

Vasculitis

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos caracterizados por inflamación y daño de vénulas, capilares, arteriolas y arterias de mediano y gran calibre que producen manifestaciones clínicas generales o locales de acuerdo con los órganos o sistemas comprometidos (1).

Patogénesis de las vasculitis sistémicas

La inflamación mediada por procesos inmunes y las infecciones, son los mecanismos patogénicos más frecuentemente responsables del daño vascular en las vasculitis. La patogénesis es el resultado de la interacción del endotelio vascular con leucocitos circulantes. La mediación inicial del ataque del neutrófilo a los vasos involucra la activación de leucocitos y de células endoteliales, adhesión de leucocitos a las células endoteliales y liberación tanto de citoquinas que activan moléculas de adhesión como de productos leucocitarios dañinos. Varios estímulos pueden iniciar la activación de los leucocitos o del endotelio, tales como citoquinas, componentes del complemento, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, (ANCAS) o lipopolisacáridos. Luego hay diapedesis de los leucocitos e infiltración mural y perivascular, necrosis fibrinoide, leucocitoclasia y trombosis.

La activación de los neutrófilos y de las células endoteliales, en la que juegan papel primordial la interleuquina-1 (IL-1), el factor

Carlos Fernando García

de necrosis tumoral alfa y el interferon gama, se caracteriza por la expresión aumentada de algunas moléculas de superficie así como la de otras nuevas. Los neutrófilos activados expresan pequeñas cantidades de contenido granular como proteasas, moléculas de adhesión y mieloperoxidasa. Las células endoteliales activadas producen citoquinas como IL-1, IL-6, IL-8 y expresan selectina-E (ELAM-1) y selectina-P y los leucocitos expresan selectina-L. Estas moléculas tienen ligandos de carbohidrato como el sialil Lewis X y heparina. Las selectinas actúan durante la fase temprana de la unión leucocito - célula endotelial y median la adhesión de baja afinidad. La adhesión de alta afinidad de los neutrófilos a las células endoteliales es mediada por integrinas de los neutrófilos (CD11b/CD18) y por las moléculas de adhesión celular endotelial o (ICAMs) (ICAM-1, ICAM-2 y V-CAM-1). El daño necrosante es ocasionado por productos tóxicos de leucocitos activados como peróxido de hidrógeno elastasa, catepsina G y proteinasa 3, que pueden degradar el tejido e inducir apoptosis (2-4).

Infección vascular

La invasión de las paredes vasculares por microorganismos patógenos puede producir infla-

Dr. Carlos Fernando García.: Jefe Sección de Inmunología, Departamento de Patología y Laboratorios. Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Asistente. Departamento de Patología. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

mación. Tanto los efectos tóxicos del microorganismo y de sus productos, así como la respuesta inflamatoria a la infección contribuyen al daño vascular. En aquellas vasculitis en las que el proceso patogénico primario es el daño ocasionado por mecanismos inmunes, los patógenos infecciosos juegan un papel indirecto puesto que el daño vascular no es producido por invasión de los vasos por estos patógenos. En la hepatitis B, por ejemplo, puede asociarse una vasculitis sistémica necrosante mediada por el depósito de complejos inmunes en los vasos. Sin embargo, en la mayor parte de las vasculitis no hay participación de antígenos patógenos y parece que muchas son autoinmunes (2).

Localización vascular de complejos inmunes

Los complejos inmunes pueden localizarse en las paredes vasculares a partir de su presencia en la circulación o de la formación *in situ*, como en el caso de la poliarteritis nodosa desencadenada en respuesta a la administración de sulfonamida o la enfermedad del suero en animales experimentales. Estos complejos inmunes producen inflamación vascular al activar sistemas mediadores de inflamación, humorales y celulares, interconectados. Las células endoteliales y las de músculo liso de la pared vascular pueden modular la inflamación vascular al producir metabolitos lipídicos con actividad de citoquina y al regular moléculas de adhesión de los leucocitos. Esta combinación de eventos humorales y celulares ocasiona los cambios característicos de las vasculitis necrosantes mediados por com-

plejos inmunes que son el flujo de células inflamatorias, la necrosis y la trombosis (5).

