

## VASCULITIS NECROTIZANTE

O. MENDEZ, A. IGLESIAS

### CONSIDERACIONES ETIOPATOGENICAS

Estos síndromes vasculíticos comprenden un grupo amplio de enfermedades cuyo común denominador es la necrosis fibrinoide y la presencia de un infiltrado inflamatorio en las paredes de arterias, venas y capilares. Estos procesos pueden ser la manifestación más importante de la enfermedad o estar asociados a otros trastornos primarios.

Con el avance de la medicina y por ende de la inmunología, y con la clasificación y fisiopatología de las vasculitis necrotizantes, se han dilucidado algunos de sus mecanismos etiopatogénicos, en contraposición con los estudios histopatológicos realizados, con los cuales muchas veces no podían explicarse los diversos síndromes. En 1952, Zeek (1) publicó una clasificación de vasculitis sistémicas, que se basó en las

características histológicas de los vasos, tamaño de éstos y distribución de las lesiones en los órganos.

Los trabajos de Dixon (2) sobre vasculitis experimental por complejos inmunes en conejos, aclararon algunos de los mecanismos en humanos e hicieron pensar que dichos complejos podrían jugar un papel muy importante. Posteriormente se elaboró un modelo experimental de arteritis, como lo es la enfermedad del suero; estos dos descubrimientos focalizaron la atención hacia los mecanismos inmunológicos.

El mecanismo más importante y mejor definido de la lesión vascular de origen inmunológico es el que señala que proviene del depósito de complejos inmunes. En 1937, Clark y Kaplan, descubrieron la enfermedad del suero como causa de vasculitis necrotizante. Rich y Gregory, en 1943, produjeron vasculitis en conejos por inyección intravenosa de suero de caballo; ellos interpretaron los cambios vasculares de la enfermedad experimental del suero como poliarteritis nodosa, pero actualmente se sabe con precisión que comprometen básicamente vasos finos y no las arterias de calibre mediano como es lo usual en panarteritis nodosa (3).

---

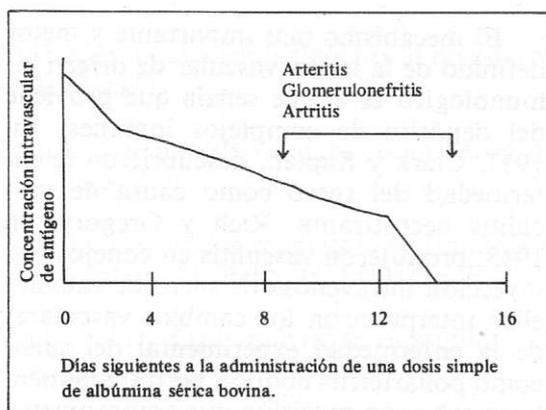
Dr. Odilio Méndez Sandoval: Profesor Asociado de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios, Bogotá, D.E.

Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Médico Internista y Reumatólogo, Profesor de la Universidad del Norte, Barranquilla.

Solicitud de separatas al Dr. Méndez.

El tóxico de la enfermedad del suero por complejos inmunes ha sido objeto de recientes y extensas revisiones (4). Estas revisiones resumen conceptos derivados de estudios experimentales que parecen tener importancia en la patogenia de los síndromes de vasculitis humana. La ocurrencia de lesiones corresponde a la fase rápida de eliminación del antígeno (dependiente de la respuesta inmune del huésped), durante la cual son demostrables complejos inmunes circulantes. Estudios hechos por numerosos laboratorios han establecido que la rápida desaparición del antígeno circulante, 7 días después de la administración de una simple y gran dosis de albúmina sérica heteróloga, corresponde a la presencia de complejos inmunes circulantes e hipocomplementemia. Aunque la glomerulonefritis y la arteritis pueden ser severas, estas lesiones curan en la mayoría de los animales sin secuelas crónicas (3) (Figura 1).

Cuando diariamente se administran pequeñas dosis de antígeno, el resultado es completamente diferente. Puede haber tres modelos de respuesta del huésped en este caso de inmunización crónica con albúmina sérica bovina (Figura 2). El nivel y persistencia del antígeno circulante (en la forma de complejos inmunes) e influencias

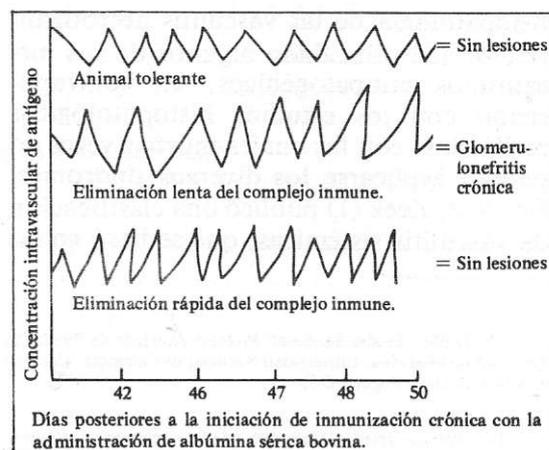


**Figura 1:** Enfermedad del suero aguda (modelo experimental). Relación entre la concentración del antígeno circulante y la presentación de lesiones, que corresponde a la fase de eliminación rápida del antígeno.

Tomado de: Christian, C.L. et al.: Am. J. Med. 61: 385-392, 1976.

variables cualitativas y cuantitativas de la respuesta inmune se relacionan con la presencia o ausencia de glomerulonefritis crónica. La respuesta del huésped es variable, algunos animales son inmunológicamente tolerantes; la mayoría manifiestan rápido aclaramiento de cada dosis del antígeno y una minoría (del 10 al 20%) forman complejos los cuales son lentamente removidos de la circulación en un periodo de varias horas. Sin embargo, solamente el último grupo con baja eliminación de complejos inmunes, manifiesta glomerulonefritis crónica. La arteritis en la cual se manifiesta la enfermedad aguda del suero no es característica del modelo crónico.

Dos variantes del huésped se correlacionan con la intensidad de la variante de la respuesta inmune y otra relacionada con la calidad de anticuerpos reducidos han sido sugeridas como bases para los modelos de eliminación del complejo inmune. Con altas respuestas de anticuerpos la dosis diaria del antígeno forma grandes complejos con exceso de anticuerpos que son rápida y eficientemente removidos por órganos reticuloendoteliales; con una modesta respuesta inmune, la misma dosis de antígeno puede formar complejos de tamaño intermedio, con relativo exceso antigénico,



**Figura 2:** Enfermedad del suero crónica. Patrones en animales de experimentación, no se presenta vasculitis.

Tomado de: Christian, C.L. et al.: Am. J. Med. 61: 385-392, 1976.

que son menos eficientemente removidos de la circulación. Aparte de los efectos de cantidad y calidad de anticuerpos, hay otras variables que pueden influir sobre la patogenicidad de los complejos inmunes: el bloqueo de los órganos reticuloendoteliales puede alterar la remoción de los complejos inmunes. Siguiendo su depósito en capilares glomerulares, factores accesorios en el suero, tales como complemento y factor reumatoideo, teóricamente pueden tener un efecto protector por facilitar la remoción de complejos y la liberación de sustancias vasoactivas. Las plaquetas y mastocitos, pueden promover la localización de complejos inmunes (5).

Como pudimos ver, un contraste entre la enfermedad del suero aguda y crónica, es la ausencia de arteritis en la segunda. Estudios de la enfermedad clásica del suero han contribuido enormemente a la comprensión de los eventos inmunológicos involucrados en la patogénesis de la arteritis, pero hay otros modelos experimentales que probablemente tienen mayor importancia en la arteritis del hombre. El mejor modelo caracterizado por vasculitis inducida por virus lo constituye el de la coriomeningitis linfocítica, infección adquirida *in útero* o neonatalmente; tales animales gradualmente manifiestan lesiones vasculares crónicas con persistencia de altos niveles de virus en la sangre y en los tejidos. Las lesiones han mostrado depender de depósitos de complejos inmunes, participando el virus en la linfocorioningitis, que forman con el exceso antigénico viral un estado análogo al virus de la hepatitis B asociado a arteritis en el hombre (6).

Hay notable diferencia en las cepas de ratón susceptibles a linfocorioningitis crónica, la cual ha sido relacionada con el sistema H2 de histocompatibilidad. Para resumir el tema de vasculitis experimental, la mayoría de los estudios sugiere que la respuesta inmune del huésped está involucrada en la patogénesis y que los estímulos inmunológicos en síndromes del

hombre y especie experimental pueden resultar de infección atípica, adicional; algunos agentes infecciosos pueden tener la capacidad de inducir vasculitis sin mediación inmunológica. Es razonable extrapolar una relación inmunopatogénica en la producción de vasculitis y ciertas enfermedades del colágeno.

Los mecanismos inmunopatológicos en ciertas enfermedades del tejido conectivo han sido bien establecidos, como en el lupus eritematoso sistémico y en la arteritis reumatoidea (7). En algunos de estos síndromes vasculíticos también se ha dilucidado el mecanismo inmunopatogénico, v. gr. : en la vasculitis asociada con la hepatitis B, donde se han encontrado altas concentraciones de antígeno HB Ag. En 1970, Goecke, asoció la hepatitis B y la poliarteritis nodosa y en algunos informes se ha documentado la presencia de HB Ag o antígeno capsular en un 36 a 69% de los sueros de los pacientes con poliarteritis nodosa (3, 6, 8). También se ha podido demostrar una relación entre alergia y la angéitis granulomatosa o síndrome de Churg-Strauss, que se caracteriza por una eosinofilia y granulomas que comprometen pequeños vasos (vénulas y capilares) como también grandes vasos.

Entre las alteraciones serológicas encontradas en estos pacientes y en otros síndromes vasculíticos asociados con mecanismos inmunológicos están: la hypergammaglobulinemia, el factor reumatoideo, las crioglobulinas, los complejos inmunes circulantes y la hipocomplementemia. Otros mecanismos invocados en estos síndromes vasculíticos son el concepto de hipersensibilidad o reactividad inmunológica desordenada para explicar la patogénesis de los mismos asociados con la ingestión de drogas, exposición a ciertos antígenos y a infecciones (9). Hay entonces evidencia substancial de que la mayoría de las vasculitis son causadas o están estrechamente asociadas con depósitos de complejos inmunes en la pared de los vasos sanguíneos. Estudios en animales, ya des-

critos (enfermedad del suero aguda), han apoyado la hipótesis de etapas, en donde posiblemente el complejo inmune media el daño vascular (3).

Resumiendo, después de la exposición del antígeno se forman complejos antígeno-anticuerpo solubles ante un exceso de antígeno circulante y si estos complejos no son removidos por el sistema reticuloendotelial, se depositan en la pared de los vasos, favorecido este evento por un incremento en la permeabilidad vascular, que resulta en mínima parte de la liberación de aminas vasoactivas derivadas de las plaquetas y basófilos disparados por la IgE (10), una vez que los complejos son depositados en la pared de los vasos, son activados componentes del complemento y algunos sirven como factores quimiotácticos para los polimorfonucleares (C3, C5A, C5, C6, C7). Estas células infiltran la pared de los vasos y liberan sus enzimas lisosómicas, particularmente colagenasas y elastasas, que causan daño y necrosis de la pared de los vasos, lo cual puede acompañarse de trombosis, oclusión, hemorragia y cambios isquémicos de los tejidos circundantes.

