

Vasculitis sistémica y riñón Polyarteritis nodosa clásica (PAN) y poliangeítis microscópica (PAM)

Systemic vasculitis and kidney. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyangeitis

JORGE DE J. CANTILLO, ROBERTO A. MARTINEZ,
RODRIGO F. CÓRDOBA, ROCÍO LÓPEZ BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación aguda multifocal y la necrosis fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos que pueden tener diferentes formas de expresión, desde la forma local autolimitada hasta la forma difusa grave. Su incidencia se calcula en más de 25 casos por millón de habitantes y su evolución espontánea es fatal. Los tratamientos actuales con corticoïdes e inmunosupresores consiguen el control de la enfermedad en el 90% de los casos pero a expensas de una alta morbilidad. El índice de recaídas una vez lograda la remisión es del 40% dentro de los dos primeros años sin tratamiento y el hecho de sufrir una recaída constituye un índice de mal pronóstico. El caso número uno se trata de un paciente de 52 años, con antecedente de hipertensión arterial crónica, con una vasculitis clasificada como de vaso mediano (poliarteritis nodosa clásica) y falla renal aguda. El caso número dos corresponde a un hombre de 49 años con una vasculitis de pequeños vasos (poliangeítis microscópica) asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo y afectación renal aguda severa. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 50-56*)

Palabras clave: vasculitis, poliarteritis nodosa clásica, falla renal aguda, poliangeítis microscópica, glomerulonefritis, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, Bogotá, Colombia.

Abstract

The systemic vasculitides constitute a group of illnesses with multifocal inflammation and necrosis of the blood vessels with different clinical expressions ranging from a self-limited disease to a diffuse one. Their incidence is calculated in more than 25 cases per million every year and the course of untreated disease is fatal. The current treatment strategies based on corticosteroids and immunosuppressive medications achieve remission rates in more than 90% of cases but at the expense of a high morbidity. The rate of relapse once is achieved is in the order of 40% is in the first two years without treatment, likewise relapsing disease is associated with a bad outcome. The first case presented in this issue corresponds to a 52 year-old patient, with a history of high blood pressure, who has a middle-sized vessel vasculitis (Classic Polyarteritis Nodosa) accompanied by acute renal failure. The second case corresponds to a 49 year-old patient, without any past personal history of importance, with an anticytoplasmic neutrophil antibody-associated small-vessel vasculitis (Microscopic Polyangiitis) with severe renal involvement. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 50-56*)

Key words: vasculitis, polyarteritis nodosa, acute renal failure, anticytoplasmic neutrophil antibody, microscopic polyangiitis, glomerulonephritis, Bogotá, Colombia.

Dr. Jorge de J. Cantillo T.: Especialista Medicina Interna y Nefrología, Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Clínica Fundadores, Médicos Asociados S.A.; Dr. Roberto A. Martínez R.: Especialista Medicina Interna, Jefe Departamento de Medicina Interna, Clínica Fundadores, Médicos Asociados S.A.; Dr. Rodrigo F. Córdoba V.: Especialista Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Clínica Fundadores, Médicos Asociados S.A.; Dra. Rocío López P.: Especialista Patología, Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C.

Descripción caso No. 1

Se trata de un paciente de 52 años, con cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en disminución progresiva de la fuerza muscular y la sensibilidad en las cuatro extremidades, parestesias distales, limitación progresiva para la marcha, astenia, adinamia, pérdida de peso importante (12 kilos aproximadamente), malestar general y palidez progresiva.

A la revisión por sistemas refiere episodios de fiebre no cuantificada de predominio nocturno y sudoración.

Como antecedentes clínicos: hipertensión arterial crónica, para lo cual venía recibiendo propranolol 40 mg/día.

Lo relevante al examen físico general: paciente en regulares condiciones generales, hidratado, afebril, palidez cutánea, sin signos de dificultad respiratoria. Temperatura de 37,2°C, tensión arterial 140/89 mmHg, frecuencia respiratoria de 20x/min, frecuencia cardíaca 76 x min. Al examen físico por órganos y como hallazgo positivo neurológico: alerta, lenguaje normal, movimientos oculares normales, simetría facial. Sistema motor: fuerza proximal 3/5, fuerza distal 2/5. Reflejos: +++ en las cuatro extremidades, arreflexia aquiliana, hipoestesia, hipoalgesia y alteración de la sensibilidad profunda en bota y guante cortos.

Impresiones diagnósticas

Hipertensión arterial crónica.

Polineuropatía mixta en estudio: ¿síndrome paraneoplásico? ¿paraproteinemia? ¿vasculitis?

Resultados de laboratorio al ingreso

Cuadro hemático: hemoglobina 10,3 g/dL; hematocrito 31,15; leucocitos 10.400 x mm³, neutrófilos 80%, linfocitos 20%; plaquetas 385.000 x mm³; VSG 63 mm/h; proteína C reactiva 48 mg/L. Uroanálisis: hematías 1-3 x campo, proteínas negativa; leucocitos 0-2 x campo. Química sanguínea: creatinina 2,9 mg/dL (dos meses antes tenía 0,7 mg/dL), nitrógeno ureico (BUN) 50 mg/dL; sodio 133 mEq/L; potasio 4,15 mEq/L. Imagenológicos: radiografía de tórax normal; ecografía renal dentro de límites normales.

Análisis y plan

El servicio de nefrología consideró que el paciente cursaba con una falla renal aguda de etiología no clara (los azoados continuaron aumentando hasta nitrógeno ureico de 72 mg/dL y creatinina de 3,7 mg/dL) en un hombre con antecedente de hipertensión arterial crónica que además presentaba neuropatía periférica, síntomas constitucionales, sin signos de glomerulonefritis y riñones ecográficamente normales. Se consideró como primera posibilidad diagnóstica una vasculitis de medianos vasos (¿poliarteritis nodosa?).

