

Vasculitis pulmonares

HÉCTOR VEREA HERNANDO

Consultor Neumólogo.
HM Hospitales, Hospital Modelo. A Coruña.

hverea@gmail.com

RESUMEN

Las vasculitis son enfermedades que se caracterizan por inflamación de los vasos y múltiples manifestaciones clínicas dependientes del órgano irrigado por los vasos dañados. Las que con mayor frecuencia afectan al pulmón son las de vaso pequeño con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Cursan sin inmunocomplejos circulantes, al contrario que las vasculitis de vaso pequeño por inmunocomplejos y sin anticuerpos ANCA, en las que la afectación pulmonar es infrecuente. Su afectación preferente es el pulmón, pero también pueden dañar a riñón, sistema nervioso, piel, aparato digestivo y corazón. El diagnóstico biológico incluye la determinación de ANCA por inmunofluorescencia y elisa.

Se distinguen tres fenotipos clínicos: "*Granulomatosis con poliangeítis*" (antiguamente denominada *granulomatosis de Wegener*), "*Poliangeítis microscópica*", de curso clínico subagudo o agudo, y "*Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis*" (antiguamente denominada *síndrome de Churg-Strauss*), cuya evolución es más crónica y en la que los síntomas de vasculitis aparecen en el curso de un asma tórpida y corticodependiente. La gravedad y extensión es variable, con formas localizadas y leves, y otras graves, con afectación de órganos vitales. La determinación de ANCA y biopsia permite establecer el diagnóstico. El tratamiento con inmunosupresores ha mejorado la morbilidad y supervivencia de estas enfermedades.

Palabras Clave: Vasculitis; Poliarteritis; Capilaritis, Granulomatosis con poliangeítis, Poliangeítis microscópica, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, Enfermedad de Behçet, Hemorragia pulmonar, Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, ANCA.

Introducción

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación y necrosis en arterias, venas y capilares, y que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo con mayor o menor frecuencia según el tipo de proceso¹. En algunas ocasiones aparecen tras una infección o exposición a tóxicos, pero en la mayoría de casos la etiología es desconocida (vasculitis primarias). Por su escasa

frecuencia se catalogan como enfermedades huérfanas o raras, oscilando en Europa entre 13 - 54 casos por millón, con una incidencia mayor en varones de más de 50 años^{2,3}.

La lesión característica es la inflamación vascular, con infiltración leucocitaria, necrosis fibrinoide y destrucción del vaso con aneurismas, obstrucción de la luz, hemorragias e isquemia en los tejidos dependientes. El síndrome clínico acompañante refleja el tipo de vaso y órgano afectado, lo que explica que el paciente raramente se presente con sín-

tomas definidos o un cuadro específico. En esta situación el abordaje clínico es complejo y difícil, y en el diagnóstico diferencial hay que considerar algunos secundarismos medicamentosos e infecciones tórpidas⁴.

Las vasculitis pueden afectar a pacientes de cualquier edad, en ocasiones con una presentación aguda y potencialmente mortal. El diagnóstico precoz es esencial para evitar secuelas y se basa en criterios clínicos, de laboratorio y de imagen, pero la prueba definitiva es la biopsia de tejido. En ancianos la afectación suele ser más grave y con más lesiones pulmonares, muchas de ellas consecuencia de infecciones derivadas del tratamiento⁵.

Antes del tratamiento con inmunosupresores la esperanza de vida era muy limitada, incluso menos de un año, pero hoy en día, con tratamiento los pacientes evolucionan de forma crónica aunque con recaídas frecuentes y limitaciones en parte relacionadas con la propia terapia⁶.

Clasificación

Actualmente se sigue la clasificación de Chapel Hill, resultado de una reunión de expertos en 2012 en ese lugar del que tomó el nombre, en la que se adaptó una clasificación previa, basada en el tipo predominante de vaso afectado¹. Se consideran grandes vasos la aorta y sus grandes ramas, vasos de medio calibre las arterias viscerales (renal, hepática, mesentérica y coronarias) y vasos pequeños los capilares, vénulas y arteriolas. Una aportación importante fue considerar como categoría concreta las vasculitis que cursaban con anticuerpos circulantes frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Se incorporaron también algunas categorías clínicas y radiológicas y enfermedades no incluidas previamente como Behçet, Cogan y vasculitis secundarias (Tabla I).

Los ANCA son una familia de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos de los gránulos azurófilos de los neutrófilos, como la proteinasa 3 (PR3-ANCA), la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) y otros de significado incierto⁷. Aunque se pueden detectar en diversos procesos autoinmunes, los ANCA están particularmente asociados a las vasculitis de vaso pequeño, delimitando un subgrupo con mayor afec-

ción pulmonar, en el que se incluyen la granulomatosis con poliangeitis (anteriormente *granulomatosis de Wegener*), la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (anteriormente *síndrome de Churg-Strauss*), la angeitis pulmonar microscópica, y la capilaritis pulmonar idiopática paucimune, que puede considerarse una variante de la angeitis microscópica que cursa con hemorragia alveolar sin presentar alteraciones en otros órganos.

Esta clasificación ha resuelto problemas pedagógicos y operativos para el intercambio de información entre profesionales, pero tiene limitaciones. El criterio básico de esta clasificación, el tamaño del vaso alterado, no parece consistente desde el punto de vista biológico, ya que las características funcionales de vasos que irrigan órganos distintos no son homogéneas ni dependen del calibre⁸. Tampoco es funcional para su aplicación en el ámbito clínico, ya que no es fácil determinar el calibre de los vasos y no siempre se puede incluir a un paciente en un grupo concreto al presentar rasgos híbridos, superpuestos entre varias categorías.

También se ha cuestionado la definición de vasculitis asociada a ANCA, en la que se incluyen procesos en los que, paradójicamente, no se suelen detectar este tipo de anticuerpos. Otra cuestión polémica ha sido la decisión de eliminar epónimos, como ocurre con la nueva denominación de *granulomatosis de Wegener* (en referencia a un patólogo alemán de reconocida militancia nazi), aunque en otros procesos se mantienen denominaciones personales. Estas cuestiones están en debate y probablemente se resolverán en el futuro a medida aparezcan nuevos recursos diagnósticos y se entienda mejor su patogenia⁹.