Lazarus y col., aislaron de los granulocitos humanos una elastasa y una colagenasa que son funcionales a un pH fisiológico y teóricamente podrían dañar la lámina basal de la pared de los vasos sanguíneos (11). Posteriormente, Cochrane encontró que complejos inmunes preformados podrían depositarse en las paredes vasculares del curí y demostró en el conejo la presencia de los basófilos y mastocitos, que se van a unir a la IgE y ésta a su vez reaccionaría con el antígeno, activando la proestearasa a estearasa en presencia de magnesio para que se abra la membrana celular de los basófilos y mastocitos, produciéndose la reacción de liberación de una serie de sustancias, tales como, aminas vasoactivas, que aumentan la permeabilidad capilar y adhieren las plaquetas con los polimorfonucleares y los monocitos, por medio de lo cual se desencadenaría el proceso inflamatorio (12).

En los estudios de anatomía patológica se encuentran los polimorfonucleares y por ende su efecto: la inflamación, sin embargo, fue la que con la demostración de inmunoglobulinas y el complemento usando técnicas de anticuerpos fluorescentes estimuló a una serie de investigaciones a postular la base inmunológica de la mayoría de estas lesiones, pero la causa básica que desencadena todas estas reacciones, en la mayoría de los casos no se conoce.

Como se produce un exceso de antígenos, los complejos antígeno-anticuerpo que se van a formar, circulan en el suero pero no causan daño por su peso molecular, estos complejos solubles se van a depositar en la membrana basal de los vasos, a nivel de los glomérulos renales y en los plejos coroides. La turbulencia del flujo sanguíneo a nivel de la bifurcación de los vasos y las fuerzas hidrostáticas hacen que se lesionen los vasos a nivel de la íntima; esto podría atraer por fuerzas electronegativas a nivel del colágeno a las plaquetas y dirigir a los complejos inmunes para que se localicen en estos sitios. Esto explica por qué las lesiones de los pacientes son más comunes en las extremidades inferiores, donde las fuerzas hidrodinámicas son mayores. Las plaquetas que vendrían a acumularse en otros puntos, pueden entonces liberar un agente vasoactivo (posiblemente serotonina) que crearía un espacio entre las células endoteliales; los complejos se localizarían en estos espacios y desencadenarían la serie de eventos descritos previamente. La marcada reacción inflamatoria produciría restos celulares y tejidos, los cuales son eventualmente removidos por las células mononucleares. Recientemente se ha puesto interés en la investigación de la actividad fibrinolítica en el suero de pacientes con diferentes formas de vasculitis. Se ha medido la actividad fibrinolítica en lesiones y piel normal de pacientes con vasculitis nodular, vasculitis purpúrica, eritema nodoso y vasculitis reumatoidea, encontrándose una reducción de la actividad fibrinolítica (13). Desafortunadamente, no se han definido claramen-

te los pacientes o se han separado los resultados en grupos de enfermedades (14).

Puede haber ciertos mecanismos que indican la naturaleza y la severidad de ciertas vasculitis, tales como la concentración de los complejos inmunes en la circulación, la vida media circulante y las características físicas de las moléculas de anticuerpos que forman los complejos; algunas veces no se pueden identificar estos complejos y muchos investigadores piensan que no se trata de enfermedades por complejos inmunes, pero lo que sucede en estos casos, es que pueden desaparecer rápidamente de la circulación por una fagocitosis excelente a nivel del sistema reticuloendotelial y la otra causa es la edad del depósito de estos complejos en los tejidos, ya que después de la inyección de estos complejos inmunes, a las 24 o 48 horas, en ciertos animales no se detectan (15).

Otro de los mecanismos inmunopatológicos propuestos para explicar el daño vascular, es la reactividad inmune mediada por células, este mecanismo no ha sido tan bien estudiado como el explicado anteriormente, pero podría ser el siguiente: los linfocitos sensibilizados sirven de gatillo para ciertos antígenos circulantes que hace que estos linfocitos liberen una variedad de linfocinas, como el factor inhibidor de la migración de los macrófagos, causando una acumulación de monocitos alrededor de los vasos y transformándose en macrófagos activos. Estas células van a liberar ciertas enzimas causando el daño vascular similar al explicado anteriormente por los polimorfonucleares. Esto explica las vasculitis granulomatosas, ya que los monocitos al transformarse en macrófagos activos y luego en células epiteloides y finalmente en células gigantes multinucleares, forman los granulomas clásicos. Además, la fagocitosis de ciertos tipos de complejos inmunes por los macrófagos puede desencadenar la serie de eventos responsables de la formación del granuloma y explican la presencia de reacciones granulomatosas en

enfermedades que también muestran fuerte evidencia de mediación por complejos inmunes, como es la granulomatosis de Wegener (16).

Se han esbozado otros mecanismos de la injuria tisular, mediada por los anticuerpos con especificidad contra el antígeno del vaso, o por la vía celular efectora citotóxica: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Debido a la disminución de las células T supresoras, hay pocas evidencias para demostrarla en la patogénesis de los diversos síndromes vasculíticos.

La demostración de inmunoglobulinas dentro de las paredes de los vasos, usando técnicas de inmunofluorescencia, en los pacientes con vasculitis fue informada por Mellors y Ortega (17), en las arterias de un paciente con periarteritis nodosa, esto fue seguido por varios informes (18) de pacientes con diferentes vasculitis. El C3 igualmente, se encontró frecuentemente.

Los vasos sanguíneos tienen posibilidades limitadas para reaccionar a un agente lesivo, por lo tanto la clasificación basada en los signos histopatológicos sería sólo transitoria. Desde un punto de vista patológico las vasculitis representan "un aspecto continuo de cambios tisulares que van desde la necrosis pura y la formación de granulomas hasta una angiitis proliferativa básica" (19).

Las vasculitis de origen inmunológico en las que los depósitos de complejos inmunes se han comprobado, el mecanismo patogénico esencial consiste en la lesión de las arterias finas, las arteriolas y las vénulas; estas últimas pueden sufrir ataques constantes; los vasos linfáticos también pueden estar afectados y suele haber compromiso de los vasos pulmonares y esplénicos. En la poliarteritis nodosa a menudo no hay afectación cutánea y en el caso que lo haya ocurren dos formas principales: lesiones nodulares y la livedo racemosa.

Los cambios cutáneos de las vasculitis de origen inmunológico son extraordi-

nariamente polimorfos, cosa que ha dado origen a una nomenclatura clínica confusa y variada (20). Estos vasos lesionados por mecanismos inmunológicos están rodeados por células de inflamación que pueden ser linfocitos, polimorfonucleares, eosinófilos o bien todos estos tipos de leucocitos. Los estudios recientes sugieren que los diferentes mecanismos inmunitarios pueden relacionarse con infiltrados perivascuales variados, por esta razón en algunos pacientes con angeítis necrotizante cutánea los infiltrados perivascuales están compuestos básicamente de neutrófilos, en tanto que en otros las principales células perivascuales que se observan son los linfocitos. Se ha sugerido que en el primer caso opera un mecanismo de enfermedad por complejo inmune, en tanto que en el segundo participaría la hipersensibilidad celular. Las vasculitis de origen inmunológico a menudo muestran restos nucleares especialmente y se acompañan de infiltración de neutrófilos; estos hechos suponen una lesión mediada por complejos inmunes (21).

En las vasculitis de origen inmunológico a menudo no hay ataque pulmonar. Hasta 1964, no había pruebas convincentes de que la poliarteritis nodosa pudiera guardar relación con mecanismos inmunológicos; observaciones más recientes han señalado la participación de fenómenos inmunológicos en la poliarteritis nodosa (22) e incluyen la presencia de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia en algunos pacientes, la respuesta clínica a dosis altas de corticoides, inmunosupresores o ambos medicamentos, así como los cuadros de vasculitis necrotizante en personas que abusan de la metanfetamina, prácticamente idénticos a las de la poliarteritis nodosa. Algunos pacientes con hepatitis B y vasculitis necrotizante, parecen tener una enfermedad semejante a la poliarteritis nodosa (23). En fecha reciente se estudió un enfermo que mostró coexistencia de poliarteritis nodosa clásica y linfadenopatía angioinmunoblástica, observación interesante ya que los estudios inmunológicos indican

que esta enfermedad, semejante al linfoma (24), puede ser el resultado de estimulación inmunológica intensa con formación de complejos inmunes.

Por lo señalado, no es difícil creer que en casos de estimulación inmunológica y formación de complejos inmunes puede haber daño en los vasos de mediano calibre, lo cual da por resultado los cambios patológicos en la poliarteritis idéntica a la nodosa; por otro lado, no todos los pacientes de este último trastorno tienen hipertensión arterial temprana con lo cual se cuestiona un factor hemodinámico en la génesis de las lesiones vasculares (25). La hipertensión pulmonar puede causar en los vasos pulmonares, lesiones semejantes a las de la poliarteritis nodosa clásica, la cual no compromete, usualmente la vasculatura pulmonar (26). Así mismo en arterias sometidas a un incremento de presión intraluminal, en la coartación de la aorta, por ejemplo, pueden aparecer lesiones vasculares similares a las descritas en la poliarteritis nodosa. También pueden influir factores locales, posiblemente hemodinámicos. Sin embargo, la coexistencia de poliarteritis nodosa cutánea, con enfermedad de Crohn (27, 28) indica que estas formas localizadas también son el resultado de factores inmunológicos o de una combinación de ellos con los factores hemodinámicos locales. La combinación comentada, también la sugiere el hecho de que la poliarteritis nodosa infantil que ataca básicamente las arterias coronarias se acompaña de niveles elevados de IgE y superposición con la enfermedad de Kawasaki (29), que es un síndrome febril en niños que compromete ganglios linfáticos y zonas mucocutáneas y cuya patogenia puede ser inmunológica. Por lo señalado en el grupo de las vasculitis pertenecientes a la poliarteritis nodosa parecen participar dos mecanismos patogénicos, solos o en interrelación: la hiperestimulación inmunológica, posiblemente acompañada de la formación de complejos inmunes y la hipertensión arterial.

De los mecanismos descritos, por ejemplo el daño tisular mediado directamente por un anticuerpo con especificidad contra los vasos o por vía de células efectoras citotóxicas, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, puede potencialmente jugar un papel en el daño vascular, pero hay poca evidencia para sustentar su contribución en la patogénesis de una vasculitis reconocida. Ciertas características, como el tamaño de los vasos sanguíneos, localización, compromiso o no de la vasculatura pulmonar, presencia o ausencia de lesión cutánea o reacciones granulomatosas y asociación con otras entidades tales como enfermedades del tejido conectivo (30) determinan que la mayoría, si no todas las vasculitis isquémicas necrotizantes, tengan con este término poca especificidad. Es posible que el compromiso de pequeños o grandes vasos o ambos, así como la presencia o ausencia de respuesta granulomatosa o compromiso pulmonar u órgano afectado en una situación donde el mismo antígeno sensibilizante está presente, puede ser un reflejo del grado y cronicidad de exposición antigénica; así mismo la variabilidad genética como también otros factores no identificados tienen importancia en este hecho.

Las vasculitis por hipersensibilidad (31) se refieren a un grupo heterogéneo de síndromes clínicos que tienen en común el compromiso predominante de vasos pequeños, en contraposición al de las arterias medianas visto en la poliarteritis nodosa y estas vasculitis denominadas leucocitoclásticas, tienen lesiones palpables, purpúricas, más comúnmente sobre la parte inferior de los miembros inferiores y el compromiso sistémico particularmente del riñón se encuentra frecuentemente. Estudios con inmunofluorescencia, a menudo muestran depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de los vasos. El cuadro histopatológico es completamente variable, lo cual parece depender de la severidad de la reacción y el tiempo en el cual la biopsia es obtenida. Se ha enfati-

zando la importancia del edema endotelial, frecuentemente con oclusión de los vasos sanguíneos, la presencia de polimorfonucleares perivasculares con leucocitoclasia, necrosis fibrinoide y extravasación de glóbulos rojos. Las siguientes evidencias deben estar presentes para hacer el diagnóstico histopatológicamente. Directas: necrosis en paredes de los vasos, polimorfonucleares concentrados en la pared de los vasos y depósitos fibrinoides en las paredes de los vasos; secundarias: hemorragia, trombosis, proliferación local de fibroblastos perivasculares. En la mayoría de las biopsias, estos cambios pueden ser evidentes, algunas muestran edema de células endoteliales y polimorfonucleares dentro de la pared de los vasos, acompañado de leucocitoclasia, mientras otras muestran infiltración difusa de polimorfonucleares con leucocitoclasia pero no compromiso prominente del vaso. Después de examinar pacientes, con este tipo de vasculitis, parece claro que este proceso vasculítico está relacionado con el tamaño de los vasos, especialmente venas postcapilares, que tienen un tamaño de 8 - 30 micras, una cubierta de músculo mínima y numerosos pericitos.