Anticuerpos dirigidos contra vasos sanguíneos

Los autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes de las paredes vasculares (células endoteliales o membrana basal) pueden mediar daño vascular como en el caso del síndrome de Goodpasture, el cual está mediado por anticuerpos contra la membrana basal. El efecto de la reacción del anticuerpo contra el antígeno vascular es una formación *in situ* de complejos inmunes y por lo tanto los eventos patogénicos resultantes comparten un mecanismo final común en el daño inducido por complejos inmunes que vienen de la circulación (6).

Activación de los leucocitos por autoanticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrofilos (ANCA)

Esta teoría sobre vasculitis inmune propone que los autoanticuerpos específicos contra proteínas de los gránulos citoplasmáticos de los neutrofilos y de los lisosomas de los monocitos, la mieloperoxidasa y la proteínasa 3, ocasionan inflamación vascular. Al ocurrir procesos inflamatorios sinérgicos con activación de neutrofilos y monocitos se depositan complejos inmunes compuestos de ANCA y sus antígenos mieloperoxidasa y proteínasa 3. Estos leucocitos activados por los ANCAS a la vez activan el sistema interconectado de mediadores de inflamación humorales y celulares antes descritos y se produce la vasculitis. (5-9). Los ANCA son un marcador serológico de utilidad para las

glomerulonefritis extracapilares hipoinmunes, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliarteritis microscópica (8-12). Los leucocitos fijados en alcohol dan dos patrones de inmunofluorescencia indirecta. Los C-ANCA producen fluorescencia citoplasmática. Los P-ANCA producen fluorescencia perinuclear, por difusión de constituyentes de los gránulos hacia el núcleo cuando han sido fijadas en alcohol (13). Los ANCA pueden ser detectados, cuantificados y caracterizados mediante pruebas de ELISA. Los C-ANCA y P-ANCA reaccionan con los constituyentes de los gránulos primarios de los neutrofilos y de los monocitos. Más de 90% de los P-ANCA de pacientes con vasculitis y glomerulonefritis son específicos para mieloperoxidasa (10-12) y algunos contra elastasa. La mayoría de los C-ANCA son específicos para proteínasa 3 (14, 15). Los P-ANCA también se encuentran en pacientes con enfermedades diferentes a vasculitis sistémicas como colitis ulcerativa, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea. En la granulomatosis de Wegener, 75% de los pacientes tiene C-ANCA y 20% P-ANCA. La ausencia de ambos es evidencia fuerte en contra de este diagnóstico. Por lo menos 80% de los pacientes con poliarteritis microscópica tiene ANCA con P-ANCA más frecuente que C-ANCA. Los pacientes con granulomatosis alérgica de Churg-Strauss tienen P-ANCA o C-ANCA (2). La mayoría de

los pacientes con granulomatosis de Wegener y con poliarteritis microscópica tienen glomerulonefritis extracapilar hipoinmune. Esta lesión, que ocurre sin evidencia de vasculitis sistémica, se ha llamado glomerulonefritis "extracapilar idiopática" para distinguirla de las otras dos categorías de glomerulonefritis extracapilar, la mediada por complejos inmunes y la ocasionada por anticuerpos contra membrana basal glomerular. La forma hipoinmune es la más frecuente (16) y en más de 90% de los casos tiene ANCA, siendo P-ANCA cuatro veces más frecuente que C-ANCA en estos pacientes, sin vasculitis, sistémica (11). Alrededor de 15% de pacientes con LES tiene ANCA con especificidad contra mieloperoxidasa o elastasa, pero no hay evidencia de que tengan un riesgo mayor de vasculitis sistémica (A). Cerca de 20% de los pacientes con glomerulonefritis mediada por anticuerpos contra membrana basal glomerular tienen ANCA y varios de ellos tienen arteritis sistémica necrosante (A) (17).

Inflamación mediada por linfocitos T

Hay menos evidencia de la participación de los linfocitos T en la patogénesis de las vasculitis que para los anticuerpos. Aunque no ha sido demostrado, los rasgos patológicos de algunas vasculitis como la arteritis de células gigantes y la vasculitis linfocítica cutánea sugieren una patogénesis mediada por células (2).

Nomenclatura. Usamos la terminología acordada en la conferencia de Consenso de Chapel Hill 18.