Presentación clínica y afección pulmonar

Los síntomas y presentación de las vasculitis suelen ser de comienzo subagudo, de meses a semanas, aunque en algunos casos el comienzo es explosivo. No siguen un patrón sintomático definido, incluso en los casos en que el proceso afecta a un solo órgano¹⁰.

En las vasculitis de grandes vasos (Tabla I) la afección pulmonar es excepcional, aunque en la rara enfermedad de

Tipo de vaso afecto	Denominación	Afectación orgánica típica
I. VASCULITIS DE GRANDES VASOS	- Arteritis de Takayasu - Arteritis de células gigantes	- Aorta torácica y abdominal - Aorta, ramas craneales y temporales, asociada a polimialgia reumática
II. VASCULITIS DE VASOS DE MEDIO CALIBRE	- Poliarteritis nodosa - Enfermedad de Kawasaki	- Generalizada, múltiples órganos - Coronarias, S. linfomucocutaneo, niños
III a. VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS asociadas a ANCA	- <i>Poliangeitis microscópica</i> - <i>Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)</i> - <i>Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg–Strauss)</i>	- Pulmón (hemorragia alveolar difusa) - Granulomas, vía aérea, pulmón y otros. - Asma. Pulmón y otros. Eosinofilia
III b. VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS e inmunocomplejos	- <i>Enf. anticuerpos antimembrana basal glomérulo</i> - Vasculitis por crioglobulinas - Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein) - Vasculitis urticarial hipocomplementémica	- Capilares del riñón y pulmón - Piel, riñón, nervios (crioglobulinas) - Piel, gastrointestinal, artritis, riñón - Anticuerpos anti-C1q, nefritis, artritis
IV. VASCULITIS DE VASOS DE VARIOS CALIBRES	- <i>Enfermedad de Behçet</i> - Síndrome de Cogan	- Aftas, artritis, SNC, trombos y aneurismas pulmonares - Ocular, oído, aorta, valvulitis mitral
V. VASCULITIS DE ÓRGANO ÚNICO	- Angiitis cutánea (leucocitoclastica) - Vasculitis primaria del SNC - Aortitis - Otras	
VI. VASCULITIS ASOCIADA A OTRAS ENFERMEDADES	- Vasculitis lúpica, reumatoide, sarcoidea - Vasculitis por Virus B ó C - Aortitis sifilítica - Vasculitis por fármacos - Vasculitis paraneoplásica	

Tabla I: CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS (modificada de Chapel Hill, 2012). En negrilla y cursiva, las que afectan preferentemente al pulmón y tracto respiratorio.

Takayasu se puede desarrollar estenosis pulmonar, aneurismas postestenóticos e hipertensión pulmonar. La poliarteritis nodosa es una vasculitis de vasos de medio y pequeño tamaño y el ejemplo más característico de la afección general y progresiva, pero que raramente afecta al pulmón. Cursa con síntomas constitucionales, fiebre y artromialgia

durante semanas o meses y otros que dependen de los múltiples órganos dañados, como el sistema nervioso periférico, el digestivo, riñón y piel.

Las "vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA", de la clasificación de Chapel Hill, lesionan de manera preferente a los capilares, vénulas y pequeñas arteriolas del

pulmón^{10,11}. También se denominan pauci-inmunes, para diferenciarlas del grupo de vasculitis de vaso pequeño por inmunocomplejos y sin anticuerpos ANCA circulantes. Su cuadro clínico es amplio y variable, con síntomas de vía aérea (estridor en la granulomatosis con poliangeitis y asma, en la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis), infiltrados, masas o nódulos pulmonares y hemoptisis (Tabla II). Además, pueden tener otros síntomas por la alteración de otros órganos, como el riñón, corazón, sistema nervioso,

piel u otros. Así, en la poliangeitis microscópica destaca la participación renal, con glomerulonefritis y fallo renal rápidamente progresivo, con hemorragia pulmonar a veces poco expresiva, pero que de forma subclínica puede observarse en gran número de casos.

Por el contrario, en el subgrupo de vasculitis de vasos pequeños e inmunocomplejos, la alteración pulmonar es infrecuente. La enfermedad de Schönlein-Henoch, una enfermedad pediátrica, en los raros casos que afecta a adultos

Presentación y sintomatología clínica		Enfermedades
Hemorragia alveolar difusa	Fallo respiratorio (Con o sin hemoptisis)	Poliangeitis microscópica Capilaritis idiopática pauciinmune Enfermedad anti-GBM Vasculitis lúpica y collagenopatías
Masas y nódulos	Con cavitación o no	Granulomatosis con poliangeitis
Infiltrados nodulares o mal definidos	En ocasiones migratorios	Granulomatosis con poliangeitis Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
Afectación vía aérea superior	Nasal (epistaxis, perforación tabique) Tráquea y grandes bronquios	Granulomatosis con poliangeitis
Asma y eosinofilia periférica	Asma severo precediendo a la vasculitis Neuritis, cardiopatía grave, púrpura	Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
Hemoptisis	Infiltrados alveolares	Poliangeitis microscópica Granulomatosis con poliangeitis Enfermedad de Behçet
Fallo renal y pulmonar	Glomerulonefritis rápidamente progresiva Proteinuria, hematuria, hipertensión arterial Infiltrados pulmonares difusos	Poliangeitis microscópica Granulomatosis con poliangeitis Enfermedad anti-GBM Vasculitis lúpica
Aneurismas y estenosis arterias pulmonares	Hemoptisis, trombosis Hipertensión pulmonar	Enfermedad de Behçet Enfermedad de Takayasu
Mononeuritis múltiple	Varias localizaciones	Vasculitis por ANCA y otras
Purpura	Palpable (Leucocitoclástica)	Vasculitis por ANCA y otras

Tabla II: PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS PULMONARES. Tipo de afectación orgánica y sintomatología clínica de las vasculitis pulmonares.

puede cursar con hemorragia alveolar. También es muy rara la hemorragia pulmonar en la crioglobulinemia mixta esencial. La excepción es la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, que cursa con glomerulonefritis rápidamente progresiva y frecuentemente hemorragia pulmonar. La vasculitis del lupus, con depósitos de inmunocomplejos, también puede lesionar el pulmón, pero es más rara en las vasculitis asociadas a otros tipos de colagenosis.