Diferentes agentes y situaciones, han sido postulados como factores etiológicos de vasculitis necrotizantes:

**1. Infeccioso:** bacteriana (estreptococos), viral (influenza).

**2. Proteína extraña:** enfermedad del suero, hiposensibilización por antígenos.

**3. Químicos:** insecticidas y herbicidas, productos del petróleo.

**4. Drogas:** aspirina, fenacetina, fenotiazina, penicilina, sulfonamidas, yodo, tetraciclina.

**5. Enfermedades autoinmunes:** lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica, colitis ulcerativa crónica y hepatitis.

**6. Tumores:** carcinoma del colon y ovario; enfermedad de Hodgkin.

### 7. Hepatitis viral.

El agente infeccioso más común implicado parece ser el estreptococo. Además de las causas enumeradas, la púrpura de Schönlein-Henoch ha sido informada después de la exposición al frío y de la picadura de insectos (32). Aun cuando antígenos específicos en vasculitis han sido raramente identificados, hay ejemplos bien establecidos en los cuales pacientes con poliarteritis nodosa, se asocian con antigenemia del virus de la hepatitis B, con complejos inmunes circulantes compuestos de antígeno de la hepatitis B e inmunoglobulinas (33). Este es el tipo de evidencia que es necesario obtener, para implicar un antígeno específico en la patogénesis de la vasculitis. Esta base puede ser fortalecida, si el complejo antígeno-anticuerpo puede ser disociado y entonces así se puede demostrar que el anticuerpo removido del tejido afectado es específico para un antígeno purificado en particular. Infecciones estreptocócicas han sido implicadas frecuentemente por asociación con algunas variedades de vasculitis. Parish, en una serie de publicaciones ha producido fuerte evidencia que uno o más antígenos estreptocócicos pueden ser los responsables (18).

Varias evidencias han demostrado inmunofluorescencia positiva de los grupos A estreptocócicos en la lesión vascular en casos de aneurisma nodular. Un estudio prospectivo y crítico para identificar antígenos dentro de la pared de los vasos es necesario, para llevar a cabo esto, es preciso establecer, si el modelo animal es hipotéticamente aplicable al humano; debería estudiarse el curso del tiempo de cada etapa en el desarrollo de una lesión característica. Se sabe que una lesión más antigua puede no mostrar características histopatológicas típicas y además no tener depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Por ejemplo, en la reacción experimental de

Arthus en el conejo (15) se demostró que el antígeno era removido por los polimorfonucleares dentro de las 24 horas. En el curi (34), se demostró que los complejos inmunes se forman a los 20 minutos y son completamente removidos en las próximas 18 horas. Esto tiene importancia práctica cuando se obtiene una biopsia de lesiones sospechosas de vasculitis (21), ya que muchas veces no se encuentran los complejos inmunes.

Además de los antígenos mencionados como causa de vasculitis, las crioglobulinemias se manifiestan clínicamente con glomerulonefritis y vasculitis cutáneas (35). En estas entidades participan crioglobulinas de tipo monoclonal mixto (tipo II) o policlonal mixto (tipo III) y originan un síndrome clínico característico (35) y causan hiperviscosidad del suero, así como púrpura vascular con vasculitis. A su vez la crioglobulina monoclonal (tipo I) si bien no forma complejos inmunes, también puede causar vasculitis y por inferencia se incluye en esta categoría. Estas crioglobulinas han sido encontradas en una variedad de enfermedades parecidas sin relación alguna, pero también han sido detectadas en las enfermedades autoinmunes, particularmente lupus eritematoso sistémico, AR, anemia hemolítica y síndrome de Sjögren. Las crioglobulinas probablemente representan complejos inmunes donde el anticuerpo y el antígeno son inmunoglobulinas. Los pacientes con crioglobulinemia y glomerulonefritis (35A) al parecer forman complejos crioprecipitables que se van a depositar dentro del glomérulo renal y otros vasos. Se ha observado que los complejos de gammaglobulina-antigammaglobulina pueden causar vasculitis, suelen ser crioprecipitables y en consecuencia han sido llamados crioglobulinas. La antiglobulina puede ser monoclonal (tipo II) o policlonal (tipo III); como señalamos, las crioglobulinas no siempre son complejos inmunes, pues algunos son crioprecipitables (tipo I) y pueden causar vasculitis.

Los complejos inmunes "intermedios" por lo regular compuestos de IgG-antilgG, también pueden causar vasculitis sean crioprecipitables o no. Las vasculitis en estos casos originan el cuadro clínico de la púrpura hiperglobulinémica, con vasculitis de tipo livedo y con cicatrices. Últimamente se ha descrito un caso de vasculitis con síndrome de Sjogren con crioglobulinemia, IgA-IgG y que desarrolló sarcoma inmunoblástico, en una mujer de 68 años con una historia larga de vasculitis y artralgia. La proteína IgA monoclonal, encontrada en el suero, líquido pericárdico y pleural mostró actividad de factor reumatoide. Los inmunocitos del sarcoma inmunoblástico eran la fuente de la proteína IgA monoclonal. Los hallazgos histopatológicos hallados en la autopsia fueron compatibles con sarcoma inmunoblástico.

Dos mecanismos principales pueden ser los responsables en la producción de la crioglobulinemia: A) depósitos intravasculares de crioglobulina, fue lo primero sugerido, en base a la clínica (síntomas inducidos por el frío); se piensa que la crioprecipitación ocurre *in vivo* o que la hiperviscosidad local, trae como consecuencia trastornos en los vasos pequeños explicando la insuficiencia vascular; B) la demostración de la naturaleza de complejos inmunes de la mayoría de las crioglobulinas mixtas, lleva a postular que tales complejos son responsables de vasculitis aguda *in vivo*. Esta hipótesis, es sostenida por varios hechos a saber: 1) similitud histológica entre las lesiones renal o cutánea encontradas en pacientes con crioglobulinemia mixta y en lesiones de enfermedad aguda del suero; 2) demostración por inmunofluorescencia de depósitos específicos en la pared vascular, y 3) detección de complejos inmunes circulantes a 37°C, por estudio de ultracentrifugación de algunos sueros con crioglobulinas mixtas.

La artritis reumatoidea puede complicarse con una arteritis sistémica, la cual altera el curso y el pronóstico de la enfer-

medad. Esta complicación ocurre entre pacientes que usualmente tienen artritis reumatoidea severa. Un hallazgo clínico significativo de esta arteritis sistémica es la aparición de mononeuritis múltiple (19). Epstein y Engleman, piensan que la precipitación del factor reumatoideo en las paredes de las arterias puede ser responsable de la arteritis, mecanismo similar a la arteritis por complejos inmunes producidos en animales experimentales (36). Adicionalmente, un soporte clínico a esta hipótesis es el estudio realizado por Morgan y col. (37). Varios mecanismos patofisiológicos pueden ser postulados, para explicar el desarrollo de vasculitis sistémica en pacientes con artritis reumatoidea. La arteritis sistémica puede representar una extensión del mismo proceso patológico de la sinovitis en articulaciones; sin embargo, la arteritis sistémica afecta vasos mayores (100-400 micras de diámetro), comparada con la arteritis sinovial (30-40 micras). Los pacientes con neuropatía aguda, que no son tratados con corticoides, tienen evidencia de una arteritis aguda, caracterizada por necrosis fibrinoide e infiltración granulocítica y se demuestra en estas lesiones inmunoglobulinas y complemento. No obstante, los vasos sin IgG y C, presentan solamente cambios inflamatorios proliferativos. Complejos de fibrina-fibrinógeno se encuentran en la pared de los vasos, quizá porque este material es más resistente a la fagocitosis, que los complejos inmunes. La presencia de fibrina en estas lesiones puede resultar de coagulación intravascular desencadenada por complejos inmunes (19, 38). La extensa arteritis asociada con degeneración axonal, hallazgo similar al encontrado en las neuropatías de otras formas de enfermedad vascular periférica, soporta la etiología vascular de la neuropatía reumatoidea.

La artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico (39), son las enfermedades del tejido conectivo, en las cuales las vasculitis se observan frecuentemente, pero en el país al parecer las vasculitis en la

artritis reumatoidea son raras. Un 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, desarrollan vasculitis dérmica durante el curso de la enfermedad; esta es predominantemente una vasculitis de pequeños vasos; del mismo modo una angéitis del sistema nervioso central, similar al grupo de la poliarteritis nodosa, puede ocurrir aunque menos comúnmente (40). La vasculitis del lupus con toda probabilidad es causada por complejos inmunes. Los antígenos que participan parecen ser el DNA nativo, otros contribuyentes nucleares o bien ambos factores; pero en fecha reciente, se ha demostrado a nivel renal, la presencia de complejos de anticuerpos al virus C.

En la enfermedad mixta del tejido conectivo, también aparece vasculitis; ésta es una entidad diferente, que incluye signos de lupus eritematoso, esclerodermia, polimiositis y artritis reumatoidea y se caracteriza por tener títulos altos de anticuerpos a la fracción sensible a la ribonucleasa, un antígeno nuclear levigable. En forma contraria a las observaciones de Sharp y col., en la enfermedad mixta del tejido conectivo también ocurre hipocomplementemia y crioprecipitados de antígeno-anticuerpos, lo cual sugiere que la patogenia de este trastorno puede estar directamente relacionada con la presencia de complejos inmunes (16, 19).

Actualmente la enfermedad del suero es poco frecuente, pero después de administrar diversas drogas, en especial las sulfonamidas y la penicilina puede ocurrir una enfermedad semejante a la del suero. Otros fármacos como la meticilina y las sales de oro, eventualmente causan una enfermedad por complejos inmunes, acompañada de nefritis y probablemente vasculitis al actuar como haptenos se tienen autoproteínas como elementos de transporte. La modificación de las proteínas de las células tubulares del riñón, después de lesión tubular de origen medicamentoso, origina enfermedad por complejos inmunes, en los que dichas autoproteínas

modificadas servirán como antígenos (16, 19).

La vasculitis del antígeno B de la hepatitis, es muy probable que sea por depósito de complejos inmunes, algunos autores no los han encontrado, pero como se explicó anteriormente, puede desaparecer por una eliminación rápida.

Las infecciones y enfermedades parasitarias, pueden desencadenar vasculitis y originar una lesión por complejos inmunes. De estas enfermedades, las más conocidas son: la endocarditis bacteriana subaguda, la nefritis *S. albus*, consecutiva a una derivación ventriculo-yugular, la lepra lepromatosa y el paludismo. En la fiebre reumática aguda, puede haber vasculitis dependiente de complejos inmunes con participación de un antígeno del estreptococo hemolítico beta, tipo A(16,19).

La esclerosis sistémica progresiva, produce alteraciones vasculares, pero rara vez son de tipo de la vasculitis necrotizante. Se han encontrado anticuerpos anti-RNA específicos para uracilo en pacientes con esclerodermia; se piensa que la lesión vascular es una manifestación inmunológica.