Vasculitis de vasos grandes

Arteritis de células gigantes o arteritis temporal. Es una arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas mayores con predilección por las ramas extracraneanas de la carótida y especialmente de la arteria temporal. Afecta pacientes mayores de 50 años y se asocia con polimialgia reumática. Frecuentemente hay cefalea, elevación de la velocidad de sedimentación globular, ceguera y claudicación mandibular. El infiltrado inflamatorio en la arteritis está constituido por linfocitos, macrófagos y células gigantes (19). Hay prevalencia aumentada de los antígenos HLA-DR3, DR4 y DR5 (20), depleción de linfocitos T CD8 (21) y expresión extensa de las moléculas de adhesión LFA-3, ICAM-1 y LFA-1. En forma notoria, ICAM-1 se encuentra aún en áreas en las que el infiltrado inflamatorio no está presente (22). La citoquina circulante, IL-6, se correlaciona con los síntomas de esta arteritis (23).

Arteritis de Takayasu. Es una inflamación granulomatosa de la aorta y de sus ramas mayores. Produce claudicación de las extremidades, pulso braquial disminuido, diferencias de presión arterial sistólica entre extremidades, estrechez arteriográfica y fibrosis transmural de la aorta y de sus ramas mayores. La mayoría de los casos ocurre en orientales y en mujeres entre los 10 y 20 años. La etiología no se conoce, aunque se sospecha que sea autoinmune (24). Hay un infiltrado de plasmocitos y linfocitos en la adventicia y en la media que se generaliza a todas las capas y es reemplazado por fibrosis con destrucción de la lámina elástica (2).

Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nudosa clásica. Es una inflamación necrosante de arterias medianas o pequeñas, sin glomerulonefritis ni vasculitis. Produce aneurismas y oclusiones en arterias viscerales, debilidad y dolor muscular, dolor intestinal, melenas y nódulos cutáneos dolorosos. Existe la tendencia reciente de dividirla en la forma clásica y la microscópica. La conferencia de Chapel Hill recomienda estandarizar esta distinción y utilizar el término poliarteritis microscópica para una vasculitis necrosante de pequeños vasos con o sin compromiso de arterias de mediano calibre (18). De acuerdo con esta definición, la poliarteritis nudosa clásica es una entidad rara y ANCA-negativa comparada con la poliarteritis microscópica. Las arterias viscerales principales y sus ramas como las coronarias, la hepática, las renales y la mesentérica son su blanco principal. En ella se aprecia necrosis fibrinoide con predilección por los puntos de ramificación de arterias de mediano calibre. Inicialmente hay neutrófilos y eosinófilos y luego predominan los leucocitos mononucleares. Esta arteritis puede estar confinada a un solo órgano como la piel (25).

Enfermedad de Kawasaki. Es una arteritis que compromete arterias grandes, medianas y pequeñas asociada con síndrome linfático mucocutáneo. Las coronarias frecuentemente están afectadas. Hay fiebre, congestión conjuntival, edema de pies y manos, exantema polimorfo, linfadenopatía cervical no purulenta, aneurismas de arterias viscerales y ocasionalmente infarto del miocardio. Afecta a

niños menores de cinco años, en todo el mundo. Las lesiones histológicas son similares a las de la poliarteritis nudosa (26). Puede haber un papel patogénico de anticuerpos antiendotelio (27).

Vasculitis de vasos pequeños

Poliangitis microscópica (poliarteritis microscópica). Es una vasculitis sin depósitos inmunes que afecta a pequeños vasos, capilares, vénulas o arteriolas. Son comunes la glomerulonefritis necrosante y la capilaritis pulmonar. Son característicos la debilidad y el dolor muscular, el dolor y el sangrado intestinal, la neuropatía, la hematuria y la proteinuria, los aneurismas de arterias viscerales, la glomerulonefritis necrosante extracapilar no inmune. PR3-ANCA (C-ANCA). mieloperoxidasa-ANCA (P-ANCA). los infiltrados pulmonares, la hemoptisis y la púrpura. La inflamación de capilares o vénulas es evidencia definitiva de la presencia de una vasculitis de vasos pequeños. Hay necrosis fibrinoide e infiltrado polimorfonuclear mural y perivascular con leucocitoclasia y ausencia de depósitos inmunes de inmunoglobulina por inmunofluorescencia. Además de glomerulonefritis hipoinmune extracapilar puede haber capilaritis alveolar necrosante (16).