Al margen de las vasculitis de vaso pequeño, también hay que considerar la enfermedad de Behçet, una vasculitis sistémica infrecuente que puede cursar con aneurismas pulmonares y hemoptisis (Tabla I).

Patogenia

Salvo en el caso de los fármacos, tóxicos y algunas infecciones, la causa de las vasculitis no se conoce. Más que una causa definida, debe existir una interacción entre elementos genéticos y ambientales⁸. La responsabilidad de los ANCA en la patogenia es real y no un epifenómeno del proceso inflamatorio. Se cree que tras una exposición a productos proinflamatorios, probablemente tras una infección, se induce la presencia de moléculas de adhesión en el endotelio y la estimulación de neutrófilos. En el endotelio se induce el reclutamiento y la adhesión leucocitaria. En los neutrófilos se produce la traslocación de los antígenos PR3 y MPO desde los gránulos a la membrana celular, donde son accesibles a los autoanticuerpos. Su unión a los ANCA circulantes desencadena la liberación de enzimas proteolíticos, citocinas inflamatorias y radicales libres, con resultado de daño tisular en los vasos. Probablemente participen también los anticuerpos antilisosoma de la membrana (Anti-LAMP2), un subtipo de ANCA coexistente con los anteriormente descritos.

Otras células implicadas son los monocitos-macrófagos, dado que además de ser un componente celular importante en los granulomas, se pueden activar por ANCA y generar citocinas y radicales de oxígeno que perpetúan la respuesta inflamatoria. También participan de células específicas B ANCA, reguladas a su vez por un proceso T dependiente, lo que justifica la eficacia del tratamiento anti-CD20 y con antilinfocitos T.

La susceptibilidad genética es un importante factor de riesgo¹². Varios polimorfismos se han relacionado con las vasculitis asociadas a ANCA, lo que indica que el riesgo es poligénico, es decir, que cada variante contribuye modestamente como factor de riesgo de enfermedad. En recientes estudios de genes candidatos y genómicos por GWAS se ha encontrado una fuerte asociación entre la granulomatosis con poliangeitis (mayoritariamente PR3-ANCA) y los locus HLA-DP, PRTN3 (que codifica la proteinasa 3, PR3), SERPINA1 (que codifica alfa-1-antitripsina, un enzima que inhibe la actividad PR3 y reduce el daño tisular) y SEMA6A (semaforina), mientras que la poliangeitis microscópica (mayoritariamente MPO-ANCA) se ha asociado con el HLA-DQ^{12,13}. Esto apoya el que la granulomatosis PR3-ANCA y la poliangeitis microscópica (mayoritariamente MPO-ANCA) se consideren procesos autoinmunes diferentes aunque tengan rasgos clínicos comunes. También se ha tipificado genéticamente a los pacientes con *Churg-Strauss*, comprobándose que el gen HLA-DRB4 es más frecuente y se correlaciona con más manifestaciones vasculíticas y presencia de ANCA¹⁴.

Respecto a los factores ambientales, un papel importante es el de las infecciones activas, de manera particular la infección crónica nasal por *Staphylococcus aureus*¹⁵. Es interesante señalar que los anticuerpos anti-LAMP2 contienen un epitopo similar al de una proteína adhesiva de las bacterias Gram-negativas, por lo que una infección de este tipo en un huésped susceptible, podría inducir autoanticuerpos potencialmente lesivos. El papel de la infección como desencadenante de vasculitis está siendo investigado en un proyecto internacional denominado INTRINCATE (infectious triggers of chronic autoimmunity) cuyos resultados se conocerán en el transcurso de este año¹⁶.

Diagnóstico

No existen criterios clínicos para el diagnóstico de las vasculitis, pero en muchos casos se pueden detectar pistas para su sospecha clínica. En el caso de las vasculitis pulmonares los síntomas son polimorfos y no siempre limitados al área respiratoria (Tabla II), por lo que las pruebas diagnósticas se deben adaptar al tipo de presentación¹¹. Es importante considerar los diagnósticos alternativos, su historia natural

y la interferencia de posibles complicaciones (infecciones, efectos secundarios de fármacos). Aunque la histología suele ser lo que decide el diagnóstico definitivo, no siempre es necesario recurrir a la biopsia, como ocurre p.e., en la enfermedad de Behçet.

Imagen

Una radiografía de tórax puede mostrar la naturaleza cambiante de los infiltrados (*Churg-Strauss*). Si existen nódulos o masas, la TAC puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias, en cuyo caso los hallazgos en mediastino pueden sugerir tumor¹⁷. Si hay lesiones cavitadas debe descartarse infección, especialmente tuberculosis. Una TAC con reconstrucción de la vía aérea puede definir lesiones granulomatosas en tráquea. La angio-TAC y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) son excelentes técnicas para estudiar la afectación de grandes vasos. No hay datos acerca de la utilidad de la imagen por Tomografía por Emisión de Positrones (PET-FDG), probablemente no ayude en el diagnóstico diferencial con un tumor, ya que en las vasculitis, como en las neoplasias, las lesiones son metabólicamente activas, pero puede ser de interés para seguir la evolución y adaptar el tratamiento¹⁸.

Broncoscopia

La broncoscopia debe plantearse en cualquier caso de hemorragia pulmonar o infiltrados difusos. Si el paciente presenta insuficiencia respiratoria debe realizarse con el soporte necesario para mantener buena saturación. La visualización de la vía aérea puede mostrar granulomas, alteraciones sugestivas de tumor (sarcoma de Kaposi), restos hemáticos (hemorragia pulmonar) o secreciones purulentas. Si no se observa sangre macroscópica debe realizarse un lavado broncoalveolar para comprobar si hay macrófagos cargados de siderina. Otras muestras deben procesarse para investigar micobacterias u hongos. En las masas y lesiones infiltrativas la biopsia transbronquial puede mostrar lesiones diagnósticas^{19,20}. Por el contrario, con infiltrados difusos, cuando hay hemorragia extensa o el paciente está en insuficiencia respiratoria, su rentabilidad es escasa y los riesgos aumentan. En estas situaciones incluso la biopsia quirúrgica no suele mostrar hallazgos específicos y los

cambios histológicos sutiles, como la capilaritis, pueden ser interpretados con dudas por patólogos no experimentados.