En la granulomatosis de Wegener, se sugiere que los complejos inmunes influyen en la patogenia de la enfermedad. Los depósitos de complejos inmunes no explican las lesiones granulomatosas, pero puede ocurrir que el sistema reticuloendotelial los fagocite rápidamente (16, 19). La etiología de esta enfermedad no es clara, aun cuando una reacción de hipersensibilidad a un antígeno no identificado todavía, es altamente sospechosa. Se han encontrado en algunos pacientes con el proceso activo (41), complejos circulantes y depósitos similares a complejos en biopsias renales (41, 42). El papel exacto de estos complejos inmunes en la patogenia de esta entidad no está clasificado y si ello es así, juega un papel primario el daño de los tejidos o están solamente asociados de una manera secundaria. La demostración

de complejos inmunes circulantes en un síndrome vasculítico con reactividad granulomatosa, promueve un ejemplo interesante de sobreposición de mecanismos inmunopatogénicos disociados potencialmente. Por ejemplo, es posible que el tipo de complejos inmunes en esta enfermedad, sea parcialmente responsable de la génesis de la reactividad granulomatosa observada. En contraste, una respuesta parecida a la hipersensibilidad retardada al antígeno hipotético, por sí misma, puede dar la respuesta granulomatosa característica de las vías respiratorias superiores e inferiores, con formación de complejos inmunes, siendo esto un fenómeno secundario que puede o no contribuir a la patogénesis de la enfermedad en órganos tales como el riñón. Esta enfermedad reacciona en forma satisfactoria a los inmunosupresores. En todo caso, el depósito de complejos inmunes por sí solos, no explican las lesiones importantes granulomatosas vistas en esta enfermedad y sus variantes como son el granuloma letal de la línea media, el pseudotumor orbitario y las formas limitadas de granulomatosis de Wegener. Todas estas entidades se agrupan dentro de las vasculitis con mecanismos patogénicos no determinados.

Dentro de las vasculitis de células gigantes, está la arteritis temporal y la de Takayasu, que son panarteritis caracterizadas por inflamación de arterias de mediano y gran calibre. La etiología de ambos desórdenes no está clara, aunque han sido postulados mecanismos inmunológicos para la arteritis temporal (43, 44). El patrón arterítico de la arteritis temporal, de la polimialgia reumática y del Takayasu, parece ser totalmente distinto. La primera se acompaña de un grado importante de necrosis, más que en la segunda. El conjunto de arteritis temporal-polimialgia reumática, afecta básicamente ancianos de raza blanca, en tanto que la arteritis de Takayasu se ve con mayor frecuencia en jóvenes. Se han encontrado anticuerpos al virus de la hepatitis B en pacientes con polimialgia reumática.

Estos resultados sugieren que el virus de la hepatitis B es un factor importante en la polimialgia reumática. En vista de la asociación con arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática puede representar una respuesta inmunológica anormal a infección en pacientes viejos. Una etiología infecciosa ha sido sugerida para la polimialgia reumática. El antígeno del virus de la hepatitis B no ha sido encontrado en ninguno de los pacientes, pero la presencia de anticuerpos de este agente infeccioso es una evidencia sólida de la exposición a este virus.

La arteritis de células gigantes tiene la misma anormalidad histológica descrita en la polimialgia reumática. Una serie de casos de esta enfermedad estudiada con biopsias *postmortem* mostró arteritis focal (45). La evidencia de una respuesta celular a un antígeno vascular humano en pacientes con polimialgia, usando una prueba de transformación de linfocitos, ha sido reportada por Mowat y Hazleman; ellos sugirieron que el mecanismo subyacente es una reacción alérgica a la lámina elástica interna, la cual ha sido dañada por la edad avanzada. Estudios con inmunofluorescencia han demostrado depósitos de IgG e IgM en biopsias de arteritis temporal. Una alta incidencia de otras enfermedades autoinmunes ha sido observada en pacientes con arteritis de células gigantes, especialmente enfermedad tiroidea. Es atractivo sugerir que la vasculitis de la polimialgia reumática sea debida a depósitos de complejos inmunes, los cuales contienen antígenos del virus de la hepatitis B, lo cual fundamenta la teoría de que anticuerpos contra el virus de la hepatitis B puede ser un componente importante. Estudios ulteriores para confirmar la incidencia de anticuerpos al virus de la hepatitis B y la prueba para complejos inmunes se están efectuando en esta enfermedad.

Entre otras vasculitis de probable origen inmunológico está la púrpura de Henoch-Schonlein, también llamada anafilactoide. Es una vasculitis leucoci-

toclástica típica con cuadro característico clínico y patológico. Es de interés, que la IgA, es el anticuerpo más a menudo visto en el complejo inmune. Probablemente uno de los mecanismos que participan en la enfermedad, es el depósito de la inmunoglobulina A y complejos inmunes en la pared de los vasos con activación de la vía alterna y subsecuente generación de factores quimiotácticos con influjo de neutrófilos. El hecho de que esta enfermedad puede ocurrir en ausencia de los primeros componentes de la vía clásica del complemento ha sido encontrado en pacientes con ausencia congénita de C2 (46). Se han descrito casos de glomerulonefritis oligúrica debidos al síndrome de púrpura de Henoch-Schönlein. Una de las biopsias de las lesiones purpúricas de la piel, mostró vasculitis aguda comprometiendo vénulas de la dermis y caracterizada por un intenso infiltrado de polimorfonucleares y numerosos eosinófilos con necrosis fibrinoide, restos nucleares y extravasación de glóbulos rojos; estos hallazgos son sugestivos de una reacción de Arthus y el diagnóstico de vasculitis cutánea alérgica fue hecho. Estudios con inmunofluorescencia han demostrado presencia de IgA y C en la membrana basal del glomérulo. Los depósitos de IgM, IgE y albúmina fueron negativos. Estos resultados son compatibles con las lesiones cutáneas y glomerulares de la púrpura de Henoch-Schönlein. Las lesiones vasculares y glomerulares de la vasculitis alérgica y la púrpura de Henoch-Schönlein son muy similares y muy difíciles de distinguir, por la superposición clínica y patológica. Las dos son reacciones de hipersensibilidad y el fenómeno de Arthus está aparentemente involucrado en ambas. Sin embargo, hay algunas diferencias importantes, por ejemplo, en la enfermedad del suero aguda inducida experimentalmente, el modelo clínico de atrapamiento de complejos inmunes formados en exceso de antígeno, son depositados por debajo del endotelio de los vasos y en la superficie exterior de la membrana basal glomerular con consumo

de complemento. En el síndrome de Henoch-Schönlein, los niveles de complemento son normales; varios investigadores han fallado en demostrar complejos inmunes en vasos de la piel por fluorescencia y hay distribución característica de Ig predominantemente IgA y C, principalmente en el mesangio. El examen por microscopía electrónica, muestra un fino depósito subendotelial y mesangio granular. Estas observaciones son indicativas de una enfermedad mediada por complejos inmunes depositados en el mesangio y pueden reflejar el tamaño y solubilidad de los complejos. ¿Qué inicia la actividad del complemento y cómo la IgA media el daño glomerular? No se puede excluir la posibilidad de que participen anticuerpos fijadores del C, pero es conocido que la IgA agregada puede activar el C por la vía alterna por intermedio de proactivador del C3.

Hay cuadros de vasculitis cutánea asociados con hipocomplementemia y artritis, que son definidos como posibles síndromes por complejos inmunes, sin corresponder a lupus.

La vasculitis también puede coexistir con neoplasia reticuloendotelial, tales como leucemia linfocítica crónica, linfoma, Hodgkin y mieloma (47).

Hay muchos síndromes eosinofílicos asociados con vasculitis (48) y otros donde fenómenos de atopia pueden originar angéitís, mediada por la inmunoglobulina E, lesión inmunológica que es de tipo anafiláctico.

Podemos diferenciar dos subgrupos principales de vasculitis alérgica con base en la presencia o ausencia de granulomas: tenemos la lesión inmunológica mediada por IgE que parece participar en la granulomatosis eosinofílica de Churg y Strauss (49); desde el punto de vista clínico se acompaña de asma, fiebre del heno y eosinofilia; histológicamente presentan infiltrado granulomatoso notable con eo-

sinófilos y serológicamente hay niveles altos de IgE (50). El otro subgrupo lo conforman la urticaria y la reactividad cutánea de tipo Lewis o dermatografismo, que no necesariamente denotan lesión inmunológica mediada por IgE, pues la activación del complemento por complejos inmunes puede originar la activación colateral de aminas vasoactivas. En consecuencia se ha demostrado hipocomplementemia en algunos pacientes con vasculitis urticariana de origen inmunológico (19).

En algunas vasculitis la hipersensibilidad celular puede participar en la patogenia; uno de los síndromes que ilustra este mecanismo es el eritema nodoso, que probablemente guarda relación con hipersensibilidad celular a un antígeno de bacteria u hongo particular o a drogas. También en la dermatomiositis y polimiositis (51) hay datos en pro de la posibilidad de la intervención de este mecanismo en la lesión vascular: predominio de linfocitos en el infiltrado perivascular, así como normocomplementemia que suele haber en estas enfermedades. La dermatomiositis de la niñez puede acompañarse de vasculitis más frecuentemente que la forma del adulto (52). Las vasculitis granulomatosas, por su clínica y características histopatológicas hacen pensar que son consecuencia de una hipersensibilidad o proceso mediado inmunológicamente. Si estas enfermedades son verdaderas reacciones de hipersensibilidad, el dato definitivo para su clasificación como tal estaría en identificar el antígeno responsable.

La tromboangiítis obliterante (enfermedad de Buerger), es un trastorno vascular periférico oclusivo, que compromete arterias y venas. La causa es desconocida, pero es bien sabido que el tabaco la empeora. No hay una buena evidencia de que fenómenos inmunológicos jueguen un papel importante en su patogénesis.

Otras vasculitis menos comunes que merecen mención son la del síndrome de

Behcet, el síndrome de Cogan y el eritema *elevatum diutinum* (53, 55).

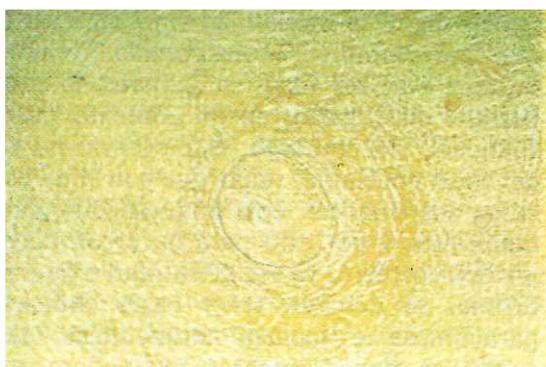
Como hemos podido ver, las manifestaciones de vasculitis dependen de un número de variables; la localización y distribución de las lesiones, el tipo e intensidad de la reacción en la pared vascular, los vasos comprometidos, la duración de la enfermedad, la persistencia de agentes etiológicos en el organismo y el grado por el cual la reacción puede ser modificada con corticoides o inmunosupresores. Estas variables pueden ser combinadas en muchas vías obteniéndose un gran número de síndromes clínicos. Es probable que los mecanismos patogénicos básicos puedan ser similares en todas las vasculitis. El hecho de que manifestaciones de vasculitis sistémicas a menudo persistan por meses o años, después que un simple evento inmunológico se inicia, sugiere una susceptibilidad genética, lo cual llega a ser clínicamente manifiesto solamente después de que el factor desencadenante actúe en el organismo.