Granulomatosis de Wegener. Es una inflamación granulomatosa que afecta el tracto respiratorio y una vasculitis necrosante de vasos pequeños y medianos como capilares, vénulas, arteriolas y arterias (28). Es común la glomerulonefritis necrosante. Hay inflamación nasal y oral, nódulos, infiltrados o cavitaciones pulmonares,

hematuria, hemoptisis, PR3-ANCA, púrpura, neuropatía, otitis, queratoconjuntivitis y aneurismas viscerales. La tríada clásica está compuesta por vasculitis necrosante, inflamación granulomatosa necrosante del tracto respiratorio y glomerulonefritis necrosante. Algunos pacientes tienen la inflamación granulomatosa necrosante sin la tríada completa, se dice entonces que tienen granulomatosis de Wegener limitada (29).

Síndrome de Churg-Strauss.

Es una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que compromete el tracto respiratorio con vasculitis necrosante de vasos pequeños y medianos asociada con asma y eosinofilia. Hay además neuropatía, infiltrados pulmonares, sinusitis, infiltrados de eosinófilos en tejidos, rinitis, inflamación granulomatosa, glomerulonefritis necrosante hipoinmune, dolor y sangrado intestinal, aneurismas de arterias viscerales y presencia de ANCA. La vasculitis y la inflamación granulomatosa necrosante son similares a las de la granulomatosis de Wegener pero con más eosinófilos (30).

Púrpura de Henoch-Schonlein.

Es una vasculitis con depósitos de IgA en pequeños vasos, capilares, vénulas o arteriolas. Compromete piel, intestino y glomérulos y se asocia con artritis o artralgiás. Ocurre en menores de 21 años, con dolor y sangrado intestinal, angitis leucocitoclástica de arteriolas y vénulas, depósitos de complejos inmunes con IgA, hematuria, proteinuria y neuropatía por IgA (37). Es una angitis leucocitoclástica que afecta vénulas postcapilares y arteriolas. Por microscopia de luz esta vasculitis no puede dis-

tinguirse de la vasculitis de la crioglobulinemia esencial, poliangiitis microscópica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, ni de la angitis cutánea leucocitoclástica. Por esto, cuando una angitis cutánea leucocitoclástica se diagnostica en una biopsia de piel, se requieren estudios clínicos, serológicos e inmunohistológicos para determinar qué tipo de vasculitis tiene el paciente (4).

Vasculitis crioglobulinémica

Es una vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas en pequeños vasos, o sea en capilares, vénulas o arteriolas, asociada con presencia de crioglobulinas en el suero. La piel y los glomérulos se afectan con frecuencia. Además de crioglobulinas en suero presenta púrpura, hematuria, proteinuria, artralgiás, fenómeno de Raynaud, dolor y debilidad musculares, neuropatía, periférica, angitis leucocitoclástica con depósitos de crioglobulinas. hipocomplementemia y serología positiva para hepatitis C. Hay evidencia reciente de varios pacientes con crioglobulinemia esencial o idiopática que tienen serología positiva para hepatitis C, la cual parece estar involucrada en la patogénesis de la vasculitis (32). La vasculitis de la crioglobulinemia mixta puede afectar vasos de varios tipos, arterias pequeñas y medianas, vénulas postcapilares y capilares glomerulares y alveolares. Hay depósitos granulares de inmunoglobulinas y de complemento en las paredes vasculares y a veces agregados lumbales de crioglobulinas y complemento. La lesión glomerular más frecuente es una glomerulonefritis mem-

Vasculitis

branoproliferativa tipo I, causada por depósitos de complejos inmunes, las crioglobulinas (33).

Angitis cutánea leucocitoclástica. Es una vasculitis cutánea aislada con púrpura, exantema maculopapular, angitis leucocitoclástica de vénulas y arteriolas dérmicas, historia de un agente desencadenante, generalmente un medicamento, y ausencia de vasculitis extracutánea y de glomerulonefritis. Puede ser causada por una infección. Cuando no hay depósitos vasculares inmunes, ni ANCA, ni agregados de IgA, fibronectina, ni crioglobulinas, es poco probable que haya vasculitis sistémica (4,34).

Vasculitis lúpica

La vasculitis es relativamente infrecuente en el LES, con excepción de la glomerulonefritis. La vasculitis cutánea ocurre en 10 a 30% de los pacientes (35), tiene manifestaciones clínicas y patológicas similares a los de las otras vasculitis y se pueden demostrar depósitos de inmunoglobulinas y de complemento en las paredes de los vasos, los cuales son posiblemente la causa de la vasculitis. También se ha propuesto un papel de los complejos inmunes en las vasculitis de otras enfermedades "del colágeno" como la artritis reumatoidea (36) y el síndrome de Sjögren (37).