Otras biopsias

Para los nódulos o masas se puede realizar biopsia con aguja percutánea guiada por TAC, si otro medio no es accesible. El material debe enviarse al laboratorio en fresco, para las técnicas especiales. Las tinciones y cultivos deben excluir microorganismos. Cuando no se puede obtener el diagnóstico con técnicas menos invasivas, se debe plantear la biopsia quirúrgica, hoy en día, siempre por videotoroscopia. Es de ayuda en pacientes con lesiones definidas pero, como ya comentamos, en pacientes graves en los que la lesión pulmonar es difusa y con hemorragia, los resultados pueden ser frustrantes, por lo que en estos casos deben agotarse otros recursos. Las biopsias de otros órganos, como la piel o la mucosa nasal, se realizan si hay indicaciones de afección. En los nervios periféricos se puede localizar el lugar idóneo por electromiografía o mediante ecografía²¹. Si hay insuficiencia renal o alteraciones en el sedimento, se opta por la biopsia renal, que mostrará necrosis fibrinoide y proliferación extracapilar, pero muchas veces sin signos específicos de vasculitis²². Tampoco es de esperar que en otras localizaciones las biopsias muestren siempre hallazgos típicos²³.

Pruebas funcionales respiratorias

En el seguimiento del *Churg-Strauss* la espirometría muestra obstrucción bronquial, a veces poco reversible (asma crónica). En otros casos sugiere restricción. Si hay anemia debe realizarse el test de capacidad de difusión, que debe sugerir hemorragia pulmonar cuando la Kco corregida es superior a 100%.

Análisis

Incluye el hemograma (recuento de eosinófilos), urino-análisis con examen microscópico, bioquímica para evaluar la función renal y hepática, proteína C-reactiva, serología de hepatitis, anticuerpos antinucleares, antimembrana basal, antifosfolípidos, péptido cíclico citrulinado, complemento, crioglobulinas y determinación de ANCA.

Diagnóstico	Casos	PR3-ANCA	MPO-ANCA	No ANCA	Pacientes +
Granulomatosis con poliangeitis	364	323 (89%)	25 (7%)	12*	96 %
Poliangeitis microscópica	85	16 (19%)	67 (79%)	1	98 %
Granulomat. eosinofílica con poliangeitis	36	0 (0%)	23 (64%)	13	64 %

Tabla III: ANCA EN LAS VASCULITIS PULMONARES. Porcentaje de pacientes con ANCA circulantes según el tipo de vasculitis. (*): 10 pacientes con formas limitadas de enfermedad (Modificada de Kallenberg, 2014).

Determinación de ANCA

Constituye la prueba analítica básica y diagnóstica para estos procesos. El método de detección inicial es mediante inmunofluorescencia indirecta, que en los positivos mostrará un patrón perinuclear (p-ANCA) con reactividad contra la mieloperoxidasa o citoplasmático (c-ANCA) reactivo contra la proteinasa-3. En ocasiones se encuentra un patrón atípico (A-ANCA) por combinación de las otras tinciones y debido a múltiples reactividades, que puede encontrarse en diferentes procesos no relacionados con las vasculitis^{7,24}. Tras la inmunofluorescencia, una prueba muy sensible que se utiliza como primera aproximación, en los positivos se realiza la determinación por ELISA, que es más específica, para titulación de PR3-ANCA o MPO-ANCA. La citometría de flujo permite detectar simultáneamente múltiples autoanticuerpos y también se están desarrollando métodos con antígenos muy selectivos para incrementar la especificidad²⁵.

Los anticuerpos PR3-ANCA se asocian preferentemente con la *granulomatosis de Wegener*, y los MPO-ANCA con la poliangeitis microscópica, el síndrome de *Churg-Strauss*, así como en la glomerulonefritis necrotizante con semilunas. En el *Wegener*, se detectan positivos en la mayoría de los casos y los únicos casos negativos se presentan en las formas limitadas (Tabla III).

La presencia de ANCA en un contexto clínico adecuado apoya fuertemente el diagnóstico y en casos muy concretos y seleccionados puede obviar la necesidad de biopsia. Con ciertas limitaciones puede ser un parámetro orientativo acerca de la evolución y posibles recaídas. Por el contrario,

el hallazgo de anticuerpos ANCA no es patognomónico y no siempre indica vasculitis²⁶. Se han observado títulos bajos en enfermedades inflamatorias intestinales, otro tipo de autoinmunes e infecciones, sin que en un seguimiento de años se haya comprobado la aparición de vasculitis²⁷. Un listado amplio de falsos positivos puede verse en Bosch et al²⁴.

Granulomatosis con poliangeitis (*Granulomatosis de Wegener*)

Su característica patológica es la vasculitis granulomatosa de pequeño y mediano calibre, afectando preferentemente al sistema respiratorio (Tabla IV). No tiene preferencia por ninguno de los sexos y, aunque se ha visto en otras edades, la presentación habitual es en adultos mayores de 45 años. Como factor de riesgo hay que señalar la exposición a sílice, polvo de grano y metales pesados²⁸.

Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, como artralgia, fiebre y malestar general, con manifestaciones en el área otorrinolaringológica, rinosinusitis crónica, otitis y la típica destrucción de hueso y cartílago nasal en forma de silla de montar. El pulmón es el órgano que se altera con mayor frecuencia, puede presentarse con estenosis traqueal y úlceras bronquiales, pero lo más habitual son nódulos o masas pulmonares de aspecto tumoral y a veces cavitadas (Figura 1). También pueden observarse atelectasias segmentarias, imágenes de posibles infartos y derrame pleural. En ocasiones también desarrollan hemorragia alveolar.