#### ASPECTOS PATOLOGICOS

En esta sección examinaremos de una manera general los cambios patológicos básicos de los principales síndromes angéuticos referidos. En su afectación del organismo, pueden estar localizados en un área, o lo que es más visto comúnmente, corresponder a cuadros sistémicos, que tienen según la modalidad sindrómica a que corresponden, compromiso similar, visceral y de los vasos sanguíneos, lo cual permite clasificarlos en un contexto morfológico. Sin embargo, este criterio no es del todo confiable, dado que son muy escasos los cuadros con una especificidad manifiesta y por esto para hacer un diagnóstico correcto, ya sea de entidad o de síndrome, se deberán tener bases clínicas, paraclínicas e incluso terapéuticas, las cuales se deben integrar razonadamente con los cambios anatomopatológicos. Es, igualmente mandatorio practicar estudios inmunológicos de las lesiones hísticas, en

vista a que como ya se ha explicado extensamente, los mecanismos inmunopatológicos desempeñan un papel de primera magnitud en la etiopatogenia de las vasculitis. El conocimiento de estas entidades en nuestro medio es pobre; sólo tenemos noticia de dos informes en la literatura nacional (56, 57) lo que contrasta con los grandes avances que se han hecho en esta materia en otras latitudes, vacío que entre nosotros se debe, desde el punto de vista morfológico, a que pueden pasar inadvertidos por estar camufladas en focos inflamatorios muy densos (Figura 3) y además si se recuerda que algunas veces son un componente secundario de una enfermedad en particular, se subestima su valor patogénico y su real incidencia y quizás, las vasculitis que se diagnostican son aquéllas en las que el componente vascular hístico es el prevalente. De todas maneras para su reconocimiento, requieren de confirmación histopatológica.

Por otra parte, la expresión clínica de estos síndromes en su mayoría, es poco específica lo que pone de manifiesto la importancia de los exámenes complementarios para su adecuada comprobación, que si bien la terapéutica farmacológica es a base de corticoides, no deja de ser fundamental en algunos casos un diagnóstico exacto; punto éste que determina una



**Figura 3.** Tuberculosis. Ganglio linfático (microscopía-coloración para fibras elásticas): círculo negro identifica la túnica interna elástica de una arteria comprometida por lesión necrotizante y obliterativa, que de otra manera puede pasar desapercibida (A-125-79-HSJD).

terapéutica específica con respuestas halagüeñas, a saber: efectividad de la ciclofosfamida en granulomatosis de Wegener y del clorambucil en la angeítis linfocítica benigna (58).

Una vasculitis conceptualmente significa no solamente el proceso inflamatorio agudo y crónico activos, que se circunscribe en la pared de arterias, venas y capilares, de una manera focal, segmentaria o generalizada, sin considerar su etiología o patogenia, sino también los eventos que conducen a la cicatrización y las secuelas que quedan. El tipo de inflamación y su distribución celular son variadas; se encuentran leucocitos neutrófilos, algunas veces eosinófilos, células mononucleares de la variedad de linfocitos y plasmocitos, proliferación fibroblástica, edema e hiperplasia de la íntima y proliferación fibroblástica subintimal, así como insudación de material eosinofílico y conformación de granulomas. Así mismo, se encuentran complicaciones de la variedad de trombosis reciente y antigua, infartos, aneurismas, hemorragias, fibrosis e infección secundaria. Pero hay un grupo de vasculitis que se caracteriza por tener concomitantemente un exudado inflamatorio y un grado importante de necrosis fibrinoide; este hecho les da una fisonomía propia, que permite incluirlas en una clase separada.

El substrato patológico, es desde luego, cambiante, quedando algunas etapas sin observarse, desconociéndose la fase inicial y sólo evidenciarse el fenómeno final. Acotación aplicable especialmente a la arteritis de Takayasu, la cual si se estudia en su momento crónico mostrará una extensa fibrosis. En cuanto a la macroscopía es de por sí inespecífica; puede comprender nódulos, ulceraciones y efectos de isquemia: infartos, fibrosis, atrofas y gangrenas.

La primera descripción de una vasculitis necrotizante fue hecha en 1866 por los médicos germanos Kussmaul y Maier (59), corresponde al primer caso publicado

de panarteritis nodosa, conocida en la actualidad como la forma clásica y de presentación muy rara. Desde esta fecha hasta 1952, el enfoque diagnóstico que primó fue el de considerar a las vasculitis necrotizantes como ejemplos únicos de panarteritis nodosa, situación que no se compagina con el concepto actual que se comenzó a esbozar en este año, cuando la doctora Zeek (1) desglosó esta entidad en los siguientes componentes nosológicos: angeítis por hipersensibilidad, angeítis granulomatosa y alérgica, arteritis reumática, periarteritis nodosa y arteritis temporal.

**Tabla 1.** Clasificación de las vasculitis de acuerdo a la necrosis fibrinoide

<p><b>a. Vasculitis caracterizadas por necrosis fibrinoide:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arteritis temporal</li> <li>Granulomatosis de Wegener</li> <li>Arteritis de Takayasu.</li> <li>Púrpura de Henoch-Schönlein</li> <li>Poliarteritis nodosa</li> </ul> <p>Además, se deberían incorporar a este listado el resto de variantes de granulomatosis y la vasculitis pulmonar de Liebow.</p> <p><b>b. Vasculitis ocasionalmente complicadas con necrosis fibrinoide:</b></p> <p>Enfermedades reumáticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—Artritis reumatoidea</li> <li>—Lupus eritematoso sistémico</li> <li>—Dermatomiositis</li> <li>—Fiebre reumática</li> </ul> <p>Infecciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—Hepatitis B</li> <li>—Infección respiratoria aguda</li> <li>—Infección estreptocócica</li> <li>—Glomerulonefritis post-estreptocócica</li> <li>—Endocarditis bacteriana</li> </ul> <p>Enfermedades respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—Síndrome de Loeffler</li> <li>—Asma</li> <li>—Otitis media serosa</li> </ul> <p>Hipersensibilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Enfermedad del suero</li> <li>—Alergia medicamentosa</li> <li>—Abuso de anfetaminas</li> </ul> <p>Paraproteinemias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—Crioglobulinemia esencial</li> <li>—Mieloma múltiple</li> <li>—Macroglobulinemia</li> </ul> <p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>—Vasculitis dérmica</li> <li>—Colitis ulcerativa</li> <li>—Síndrome de Cogan</li> <li>—Carcinoma de colon</li> </ul>
--

En 1973, Liebow (60) clasificó las angeítis y granulomatosis pulmonar en estas formas: Wegener clásico, Wegener localizado, granulomatosis linfomatoide, angeítis sarcoidal necrotizante y granulomatosis broncocéntrica. Otras contribuciones importantes en la clarificación de este síndrome son la de Christian y Sergent, en 1976 (3), la de Fauci en 1978 (16) y recientemente Díaz Fernández, Barat Cascante y Oliva Aldumiz (61) y Alarcón-Segovia y colaboradores (62).

Los cuadros vasculíticos se pueden dividir a su vez, en dos grupos, de acuerdo a la necrosis fibrinoide (3) (Tabla 1).

Detallaremos a continuación las alteraciones clínico-patológicas esenciales de las principales variedades de vasculitis siguiendo la clasificación que se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación de las vasculitis

<p>I POLIARTERITIS NODOSA</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clásica</li> <li>2. Granulomatosa alérgica (Churg-Strauss)</li> <li>3. Variedad mixta</li> </ol> <p>II VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad del suero y reacciones similares</li> <li>2. Púrpura de Henoch-Schönlein</li> <li>3. Crioglobulinemia esencial y mixta</li> <li>4. Tumores malignos</li> <li>5. Asociada con otros trastornos primarios</li> </ol> <p>III GRANULOMATOSIS DE WEGENER</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variedad clásica</li> <li>2. Variedad localizada</li> </ol> <p>IV GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE</p> <p>V ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Temporal</li> <li>2. Takayasu</li> </ol> <p>VI TROMBOANGEITIS OBLITERANTE (Buerger)</p> <p>VII SINDROME MUCOCUTANEO Y DE GANGLIOS LINFATICOS (Kawasaki)</p> <p>VIII MISCELANEA</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eritema nodoso</li> <li>2. Síndrome de Behcet</li> <li>3. Síndrome de Cogan</li> <li>4. Vasculitis hipocomplementemica</li> <li>5. Eritema elevatum diutinum</li> <li>6. Granulomatosis sarcoidal necrotizante</li> <li>7. Granulomatosis broncocéntrica</li> </ol> <p>Tomado de: Fanci, A.S. et al.: Ann. Int. Med. 89: 660-676, 1978 (Modificada).</p>
---

**Poliarteritis nodosa.** Enfermedad multisistémica febril que en un 18% está asociada con asma bronquial y en un 25% con eosinofilia periférica; cuando concurren los tres estados el porcentaje asciende a un 94%. Hay hipertensión arterial al final por compromiso renal que es muy frecuente. La evolución es recidivante. Los órganos atacados usualmente son: musculatura estriada, nervios, mesenterio, intestinos, páncreas y riñones; el pulmón, bazo y piel no están comprometidos usualmente. Según el tamaño de la arteria lesionada, hay dos formas: a) macroscópica, que corresponde a la variedad clásica, afecta arterias musculares grandes presentándose aneurismas intraparietales especialmente en los sitios de ramificación, y b) microscópica, que compromete arterias musculares pequeñas. El aspecto histo-

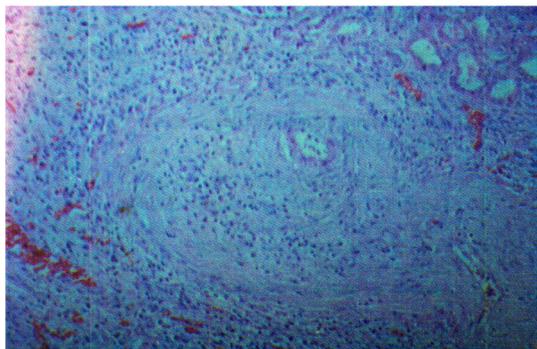


Figura 4. *Poliarteritis nodosa*. Riñón: arteria en fase cicatricial (A-31-75-HSJD, Bogotá).

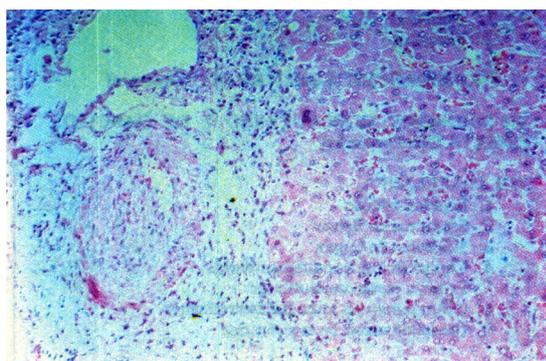


Figura 5. *Poliarteritis nodosa*. Hígado: arteria con cicatrización segmentaria (A-31-75-HSJD).

lógico es polifásico, incluye inflamación de diferente edad, necrosis fibrinoide, ruptura de la elástica, aneurismas murales, trombosis y fibrosis (Figuras 4 y 5). La extensión del proceso, puede ser parcelar, pero sin respetar ninguna túnica vascular. A los cambios descritos se superponen los efectos estructurales de la hipertensión arterial.

Es llamativo el compromiso glomerular que tiene una imagen necrotizante y/o proliferativa extracapilar, que semeja una glomerulonefritis rápidamente progresiva (Figura 6). El diagnóstico en vida puede ser difícil, para hacerlo se recomienda practicar biopsia renal y en la eventualidad de estar contraindicada por insuficiencia renal, con la arteriografía se visualizan los aneurismas de los segmentos distales de las vasculatura renal, arterias interlobares y ocasionalmente de las arcuatas, que solamente plantean diagnóstico diferencial con la displasia fibromuscular arterial (63). El abuso de anfetaminas, en una serie de 14 drogadictos jóvenes, se encontró implicado en un cuadro morfológico idéntico a la panarteritis nodosa (64).

