26-37.
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Cur Op Rheum*. 2004;16(1):9-17.
- Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Test for Idiopathic Vasculitides: Metaanalysis with a focus on Antimyeloperoxidase Antibodies. *J of Rheum*. 2001;28(7): 1584-90.
- Wiik AS. Autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010; 36(3):479-89.
- Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Europ Resp J*. 1997; 10(12):2738-43.

24. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc of Nephrology: CJASN*. 2010;5(8):1394-400.
25. Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease: vasculitis. *BMJ*. 2000;320(7245):1325-8.
26. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheum*. 2004;51(2):278-83.
27. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114(6):463-9.
28. Jayne D. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J of Med*. 2003;349(1): 36-44.
29. De Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2001;16(10):2018-27.
30. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
31. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van PP, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *New Engl J of Med*. 2010;363(3):211-20.
32. Ramsey J, Amari M, Kantrow SP. Pulmonary vasculitis: clinical presentation, differential diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(6):420-8.
33. Holle JU, Wiczorek S, Gross WL. The future of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3): 609-21.
34. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Op Rheum*. 2003;15(1):3-10.
35. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumat*. 2009;48(12): 1560-5.
36. Flossmann O, Berden A, de GK, Hagen C, Harper L, Heijl C, Hoggund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
37. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, de GK, Savage C, Jayne D, Harper L, European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.
38. Arnaud L, Zahr N, Amoura Z. Preventing relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA*. 2011;305 (10):996-7.
39. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-6.
40. Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Europ J Radiol*. 2010;73(3):504-9.
41. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *New Engl J Med*. 1999;341(17): 1284-91.
42. Saenz A. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;3, 2004.
43. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Op Rheum*. 2003;15(1):11-6.
44. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gul A, Engin G, Acunas B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *Am J Roentgenology*. 1999;172 (3):729-35.