Un 25% de los casos se presenta con lesión de un solo órgano. Estas formas limitadas o localizadas, según se siga la

	Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)	Poliangeitis Microscópica	Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss)
Curso evolutivo	Cíclico, subagudo	Subagudo, agudo	Crónico y deterioro agudo
Factores de riesgo	Silice, Staph aureus nasal	Tóxicos	Antileucotrienos
Eosinofilia	-	-	++++
Pulmón	Masas, cavitaciones	Hemorragia alveolar, fibrosis	Infiltrados, micronódulos
Via aérea	Granulomas y estenosis	-	Asma corticodependiente
Nariz, oído	Rinitis destructiva, sordera	-	Poliposis nasal
Glomerulonefritis	+++	++++	+
Piel	++	+++	+++
S Nervioso	++	+++	++++
Otros	Digestivo	Artralgias	Digestivo Corazón, muy frecuente
Patología	Vasculitis Granulomas	Vasculitis Hemorragia alveolar Capilaritis	Vasculitis Granulomas eosinofílicos Infiltración eosinófilos

Tabla IV: CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

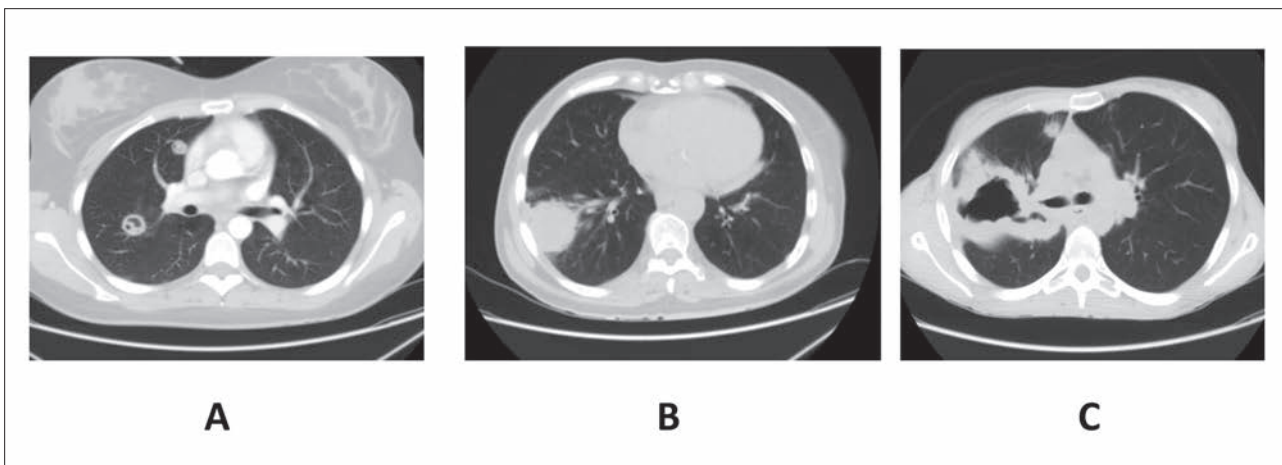


Figura 1. Granulomatosis con poliangeitis (Granulomatosis de Wegener). A: TAC torácico mostrando nódulos múltiples, alguno cavitado. B: Gran masa pulmonar sólida. C: Masa cavitada con paredes gruesas y anfractuosa.

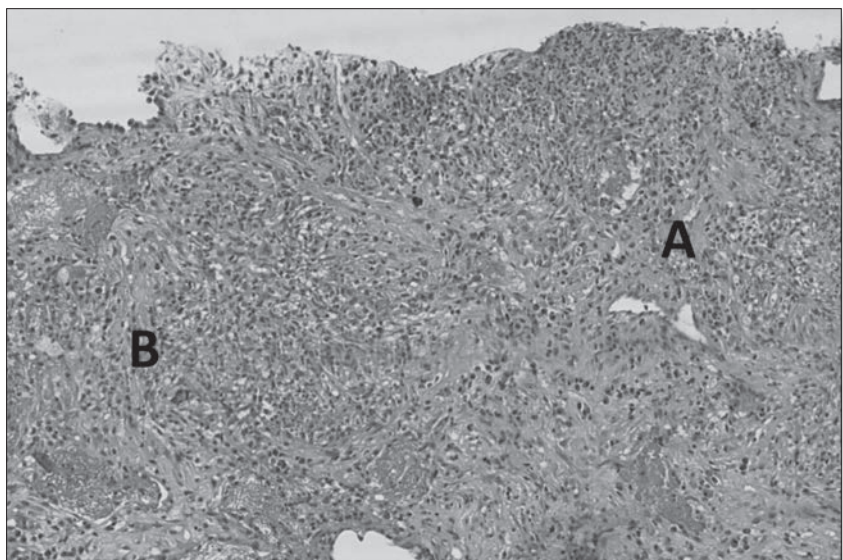
literatura americana o europea, tienen mayor supervivencia y tendencia a lesiones destructivas en las vías respiratorias altas. Otros pacientes cursan con un proceso más generalizado en el que es frecuente la participación renal, en forma de glomerulonefritis grave. Otros órganos que pueden ser origen de síntomas son, la piel, ojos, sistema nervioso y aparato digestivo.

El diagnóstico diferencial es muy amplio y debe apoyarse en datos analíticos, sobre todo en la determinación de anticuerpos PR3-ANCA que, como ya comentamos, en las formas limitadas pueden ser negativos. Cuando se aprecian masas o cavitaciones pulmonares se debe descartar tumor o tuberculosis. La presencia de hematuria y proteinuria indica glomerulonefritis. Otros datos analíticos permitirán descartar otros procesos autoinmunes.

Aunque el hallazgo de PR3-ANCA es muy sugestivo del proceso y en casos graves es un argumento para iniciar el tratamiento, siempre que sea posible debe realizarse una biopsia en el órgano alterado (Figura 2). En la nariz puede comprobarse vasculitis en 40% de los casos, pero con frecuencia los hallazgos de biopsia son inespecíficos²³. La biopsia renal suele mostrar glomerulonefritis con semilunas y ausencia de depósitos inmunes²². En pulmón puede plantearse la biopsia transbronquial¹⁹, pero en ocasiones solo evidenciará neumonitis organizativa o capilaritis, por lo que, en función del caso y la experiencia local, puede ser aconsejable la biopsia por videotoracoscopia.