#### **Angeítis granulomatosa y alérgica.**

Descrita en 1951 por J. Churg y L. Strauss (49), tiene una expresión orgánica múltiple: pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, riñones, piel, ganglios linfáticos, articulaciones, sistema nervioso central y periférico. El cuadro clínico se caracteriza por asma, fiebre y eosinofilia. El cambio

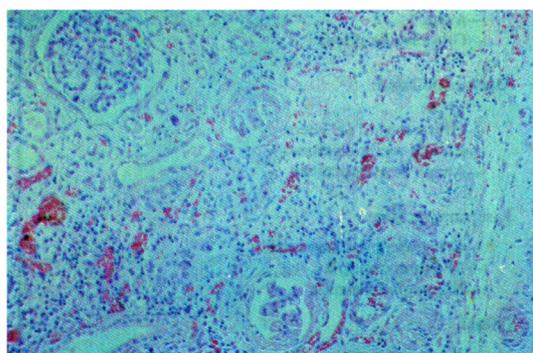


Figura 6. *Poliarteritis nodosa*. Riñón (microscopía): lesión glomerular necrotizante (A-31-75-HSJD).

anatómico básico consiste en lesiones vasculares diseminadas similares a las descritas en periarteritis nodosa, de ahí la razón para considerarla como una variante de panarteritis nodosa, y se visualizan además granulomas vasculares y extravasculares, de los llamados alérgicos, que tienen exudado eosinofílico y células epiteloides, y multinucleadas y severo cambio fibrinoide del colágeno (Figura 7).

**Vasculitis por hipersensibilidad.** Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que tienen en común el compromiso predominante de vasos pequeños en contraposición de la de arterias musculares de la poliarteritis nodosa y de arterias mayores de otras vasculitis.

El antígeno precipitante puede ser una droga (sulfas), microorganismos como el estreptococo beta hemolítico y el antígeno asociado a hepatitis B. La piel es el órgano más comúnmente comprometido, que puede ser la única manifestación; sin embargo, hay también localizaciones viscerales.

La vasculitis, a menudo, afecta vénulas postcapilares, se ve infiltrado leucocitario, necrosis fibrinoide y presencia de restos nucleares, de donde proviene el término de leucocitoclástica. El patrón necrotizante arterial se puede ver ocasionalmente, lo cual ha dado pie para homologarla con la variedad microscópica de la panarteritis nodosa (Figura 8).

Dentro de este grupo a pesar de ser idénticas ameritan ser consideradas por aparte:

**Enfermedad del suero.** Resulta de la inyección del suero extraño o heterólogo, la cual en su forma clásica en la actualidad es rara, pero un equivalente se puede presentar con administración de ciertas drogas: penicilina, sulfonamidas, cloramfenicol, clortetraciclina, fenilbutazona, propiltiuracilo, busulfán y yoduro de potasio.

*Púrpura de Henoch-Schonlein.* Afecta especialmente la piel de miembros inferiores con elementos variados que están representados por máculo-pápulas, petequias, equimosis, nódulos pequeños, vesículas y úlceras. Se puede encontrar un compromiso sistémico que abarca a pulmones, articulaciones, tracto gastrointestinal y riñones, que incide negativamente en el pronóstico.

*Vasculitis asociadas a tumores malignos.* En este rubro se han encontrado la leucemia linfocítica crónica, linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y la angeítis granulomatosa del sistema nervioso central sin relación de vecindad con desórdenes linfoproliferativos.

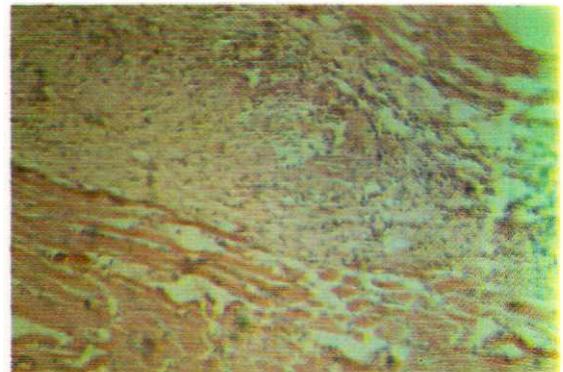


Figura 7. Enfermedad de Churg-Strauss. Miocardio (histopatología): vasculitis necrotizante y granuloma alérgico extravascular (A-007-65-HSJD).

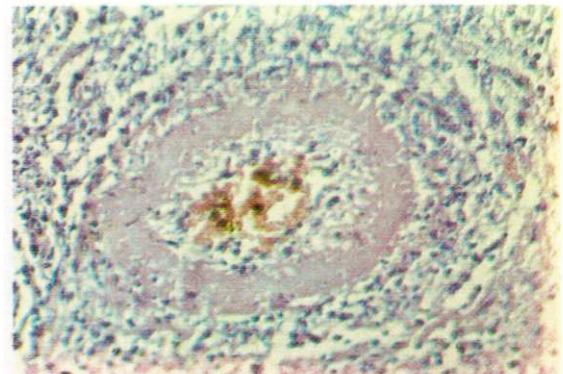


Figura 8. Angeítis por hipersensibilidad. Pulmón (microscopía): arteritis necrotizante, rodeada de infiltrado neumónico bacteriano (A-118-78-HSJD).

*Vasculitis asociadas a otros desórdenes primarios.* Principalmente cobijan a las enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, fiebre reumática, esclerosis sistémica progresiva y dermatomiositis; en las dos primeras entidades se observan con mayor frecuencia, un proceso vascular de venas y arterias pequeñas y de mediano calibre (Figura 9 y 10) y que en los casos de fiebre reumática y artritis reumatoidea es útil para su identificación la presencia de nódulos de Aschoff y de nódulos reumatoideos, respectivamente.

El desorden fundamental de la esclerosis sistémica progresiva es la proliferación intimal concéntrica de tejido mixoide (Figura 11).

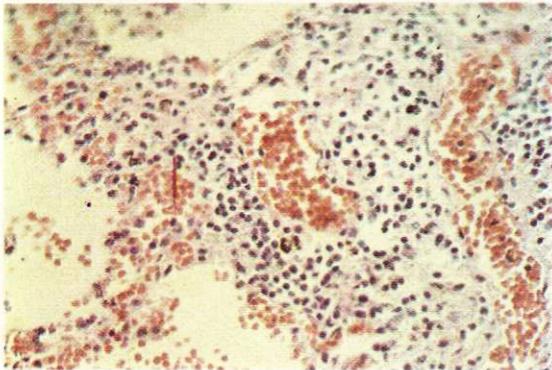


Figura 9. Lupus eritematoso sistémico. Pulmón (microscopía): flebitis densa de células mononucleares (A-065-73-HSJD).

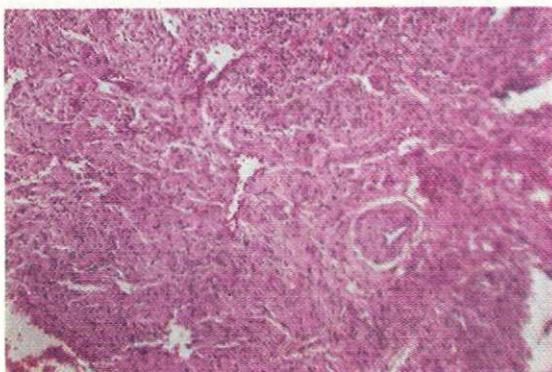


Figura 10. Artritis reumatoidea. Pulmón (histopatología): apréciase la fibrosis extensa y el cambio arteriolar que consiste en un exudado inflamatorio crónico y engrosamiento de la pared (Biopsia-in vivo: Q-1489-72 HSJD).

*Vasculitis de la tuberculosis.* Justifica alguna mención. Si bien es cierto que no da cuadros sistémicos, el proceso es franco en meninges y pulmón donde la hemos observado; el patrón histopatológico es proliferativo de células mononucleares y algunas veces francamente necrotizante (Figura 12). La patogenia no es clara y puede obedecer a una causa de hipersensibilidad o a una extensión de la enfermedad tuberculosa, argumentándose para esta eventualidad que en algunos campos se ve una relación sin solución de continuidad con el cuadro granulomatoso epitelioides.

**Granulomatosis de Wegener.** Informada por primera vez por este autor hace 44 años (65). En su forma tradicional tiene

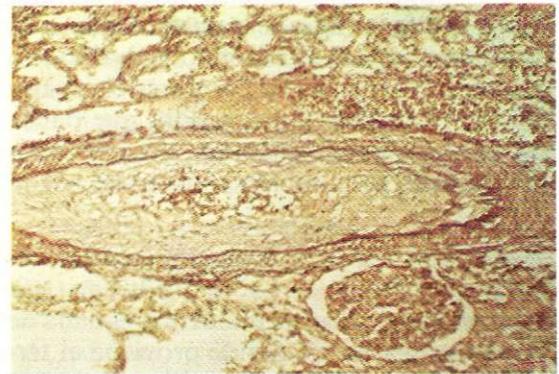


Figura 11. Esclerosis progresiva sistémica. Riñón (microscopía-coloración para fibras elásticas): lesión arterial intimal mixoide y obliterante (A-148-76-HSJD).

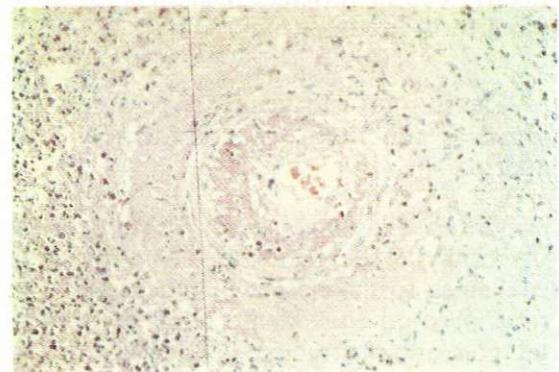
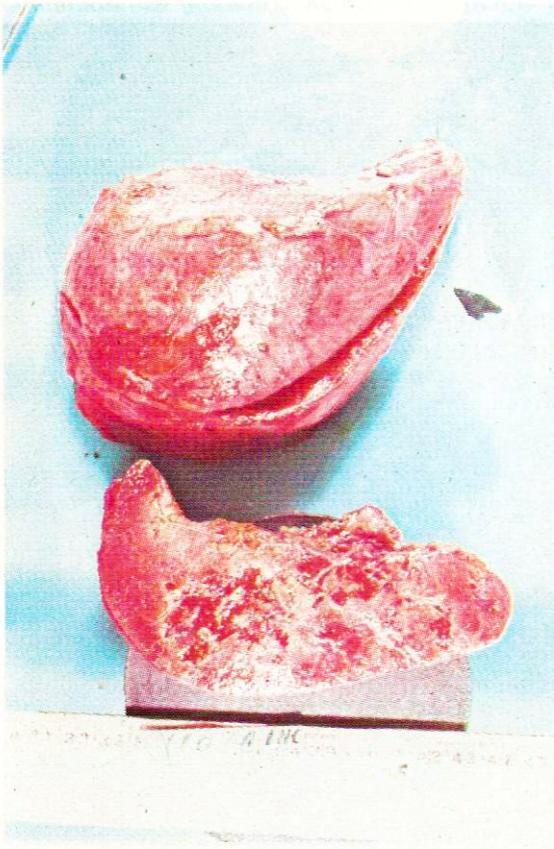


Figura 12. Tuberculosis. Ganglio linfático (microscopía): arteritis necrotizante relacionada con respuesta inflamatoria vascular parcialmente granulomatosa (A-125-79-HSJD).

compromiso sucesivo del tracto respiratorio superior, pulmonar y renal, entre otros; pero el cuadro puede ser más generalizado, desde el punto de vista visceral (Figura 13 y 14)..