Vasculitis inducida por drogas. Este concepto está pobremente definido pero implica una respuesta de hipersensibilidad a una droga. Los dos patrones de vasculitis que se le atribuyen son: vasculitis de vasos pequeños y angitis leucocitoclástica (39).

Vasculitis de la enfermedad inflamatoria intestinal. La vasculitis necrosante de vasos

pequeños puede ser un componente del síndrome de dermatosis-artritis que ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (39). Algunos pacientes pueden tener P-ANCA de especificidad desconocida y su relación con la vasculitis tampoco se conoce (2).

Vasculitis relacionada en infección. La vasculitis relacionada con infección bacteriana, micótica, no viral o rickettsial puede afectar la aorta, territorios vasculares circunscritos o vasculatura cutánea. La aortitis infecciosa de la sífilis se caracteriza por aneurismas y por un infiltrado de linfocitos y plasmocitos en la adventicia y en la media (40). La vasculitis infecciosa circunscrita es secundaria a drogadicción intravenosa, a catéteres, o a angiografías. Otras formas de vasculitis localizadas son las asociadas con aspergilosis y mucormicosis (41). Las vasculitis virales son raras. Se ha visto, sin embargo, que hay una proporción alta de infección por hepatitis B en pacientes con poliarteritis nodosa (42) y se han descrito crioglobulinemias y vasculitis leucocitoclástica asociadas a la infección por hepatitis C. Los síndromes relacionados con infección por VIH presentan un espectro que incluye poliarteritis nodosa, poliangeitis microscópica, granulomatosis linfomatoide y angiitis primaria del sistema nervioso central (43). Puede haber una infección vascular viral directa en la infección por citomegalovirus del tracto gastrointestinal (44) y en herpes simple y varicella zoster en la piel (45).

El artículo de Cañas y cols en este número de Acta Médica (1) es una revisión de la literatura

sobre reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión, citoquinas. ANCAs y anticuerpos contra las células endoteliales y su papel en la patogénesis de las vasculitis. Contiene tablas didácticas sobre selectinas, integrinas, superfamilia de las inmunoglobulinas y citoquinas relevantes en las vasculitis. Señala los marcadores serológicos que se correlacionan con la actividad de las vasculitis discriminadas por histológico. Los autores resaltan la posible utilidad tanto diagnóstica como terapéutica de estos parámetros serológicos en las vasculitis.

En otro artículo de este número (46), Guzmán y cols informan un caso de LES y otro de artritis reumatoidea con síndrome antifosfolípido (SAF) asociados con vasculitis. Los autores realizan una interesante discusión sobre el manejo del SAF y recalcan la importancia de sospechar y demostrar la vasculitis en estos casos para evitar complicaciones graves.

Referencias

1. Cañas GA, Jiménez C, Restrepo JF, Rondón F, Peña M, Rojas C, et al. Evaluación de la actividad de las vasculitis. *Acta Med Colomb* 1998; **23**: 162-174.
2. Jennette JC, Rosen S. Pathologic diagnosis of systemic vasculitides by light microscopy, immunohistology and serology. Short Course No.8. 1997, United States and Canadian Academy of Pathology.
3. Jennette JC, Falk RJ. Update on the pathobiology of vasculitis, in: Gimbrone MA, Schoen FJ (eds), Baltimore, Maryland. cardiovascular pathology: clinicopathologic correlations and pathogenic mechanism, William & Wilkins, 1995.
4. Jennette JC, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin: A review. *Arch Derm* 1994; **130**: 899-906.
5. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; **52**: 535-561.
6. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of antiglomerular basement membrane

- antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; **126**: 989-1004.
7. **Jennette JC, Falk RJ.** Pathogenic potential of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Lab Invest* 1994; **70**: 135-137.
 8. **Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB.** Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; **285**: 606.
 9. **Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, et al.** Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; **1**: 425-429.
 10. **Falk RJ, Jennette JC.** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1651-1657.
 11. **Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; **46**: 1-15.
 12. **Jennette JC, Falk RJ.** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med* 1995; **8**: 363-377.
 13. **Charles LA, Falk RJ, Jennette JC.** Reactivity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with HL-60 cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; **53**: 243-253.
 14. **Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA.** Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood* 1989; **74**: 1888-1892.
 15. **Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ.** Specificity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase.
 16. **Jennette JC, Falk RJ.** The pathology of vasculitis involving the kidney. *AM J Kidney Dis* 1994; **24**: 130-141.
 17. **Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM.** Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; **37**: 965-970.
 18. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Acon PA, Churg J, Gross WL, et al.** Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192.
 19. **Ashton-Key M, Gallagher PJ.** Surgical pathology of cranial arteritis and polymyalgia rheumatica. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991; **5**: 387-404.
 20. **Andersson R.** Immunological Studies in giant cell arteritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991; **5**: 405-412.
 21. **McHugh NJ, James IE, Plant GT.** Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1990; **17**: 916-922.
 22. **Wawryk SO, Ayberk H, Boyd AW, et al.** Analysis of adhesion molecules in the immunopathogenesis of giant cell arteritis. *J Clin Pathol* 1991; **44**: 497-501.
 23. **Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM.** Correlation of interleukin-6 production and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 1286-1294.
 24. **Herrera EL, Sesane M.** Takayasu's arteritis. In: Lande A, Berkmen YM, McAllister HA Jr, eds. *Aortitis: Clinical, pathologic and radiographic aspects*. New York: Raven Press 1986: 7-53.
 25. **Jennette JC, Milling DM, Falk RJ.** Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 899-906.
 26. **Melish ME, Hicks RV, Reddy V.** Kawasaki's syndrome an update. *Hosp Pract* 1982; **17**: 99-106.
 27. **Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, Geha RS, and Pober JS.** Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki's syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1428-1435.
 28. **Godman GC, Churg J.** Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; **58**: 533-553.
 29. **Dereme RA, McDonald TH, Harrison EG, Coles DT.** Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; **51**: 777-781.
 30. **Churg J, Strauss L.** Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; **27**: 277-301.
 31. **Cream JJ, Gumpel JM, Peachey RDG.** Schönlein-Henoch purpura in adult. A study of 77 adults with anaphylactoid or Schönlein-Henoch purpura. *G J Med* 1970; **39**: 461-484.
 32. **Agnello V, Chung RT, Kaplan LM.** A role for hepatitis virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 1992; **327**: 1490-1495.
 33. **Brouet JC, Clauvel JP, Danon T, et al.** Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *AM J Med* 1974; **57**: 775.
 34. **Jennette JC, Tuttle R, Falk RJ.** The clinical, serologic and immunohistologic heterogeneity of cutaneous leukocytoclastic angiitis. *Adv Exp Med Biol* 1993; **336**: 323-326.
 35. **Watson R.** Cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus. *Med Clin NA* 1989; **73**: 1091-1111.
 36. **Breedveld FC, Heurkens AH, Lafeber GJ, Van-Hinsbergh VW, Cats A.** Immune complexes in sera from patients with rheumatoid vasculitis induce polymorphonuclear cell-mediated injury to endothelial cells. *Clin Immunol Immunopathol* 48:202-13, 1988.
 37. **Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM.** Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol* 1987; **88**: 26-31.
 38. **Zax RH, Hodge SJ, Callen JP.** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 69.
 39. **Jorizzo JL, Apisarnthanarax P, Subrt P, et al.** Bowel-bypass syndrome without bowel bypass: howel-associated dermatosis-arthritis syndrome. *Arch Intern Med* 143: 457.
 40. **Virmani R, McAllister HA Jr.** Pathology of the aorta and major arteries. In: Lande A, Berkmen YM, McAllister HA Jr, eds. *Aortitis: Clinical, Pathologic, and radiographic aspects*. New York: Raven Press 1986: 7-53.
 41. **Von Lichtenberg F.** Pathology of infectious diseases. New York: Raven Press, 1991.
 42. **Sergent JS.** Vasculitides associated with viral infections. *Clin Rheum Dis* 1980; **6**: 339-350.
 43. **Gherardi R, Belec L, Mhiri C, Gray F, Lescs MC, Sobel A, et al.** The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 1164-1174.
 44. **Kyiazis AP, Mitra SK.** Multiple cytomegalovirus related intestinal perforations in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1992; **116**: 495-499.
 45. **McSorley J, Shapir L, Brownstein MH, et al.** Herpes simplex and varicella-zoster: comparative histopathology of 77 cases. *Int J Dermatol* 13: 69-75.
 46. **Guzmán RA, Beltrán MI, Roa G, Iglesias A.** Vasculitis en el síndrome antifosfolípido. *Acta Med Colomb* 1998; **23**: 180-184.