El tratamiento inmunodepresor induce respuesta positiva en la casi totalidad de los casos, con remisiones muy prolongadas. La determinación de ANCA es de interés en el seguimiento, pero sus niveles no se asocian categóricamente con recaídas ni con buena evolución²⁹.

Figura 2. Biopsia percutánea de un caso de granulomatosis con poliangeitis. A: vasculitis en un pequeño vaso. B: infiltrado inflamatorio granulomatoso en el que se aprecia una célula gigante.



Poliangeitis microscópica

Su edad de presentación suele ser entre los 50-60 años, aunque al igual que en la granulomatosis con poliangeitis, puede desarrollarse a cualquier edad³⁰. El comienzo suele ser abrupto. Puede afectar cualquier órgano, pero los síntomas predominantes dependen de la afectación renal, con glomerulonefritis rápidamente progresiva (Tabla IV). En pulmón, al contrario que en las otras vasculitis ANCA, no se manifiesta con nódulos, sino con neumonitis difusa y hemorragia alveolar con un substrato patológico de capilaritis³¹. Aunque clásicamente se estimaba que la participación pulmonar se presentaba en el 25 - 50% de los pacientes, series recientes indican que es más frecuente, con infiltrados en 92% y hemoptisis en el 40% de los casos³².

La hemorragia pulmonar (Figura 3) es de curso muy grave y frecuente causa de muerte. No siempre se manifiesta con hemoptisis, por lo que para confirmarlo deben buscarse siderófagos en el lavado broncoalveolar. La biopsia pulmonar puede ser de difícil interpretación ya que no suele mostrar granulomas ni marcada eosinofilia y no es fácil identificar los capilares necróticos³³. La enfermedad también puede afectar a sistema nervioso periférico, piel, musculo-esquelético y tracto gastrointestinal³⁴. En la mayoría de casos se detectan MPO-ANCA (Tabla III).

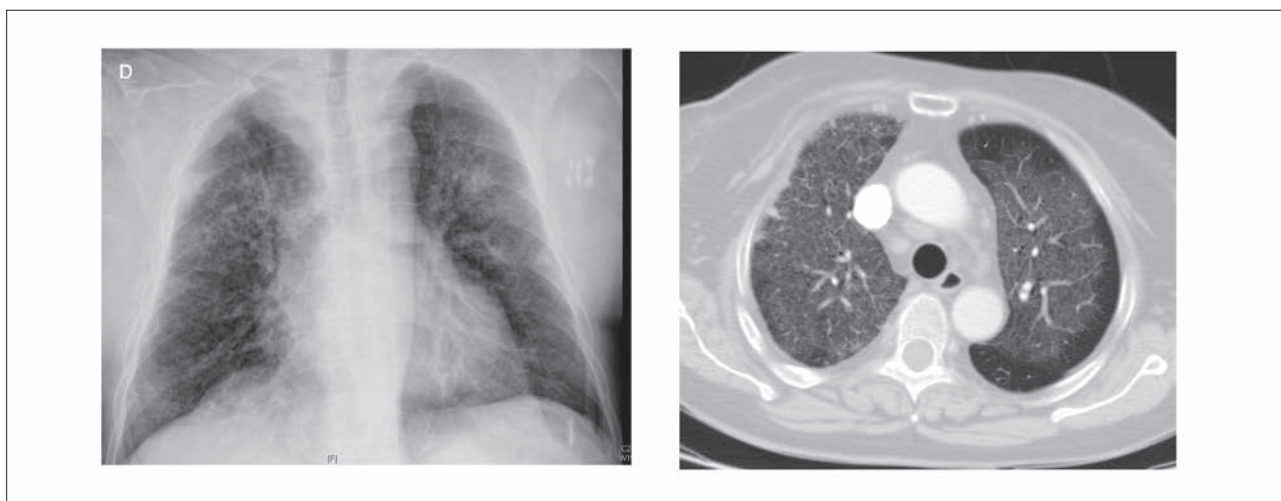


Figura 3. Poliangeitis microscópica. Radiografía posteroanterior de tórax y TAC mostrando infiltrados pulmonares difusos debido a hemorragia pulmonar.

Síndrome pulmón-riñón

Es una situación clínica grave relacionada con la poliangeitis microscópica³⁵, caracterizada por fallo renal rápidamente progresiva e infiltrados pulmonares con hemorragia alveolar difusa. Su causa más frecuente es la vasculitis pauci-inmune asociada a ANCA, especialmente la poliangeitis microscópica. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal (antiguamente S. de Goodpasture), por anticuerpos contra un dominio del colágeno IV de la membrana alveolar y glomerular y que, en algún caso, puede coexistir con vasculitis. También pueden cursar con glomerulonefritis y hemorragia pulmonar enfermedades autoinmunes mediadas por inmunocomplejos, como lupus, crioglobulinemia o Schönlein Henoch. La vasculitis por fármacos o drogas (cocaína) puede cursar con este tipo de afectación.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis

(Síndrome de Churg-Strauss)

Es la enfermedad menos frecuente del grupo de vasculitis asociadas a ANCA. Se caracteriza por asma, eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares, con afectación sistémica y participación de otros órganos, más frecuente piel, así

como corazón, digestivo, riñón y sistema nervioso (Tabla IV). Se suele presentar en la cuarta-quinta década de la vida y con igual frecuencia en los dos sexos^{36,37}. Aunque en muchas ocasiones se ha denominado "alérgica", no tiene relación con fenómenos de hipersensibilidad inmediata.

Un factor de riesgo es la toma de antileucotrienos. Se postuló que en estos casos la vasculitis aparecería por desenmascaramiento al reducir los corticoides, pero este efecto de los antileucotrienos es muy modesto. En algún caso se ha comprobado recaída al reintroducirllos y revisiones recientes confirman su relación con la enfermedad³⁸. Otro factor de riesgo es la susceptibilidad genética vinculada al gen HLA-DRB4; precisamente su identificación se ha propuesto como criba para seleccionar a asmáticos que pudiesen desarrollar *Churg-Strauss* y en los que hubiese que evitar el uso de antileucotrienos³⁹.