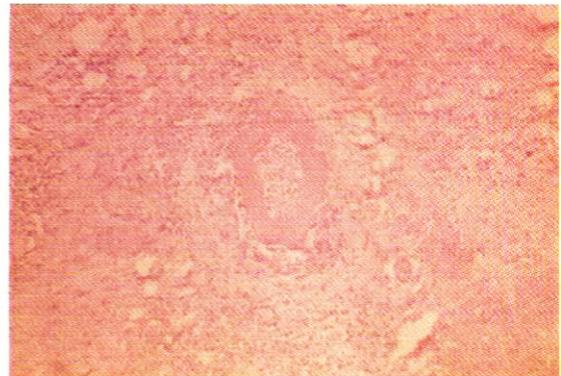
**Figura 13.** Granulomatosis de Wegener. Tráquea y bronquios (macroscopía): denudación de la mucosa por proceso destructivo (A-068-64-INC).



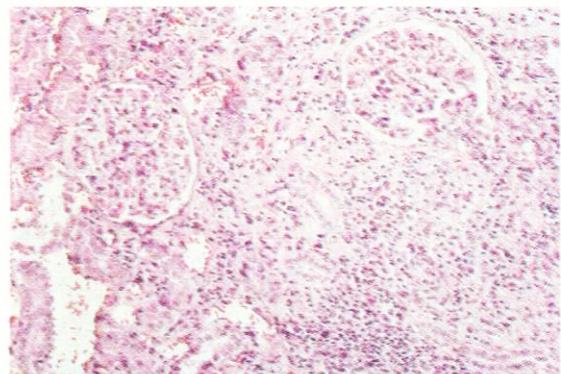
**Figura 14.** Granulomatosis de Wegener. Bazo (macroscopía): infartos isquémicos, extensos, debidos al compromiso arterial (A-068-64-INC).

La lesión microscópica es una vasculitis granulomatosa necrotizante con células gigantes que afecta arterias y venas (Figura 15). En el riñón hay focalización glomerular, hecho distintivo que permite diferenciarla de la variedad de Wegener localizada y de la granulomatosis linfomatoide, puesto que en estas entidades se respeta el ovillo glomerular (Figura 16).

La forma localizada de granulomatosis de Wegener dada a conocer por Carrington y Liebow en 1966 (66) se distingue de la contraparte clásica por tener un pronóstico mejor, estar confinada a los pulmones o comprometer simultáneamente a la piel y riñones; por otra parte, la lesión del tracto respiratorio superior es prácticamente inexistente.



**Figura 15.** Granulomatosis de Wegener. Pulmón (microscopía): angiítis necrotizante fibrinoide y reacción inflamatoria granulomatosa concomitante (A-068-64-INC).



**Figura 16.** Granulomatosis linfomatoide. Riñón (histopatología): reacción inflamatoria de células mononucleares en áreas vasculares, que no se extiende a los ovillos glomerulares (A-111-79-HSJD).

**Granulomatosis linfomatoide.** Publicada originalmente por Liebow, Carrington y Friedman en 1972 (67). Se presta a diagnóstico diferencial con la anterior, pero los cambios micromorfológicos son de especial significación, constan de una inflamación angiocéntrica y destructiva de células mononucleares, entre las cuales se destacan elementos linforreticulares y que afecta indiscriminadamente venas y arterias (Figuras 17 y 18).

Las alteraciones macroscópicas son inespecíficas (Figuras 19 y 20). La localización en el sistema nervioso y la predominancia de células linforreticulares atípicas, son signos ominosos, en un 12% se transforman en linfoma maligno (68).

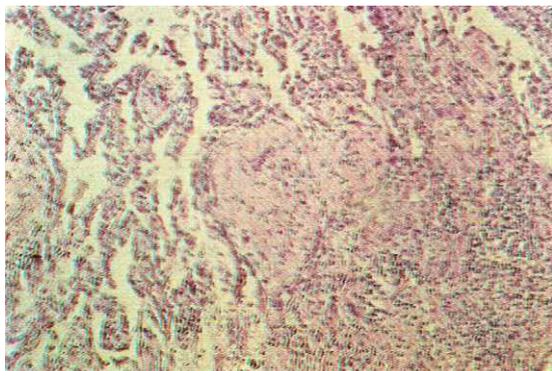


Figura 17. *Granulomatosis linfomatoide. Pulmón (microscopía): arteritis pulmonar necrotizante e infiltrado linfo-reticular circunvecino (Biopsia premortem: Q-1043-79-HSJD).*

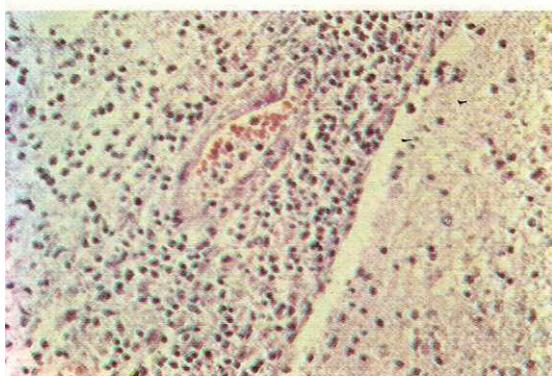


Figura 18. *Granulomatosis linfomatoide. Cerebro (microscopía): proceso inflamatorio, meníngeo, linfo-reticular angiocéntrico (A-111-79-HSJD).*

**Arteritis de células gigantes.** Agrupa la enfermedad de Horton y la de Takayasu. Referente a la primera no solamente afecta a las arterias temporales, como parece deducirse de uno de sus nombres que se le



Figura 19. *Granulomatosis linfomatoide. Pulmón (macroscopía): infartos hemorrágicos secundarios a la alteración vascular (A-111-79-HSJD).*

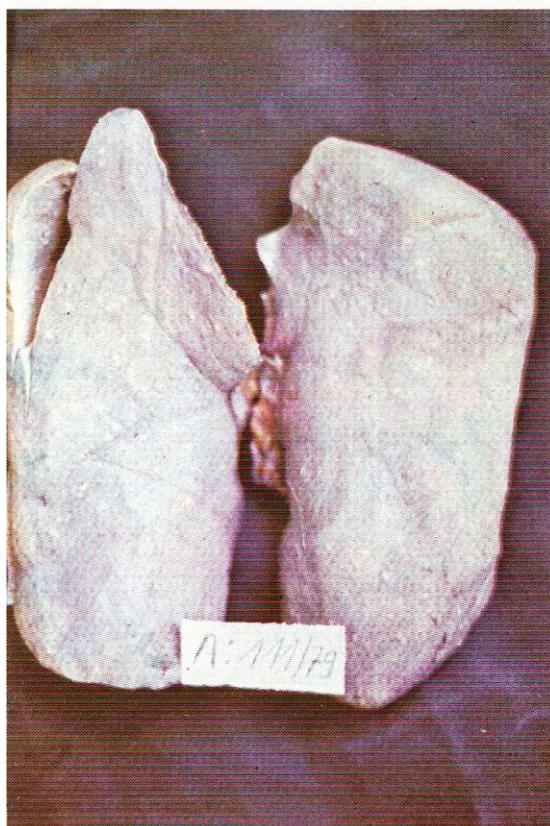


Figura 20. *Granulomatosis linfomatoide. Riñón (macroscopía): aspecto nodular disperso, que refleja el cambio patológico (A-111-79-HSJD).*

hadado: "arteritis temporal", sino también se ha visto en arterias craneanas, coronarias, carótidas y aorta (69). Tiene un pronóstico excelente, la mortalidad es de alrededor del 10%, responde muy bien a los corticoides y estreptomycin.

Presenta con frecuencia aneurismas y la lesión histopatológica está caracterizada por necrosis de la porción interna de la capa media, fragmentación de la elástica e infiltrado inflamatorio con histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas que fagocitan restos de la túnica elástica.

Respecto de la arteritis de Takayasu, igualmente es una panarteritis que compromete a vasos mayores y medianos, con una respuesta inflamatoria que se refleja por infiltrados celulares mononucleares, proliferación y fibrosis de la íntima, vascularización y cicatrización, disrupción y degeneración de la túnica elástica. Se ha clasificado en tres tipos según la extensión (70): a) compromiso exclusivo del arco aórtico; b) compromiso difuso de aorta y sus ramas principales (Figura 21) y c) compromiso único de aorta descendente y de sus ramas principales.

**Tromboangeítis obliterante.** O enfermedad de Buerger, es una entidad que



**Figura 21.** Arteritis de Takayasu. Aorta (macroscopía): obsérvese anfractuosidad difusa de la íntima y engrosamiento mural severo (A-209-70-HSJD).

afecta principalmente a hombres en su 3ª o 4ª década de la vida; aunque se han descrito casos de localización visceral, compromete primordialmente venas y arterias periféricas (extremidades inferiores) de una forma segmentaria con un componente de tipo oclusivo. Frecuentemente hay historia de tromboflebitis recurrente y superficial. Sus complicaciones principales son la gangrena y las úlceras. La apariencia histológica (71) es de trombosis arterial panarteritis, flebitis, recanalización vigorosa en varios estados, ausencia de cambios degenerativos, conservación de la elástica interna; en los vasos ocluidos hay proliferación de la elástica; el exudado inflamatorio en su fase aguda contiene leucocitos polimorfonucleares, que progresa a los estados subagudo y crónico, cuyos componentes respectivamente son células mononucleares y gigantes multinucleares, y fibrosis con células de las observadas en inflamación crónica.

**Síndrome mucocutáneo y de ganglios linfáticos.** Es una enfermedad interesante que ha sido reconocida como aun entidad definida, por Kawasaky (72). Es un síndrome febril de niños e infantes, que tiene adenitis cervical no supurativa y cambios en la piel y mucosas, como edema, congestión conjuntival, eritema de la cavidad oral, labios y palmas y descamación de la piel de la punta de los dedos. No hay respuesta a los antibióticos y se ha visto con rasgos epidémicos en el Japón. La mayoría de pacientes se recuperan exitosamente; sin embargo, del 1 al 2% fallecen súbitamente por un cuadro de arteritis coronaria. Algunos autores sugieren que este síndrome y la poliarteritis nodosa infantil son indistinguibles patológicamente. El área vascular comprometida prioritariamente es la coronaria. Se ha encontrado en los casos fatales proliferación y engrosamiento de la íntima, infiltración por células mononucleares, fragmentación de la lámina elástica y formación aneurismática con trombosis.

**Granuloma letal de la línea media** (73, 74). Es una denominación clínica usada

hasta que se tengan pruebas de laboratorio o estudios histopatológicos conclusivos de una entidad específica o cuando a pesar de estos procedimientos diagnósticos, no se aclare la etiología. Puede corresponder a: granulomatosis de Wegener, linfoma, granuloma gigante celular, reticulosis maligna y carcinoma escamocelular. Deben practicarse múltiples biopsias para aclarar la naturaleza del proceso y dentro del diagnóstico diferencial se deben contemplar: tuberculosis, sífilis, micosis e infecciones anaeróbicas.