En la evolución de esta enfermedad se distinguen tres fases, una de asma crónica cortico-dependiente, que suele durar años y cursar con rinosinusitis y poliposis nasal. Le sigue una fase eosinofílica, en la que aparece eosinofilia circulante de más de 1.500/uL e infiltrados pulmonares (Figura 4). En tercer lugar aparece la vasculitis, que se manifiesta con fiebre, grave deterioro general, y afectación de diferentes órganos. Es frecuente la púrpura palpable, la neuropatía periférica y las alteraciones de tubo digestivo. La afecta-

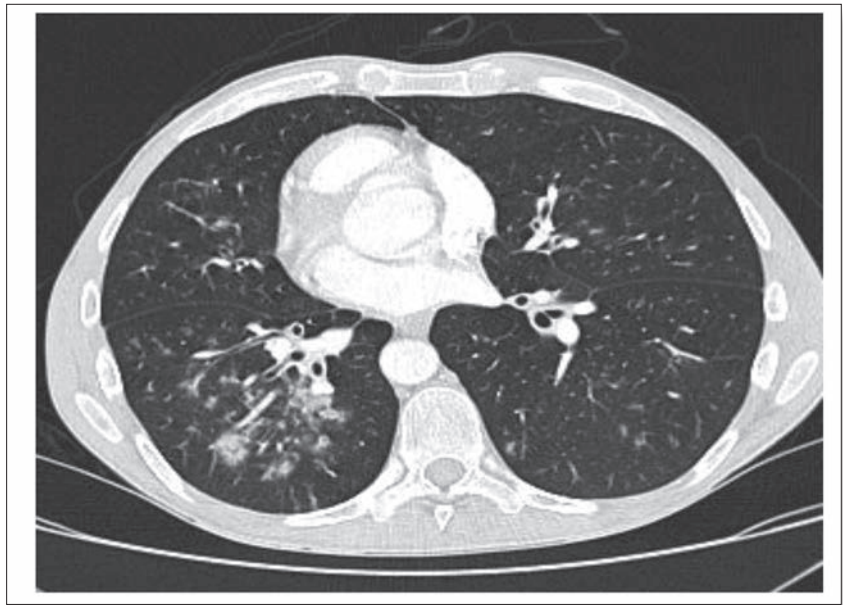


Figura 4. Infiltrados alveolo-nodulares en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Síndrome de Churg-Strauss).

ción cardíaca suele ser grave y frecuentemente es la causa de muerte. La participación renal es menos importante que en otras vasculitis. Como paradoja, debe destacarse que en la fase vasculítica, el asma tiende a estar más controlada.

Los infiltrados pulmonares en el S. De *Churg-Strauss* se presentan como opacidades heterogéneas y habitualmente evanescentes. El diagnóstico diferencial incluye la neumonía eosinófila crónica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y las infecciones parasitarias. El diagnóstico se basa en la forma de presentación clínica y la determinación de ANCA (MPO-ANCA), pero esta determinación es negativa en muchos casos, por lo que puede ser necesario recurrir a biopsia pulmonar, de nervio o piel (muchas veces inespecífica). Datos que requieren confirmación sugieren que la presencia de ANCA se asocia con mayor incidencia de enfermedad renal y neuropatía periférica y necesidad de mayor dosis de corticoides para su control⁴⁰.

Otras vasculitis con afectación pulmonar

Al margen de las vasculitis de vaso pequeño asociadas a ANCA, que pueden considerarse las genuinamente pulmonares, y las manifestaciones pulmonares más o menos esp-

rádicas de otras vasculitis y enfermedades autoinmunes que ya hemos comentado, debemos considerar especialmente relacionados con el pulmón, otros procesos muy característicos que cursan con vasculitis no fácilmente encuadrables en las categorías anteriores.

Capilaritis pauci-inmune con hemorragia pulmonar

Es un cuadro grave, que cursa con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica¹⁰. Tiene algunas similitudes con las enfermedades autoinmunes que incluidas en el síndrome pulmón-riñón, pero sin afectación renal. No se detectan ANCA ni otros anticuerpos circulantes³¹. En las biopsias no es fácil apreciar la inflamación capilar, únicamente infiltración neutrofilica intersticial y en septos alveolares con cariorrexis y exudado proteináceo con polvo nuclear, hemorragia fresca y hemosiderina, y ausencia de depósitos inmunes³³. En las necropsias sólo se encuentra afectación pulmonar. Se ha postulado que es una variante limitada de la poliangeítis microscópica y, como tal, se encuadra en la familia de las vasculitis de vaso pequeño. También se ha puesto en relación con la hemosiderosis idiopática. El diagnóstico diferencial debe ser muy amplio, incluyendo incluso estenosis mitral no conocida. La respuesta a inmunosupresores y corticoides suele ser buena, pero no

siempre uniforme. El seguimiento es esencial para vigilar la posible aparición de signos de vasculitis en otros órganos.

Enfermedad de Behçet (Tabla I)

Es una vasculitis generalizada que cursa con aftas orales y genitales, uveítis, artritis, afectación del sistema nervioso central, trombosis e infartos de pulmón y aneurismas de arterias pulmonares⁴¹. Puede presentarse con hemoptisis debido a la ruptura de los aneurismas o capilaritis y vasculitis de pequeño vaso.

Neumopatía intersticial asociada a vasculitis

Es un proceso fibrótico, con imágenes en TAC del tipo de la UIP o de neumonitis no específica y, frecuentemente, siderófagos en lavado broncoalveolar. Cursa con ANCA circulantes (suelen ser MPO-ANCA), hallazgos de poliangeitis microscópica, con vasculitis extrapulmonar y ocasionalmente granulomas. Su evolución es progresiva y grave⁴².

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Es una enfermedad que aparece con más frecuencia en mujeres de menos de 30 años, que cursa con niveles bajos de C1q, brotes de urticaria (vasculitis leucocitoclástica), artritis y disnea progresiva, grave e invalidante por enfisema panacinar. Aunque algún caso ha tenido respuesta farmacológica, el tratamiento suele ser el trasplante pulmonar⁴³.

Tratamiento y pronóstico

Las vasculitis asociadas a ANCA son procesos muy graves, y sin tratamiento tienen una mortalidad muy elevada a los pocos meses del diagnóstico. Esta evolución maligna ha mejorado notablemente con el tratamiento con inmunosupresores. Se inicia con una fase de inducción a la que seguirá otra de mantenimiento y su intensidad se ajusta según la extensión del proceso y compromiso clínico en cada paciente concreto. El objetivo es prevenir daño permanente a órganos vitales^{6,44}.

El abordaje habitual en el *Wegener* incluye la asociación de corticoides y ciclofosfamida en tomas diarias por vía oral,

pero los efectos adversos, la falta de respuesta en ocasiones y la tasa de recaídas ha abierto la posibilidad a otras modalidades terapéuticas⁴⁵. El tratamiento con ciclofosfamida en pulsos endovenosos supone menos dosis acumulativa y menos morbilidad, pero parece tener más recurrencias que la modalidad oral⁴⁶. Rituximab (un anti-CD20), es otra alternativa para la inducción en formas graves, y hoy día se considera junto a la ciclofosfamida el tratamiento de elección en estas situaciones. Metotrexate con corticoides se ha utilizado en inducción en formas limitadas o menos graves.

Tres a seis meses después de iniciado el tratamiento de inducción, se continua con el de mantenimiento, con fármacos menos tóxicos. La azatioprina es un fármaco seguro y eficaz del que se tiene gran experiencia, aunque recientemente se ha concluido un ensayo con rituximab en el que se alcanzaron tasas de remisión superiores a las de la rama con azatioprina⁴⁷. También se han utilizado leflunomida, mofetil-micofenolato y metotrexate, este último siempre que no haya insuficiencia renal. La utilización de plasmaféresis es controvertida y se reserva para casos graves, con insuficiencia renal o hemorragia pulmonar de evolución tórpida, o cuando concurrentemente se detectan anticuerpos antimembrana basal. Los resultados con anti-TNF no han sido satisfactorios.

En las formas limitadas, en el área ORL u oftálmica, puede conseguirse una respuesta favorable con co-trimoxazol sólo o combinado con corticoides e inmunosupresores. La restauración quirúrgica no siempre es eficaz ya que es compleja y puede dejar secuelas.

En el *síndrome de Churg-Strauss* el tratamiento básico es la corticoterapia junto a inmunosupresores en función de la gravedad³⁷. Se han publicado experiencias con rituximab en formas refractarias, pero no hay estudios controlados. Otras opciones en perspectiva son mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL5, y pitakinra, un anti-IL4 y IL-13, que han mostrado eficacia en asma e hipereosinofilia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.

2. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):93-9.
3. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):388-93.
4. Miloslavsky EM, Stone JH, Unizony SH. Challenging mimickers of primary systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):141-60.
5. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao M. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Older Patients. *Medicine.* 2008;87(4):203-209.
6. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):177-84.
7. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity.* 2005;38(1):93-103.
8. Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):454-62.
9. Mahr A, de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):1-9.
10. Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonary vasculitides. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):216-24.
11. Casian A, Jayne D. Current modalities in the diagnosis of pulmonary vasculitis. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6(6):499-516.
12. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):10-7.
13. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):214-23.
14. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U et al. Secondary and Primary Vasculitis Study Group. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3159-66.
15. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, Dimcic Z, Ivanovic B, Nikolic M. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):893-904.
16. INTRINCATE. Disponible en: <http://www.intricate.eu/#>
17. Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics.* 2010;30(1):33-53.
18. Soussan M, Abisror N, Abad S, et al. FDG-PET/CT in patients with ANCA-associated vasculitis: case-series and literature review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):125-31.
19. Lombard CM, Duncan SR, Rizk NW, Colby TV. The diagnosis of Wegener's granulomatosis from transbronchial biopsy specimens. *Hum Pathol.* 1990;21(8):838-42.
20. Kelly MM, Naert K, Scheider-MacRae N. The Diagnosis Of Anca-Associated Pulmonary Vasculitis: Transbronchial Biopsy Vs Wedge Biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187;2013:A2866
21. Grimm A, Décard BF, Bischof A, Axer H. Ultrasound of the peripheral nerves in systemic vasculitic neuropathies. *J Neurol Sci.* 2014 15;347(1-2):44-9.
22. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):953-60.
23. Borner U, Landis BN, Banz Y, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(6):475-80.
24. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet.* 2006;368(9533):404-18.
25. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):494-501
26. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(4):849-62.
27. Knight A, Ekblom A, Brandt L, Askling J. What is the significance in routine care of c-ANCA/PR3-ANCA in the absence of systemic vasculitis? A case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S53-6.
28. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
29. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):313-8.
30. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P).* *Medicine (Baltimore).* 2000;79(4):222-33.
31. Lee AS, Specks U. Pulmonary capillaritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(5):547-55.
32. Wilke L, Prince-Fiocco M, Fiocco GP. Microscopic polyangiitis: a large single-center series. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(4):179-82.

33. Katzenstein A-L A. Capillaritis syndromes. Histologic features of capillaritis. En: Katzesteinn and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease, 4th edition. Ed. Saunders, Philadelphia PA, 2006. p 229-232,
34. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):421-30.
35. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani R. Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians. *Respir Med.* 2011;105(10):1413-21.
36. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65:270-81
37. Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:16-23.
38. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010;65(2):132-8.
39. Bottero P, Motta F, Bonini M, et al. Can HLA-DRB4 Help to Identify Asthmatic Patients at Risk of Churg-Strauss Syndrome? *ISRN Rheumatol.* 2014;2014:843804.
40. Sokolowska BM, Szczeklik WK, Wludarczyk AA, et al. ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S41-7.
41. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):35-48.
42. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary Fibrosis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis: A Series of 49 Patients and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-9.
43. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(1):24-41.
44. Schönermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):25-36.
45. Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Front Immunol.* 2014;5:471.
46. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):955-60.
47. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 371(19):1771-80.