En su expresión tumoral es en la mayoría de veces un linfoma histiocítico que puede comprometer ganglios linfáticos y órganos internos. Los criterios histológicos en estos casos son una necrosis de coagulación diseminada, concomitante con una exudado celular atípico, que puede invadir ocasionalmente las paredes vasculares sin hallarse una franca vasculitis necrotizante, de la encontrada en Wegener o en la panarteritis nodosa.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Zeek, P.M.: Periarteritis nodosa: Critical review. *Am. J. Clin. Pathol.* 22: 777-790, 1952.
- 2.— Dixon, F.J.: The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J. Exp. Med.* 110:481-494, 1959.
- 3.— Christin, C.L. and Sergent, J.: Vasculitis syndromes: Clinical and experimental models. *Am. J. Med.* 61: 385-392, 1976.
- 4.— Unanue, E.R. and Dixon, F.J.: Experimental glomerulonephritis. Immunological events and pathogenic mechanisms. *Adv. Immunol.* 6:1-90,1967.
- 5.— Henson, P.M. and Cochrane, C.G.: Acute immune complex disease in rabbits. The role of complement and leukocyte dependent release of vasoactive amines from platelets. *J. Exp. Med.* 133:554,1971.
- 6.— Goecke, D.J., Hsu, K., Morgan, G. et al.: Association between polyarteritis and Australian antigen. *Lancet* 2: 1149-1153, 1970.
- 7.— Shulman, L.E.: Immunologic aspects of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 6: 558-578, 1963.
- 8.— Duffy, J., Lidsky, M.D., Sharp, J.T. et al.: Polyarthritits, polyarteritis and hepatitis B. *Medicine* 55: 19-37, 1975.
- 9.— Baldwin, D.S., Levine, B.B. and McCluskey, R.I.: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N. Eng. J. Med.*: 279: 1245-1252. 1968.
- 10.— Henson, P.M.: Interaction of cells with immune complexes adherence, release of constituents and tissue injury. *J. Exp. Med.* 134:114-135,1971.
- 11.— Lazarus, G.S., Brown, R.S., Daniels, J.R. et al.: Human granulocyte collagenase. *Science* 159: 1483, 1968.
- 12.— Cochrane, C.G.: Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues. *J. Exp. Med.* 134: 75-89, 1971.
- 13.— Than, T. and Takat, G.: Cutaneous vasculitis and decreased blood fibrinolysis. *Lancet* 2: 108,1978.
- 14.— Cunliffe, W.J.: Association between cutaneous vasculitis and decreased blood Fibrinolytic activity. *Lancet* 1: 1226, 1968.
- 15.— Cochrane, C.G., Weigle, W.O. and Dixon, F.J.: The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J. Exp. Med.* 100:481-494,1959.
- 16.— Fauci, A.S., Haymes, B.F. and Kats, P.: The spectrum of vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 89: 660-676, 1978.
- 17.— Mellors and Ortega: New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man. *Am. J. Pathol.* 32: 455-499, 1950.
- 18.— Parish, W.E. and Rhodes, E.L.: Bacterial antigens and aggregated gammaglobulin in the lesions of the nodular vasculitis. *Br. J. Dermatol.* 79: 131-147, 1967.
- 19.— Alarcón-Segovia, D.: The necrotizing vasculitis. *Med. Clin. N.Amer.* 61:240-260,1977.
- 20.— Unanue, E.R. and Dixon, F.J.: Experimental glomerulonephritis. *Adv. Immunol.* 6: 1-90, 1967.
- 21.— Sams, W.M. Jr., Tharner, E.G., Small, P. et al.: Leucocytoclastic vasculitis. *Arch. Dermatol.* 112: 219-226, 1979.
- 22.— Alarcon Segovia, D. and Brown, A.L. Jr.: Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides. *May. Glin. Proc.* 39: 202-205,1964.
- 23.— Gerber, M.A., Brodin, A. Steinberg, D. et al.: Periarteritis nodosa, Australian antigen and lymphatic leukemia. *N. Eng. J. Med.* 286:14-17, 1972.
- 24.— Lukes, R.J. and Tindle, B.H.: Immunoblastic lymphadenopathy. *N. Eng. J. Med.* 292: 1-8,1975.
- 25.— Rose, G.A.: The natural history of polyarteritis. *Br. Med. J.* 2: 1148-1152. 1957.
- 26.— Branstein, H.: Periarteritis nodosa limited to the pulmonary circulations. *Amer. J. Pathol.* 31: 837-877, 1955.
- 27.— Solley, G.O., Winkelmann, R.K. and Rovellstad, R.A.: Correlation between regional enterocolitis and cutaneous polyarteritis nodosa. *Gastroenterology* 69:235-239, 1975.
- 28.— Dier, N.H., Verbov, J.L., Dawson, A.M. et al.: Cutaneous polyarteritis nodosa associated with Crohn's disease. *Lancet* 2: 648-650, 1970.
- 29.— Tamaka, N., Sekimoto, K., and Naoe, S.: Kawasaki disease: Relationship with infantile periarteritis nodosa. *Arch. Path. Lab. Med.* 100:81-86,1976.
- 30.— Sharp, G.C., Irwin, W.S., Tan, E.W. et al.: Mixed connective tissue disease. *Am. J. Med.* 52:148-149. 1952.
- 31.— Winkelmann, R.K. and Ditto, W.B.: Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic angitits". *Medicine (Balt)* 43:59-89, 1964.
- 32.— Sharan, G., Anard, R.K. and Sinha, K.P.: Shönlein-Henoch syndrome after insect bite. *Br. Med. J.* 1: 656, 1966.

- 33.— Goecke, D.J., Hsu, K., Morgan, C. et al.: Vasculitis in association with Australian antigen. *J. Exp. Med.* 134:330-336, 1971.
- 34.— Cream, J.J., Bruceton, A.D. and Ryder, G.: Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man. *Br. J. Dermatol.* 84: 106-109, 1971.
- 35.— Metzger, M., Frankin, E.C. Elias, K. et al.: Cryoglobulinemia. *Am. J. Med.* 48: 837-856, 1966.
- 35A.— Brouet, J.C., Clannel, J.P., Danon, F. et al.: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Amer. J. Med.* 57: 775-788, 1974.
- 36.— Sokoloff, L., Wilens, S.L. and Bunim, J.J.: Arteritis of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Am. J. Pathol.* 27: 157-175, 1951.
- 37.— Morgan, E.S., Cass, R.M., Jacox, R.F. et al.: A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *Amer. J. Med.* 52: 148-149, 1969.
- 38.— Deykin, D.: The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *N. Eng. J. Med.* 283: 636-644, 1970.
- 39.— Estes, D. and Christian, C.L.: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Bait)* 50: 85-95, 1971.
- 40.— Mintz, G. and Fraga, A.: Arteritis in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 116: 55-66, 1965.
- 41.— Howell, S.B. and Epstein, W.V.: Circulation immunoglobulin complexes in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Med.* 60: 259-268, 1976.
- 42.— Fauci, A.S. and Wolf, S.M.: Wegener granulomatosis. *Medicine* 52:535-565, 1973.
- 43.— Malmavall, B.E., Bengtsson, B.A., Kaijser, B., Nelsson, L.A. and Alestig, K.: Serum levels of immunoglobulin and complement in giant cell arteritis. *JAMA* 236: 1876-1878, 1976.
- 44.— Nakeo, K., Nutani, H., Miyahara, M. et al.: Takayasu's arteritis. *Circulation* 35: 1141-1155, 1967.
- 45.— Hamsin, B., Jonsson, N. and Lanberg, T.: Involvement of large vessels in polymyalgia arteritica. *Lancet* 1:997, 1964.
- 46.— Gelfand, E.W., Clarkson, I.E. and Minta, J.O.: Selective deficiency of the second component of complement in a patient with anaphylactoid purpura. *Clin. Immunopathol.* 4: 269-276, 1975.
- 47.— Sams, W.M., Jr., Hawille, D.D. and Winkelmann, R.K.: Necrotizing vasculitis associated with lethal reticuloendothelial diseases. *Br. J. Dermatol.* 80: 555-560, 1968.
- 48.— Chusid, M.J., Dale, D.C., West, B.C. et al.: The hypereosinophilic syndrome. *Medicine (Bait)* 54:1-27, 1975.
- 49.— Churg, I. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Amer. J. Path.* 27: 277-301, 1951.
- 50.— Conn, D.L., McDuffie, F.C., Holley, K.E. et al.: Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *May. Clinic. Proc.* 51: 511-518, 1976.
- 51.— Dawkins, R.L. and Mastaglia, F.L.: Cell mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. *N. Eng. J. Med.* 288: 434-438, 1973.
- 52.— Banker, B.Q. and Victor, M.: Dermatomyositis (Systemic angiopathy) of childhood. *Medicine (Bait)* 45:261-289, 1966.
- 53.— Cheson, B.D., Blumming, A.Z. and Alroy, J.A.: Cogan's syndrome a systemic vasculitis. *Amer. J. Med.* 60: 549-555, 1976.
- 54.— Katz, S.J., Gallin, J.I., Hertz, K.C., Fanci, A.S. and Lawley, J.: Erythema elevatum diutinum skin and systemic manifestations. *Medicine (Bait)* 56: 443-455, 1977.
- 55.— O'Duffy, D.J., Carney, A.J. et al.: Behcet's disease. *Ann. Intern. Med.* 75:561-570, 1971.
- 56.— Toro, G., Méndez, O., Alvarado, H., Lichtenberger, E. Cantillo, J.: Angieitis necrotizante sistémica no supurativa. *Rev. Fac. Med. U.N. Colombia* 38: 117-134, 1972.
- 57.— Bedoya, V.M. and Hidron, H.V.: Angieitis granulomatosa. *Antioquia Médica* 26:301-311, 1976.
- 58.— Saldana, M.J., Patchefsky, A.S., Israel, H.J. and Atkinson, G. W.: Pulmonary angiitis and granulomatosis: The relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum. Pathol.* 8: 391-409, 1977.
- 59.— Kusmaul, A. y Maier, R.: Ueber eine bis her nicht beschriebene eigenthumliche Arteriener Krankung (Periarteritis Nodosa) die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. *Deutscher Arch. Klin. Med.* 1,484, 1866.
- 60.— Liebow, A.A.: Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108:1-33, 1973.
- 61.— Diaz Fernández, A.J., Barat Cascante, A. y Oliva Aldumiz, H.: Angieitis necrotizantes. *Salvat Editores, S.A. Mallorca, 41-Barcelona (España)*, 1980.
- 62.— Alarcón-Segovia, D. (Guest Editor): Necrotizing vasculitides. *Clin. Rheum. Dis.* 6 (2), August, 1980. (In press).
- 63.— Dornfeld, L., Lecky, J.W., and Peter, J.B.: Polyarteritis and intrarenal artery aneurysms. *JAMA* 215: 1950-1952, 1971.
- 64.— Citron, B.P.: Necrotizing Angiitis associated with drug abuse. *N. Eng. J. Med.* 283:1003-1011, 1970.
- 65.— Wegener, F.: Ueber eine generalisierte septische Gefasserkrankungen. *Verhandl. Deutsch. Path. Gesellsch.* 29, 202, 1936.
- 66.— Carrington, C.B. and Liebow, A.A.: Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am. J. Med.* 1966, 41,497.
- 67.— Liebow, A.A., Carrington, C.B. and Friedman, P.J.: Lymphomatoid. *Hum. Path.* 3: 457, 1972.
- 68.— Katzenstein, A.L., Carrington, C.B. and liebow, A.A.: Lymphomatoid granulomatosis. A clinico-pathologic study of 152 cases. *Cancer* 43: 360-373, 1979.
- 69.— Fernández, H.L. and Legg, M.A.: Giant cell arteritis of the brain. Case report an review. *Lahey clinic. Foundation Bulletin* 20: 89-94. 1971.
- 70.— Nakao, K. et al.: Takayasu's arteritis. *Circulation* 35: 1141-1155, 1967.
- 71.— Lambeth, J.T. and Yong, N.K.: Artériographie findings in thromboangiitis obliterans. *Am. J. Roentg.* 109: 553-562, 1970.
- 72.— Kawasaki, T.: Acute febrile mucocutaneous with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn. J. Allergy.* 16: 178-222, 1967.
- 73.— Allison, G.R. and Rappaport, I.: Lethal midline granuloma. *Plastic. Reconst. Surg.* 58: 434-439, 1976.
- 74.— Michaels, L. and Gregory, M.M.: Pathology of "non-healing (midline)granuloma". *J. Clin. Path.* 30: 317-327, 1977.