Se solicitaron estudios inmunológicos, virológicos, estudio electrodiagnóstico mediante neuroconducción y biopsia renal. Neurología practicó punción lumbar cuyo estudio químico y microbiológico fue negativo; las bandas

oligoclonales en líquido cefalorraquídeo fueron negativas. El estudio electrodiagnóstico mediante neuroconducción motora y sensitiva de miembros superiores e inferiores fue anormal con evidencia eléctrica actual de polineuropatía sensitivo-motora de tipo axonal (axonopatía) de carácter severo y predominio en miembros inferiores. La proteinuria en orina de 24 horas fue de 48,5 mg y la depuración de creatinina corregida fue de 22,9 mL/min. Se practicó biopsia renal percutánea bajo visión ecográfica. Por cumplir cinco criterios clasificatorios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, se decidió iniciar tratamiento de inducción de la remisión con base en tres pulsos de metilprednisolona IV a razón de 15mg/kg/día repetidos a intervalos de 24 horas continuando con prednisona oral a razón de 1 mg/kg/día y un bolo de ciclofosfamida de 0.5 gr/m².

El estudio anatomopatológico mostró glomérulos sin cambios (Figura 1). Severa nefritis intersticial con infiltrado mixto predominantemente de polimorfonucleares, arteritis de vasos medianos con extensa necrosis fibrinoide, disrupción de la lámina elástica interna, de la media y la adventicia con compromiso inflamatorio circunferencial y masivo de todas las estructuras observadas (Figuras 2 y 3). El estudio de inmunofluorescencia evidenció la presencia de IgA (+), IgM (+) C₃ (+) y albúmina (++) a nivel de las membranas basales capilares. A nivel ultraestructural, muy ocasionales depósitos intramembranosos, edema de células endoteliales y denso infiltrado inflamatorio intersticial

Diagnóstico

Vasculitis de medianos vasos compatible con poliarteritis nodosa macroscópica.

Los estudios inmunológicos y virológicos fueron negativos. Los informes de anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) fueron así: C-ANCA 1:10; P-ANCA negativo

Nuestro paciente además recibió tratamiento para la hipertensión arterial con base en dieta, clonidina y nifedipina

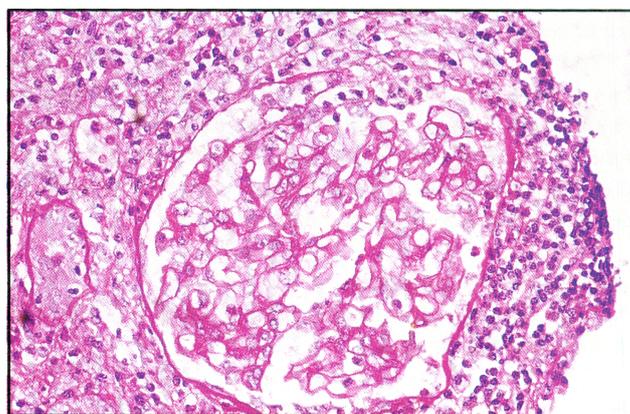


Figura 1. Glomérulo de aspecto usual con infiltrado inflamatorio intersticial (hematoxilina-eosina 40x).

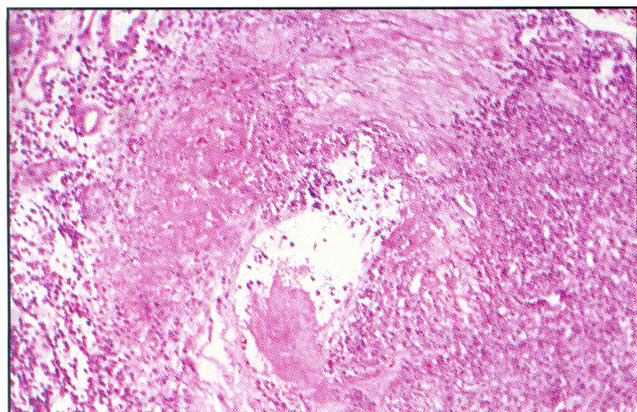


Figura 2. Pared vascular con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio mixto transmural (hematoxilina - eosina 20x).

retard. También con medidas de gastroprotección, profilaxis tromboembólica, carbonato de calcio y terapia de rehabilitación.

Evolución

El paciente clínicamente ha evolucionado en forma satisfactoria al completar el quinto mes de tratamiento (prednisona oral + ciclofosfamida IV / mes) con mejoría importante de los síntomas neuropáticos, deambulación normal y desaparición de los síntomas constitucionales. Sin embargo, no ocurre lo mismo desde el punto de vista paraclínico, evidenciado por deterioro persistente de la función renal con BUN de 79 mg/dL y creatinina sérica de 3,6 mg/dL, lo que ensombrece su pronóstico y reafirma la gravedad de la enfermedad.

Descripción caso N° 2

Paciente masculino de 49 años, con cuadro clínico de aproximadamente cuatro meses de evolución consistente en artralgias, mialgias, astenia, adinamia, malestar general, palidez progresiva y aparición recurrente de odinofagia, tos seca, fiebre no cuantificada y erupción cutánea.

Como antecedentes clínicos: apendicectomía, herniorrafia inguinal derecha y tabaquismo desde los 18 años hasta hace dos años. Bebedor ocasional.

Al examen físico se encontró paciente en buenas condiciones generales, hidratado, afebril, sin signos de dificultad respiratoria. Temperatura de 37°C, tensión arterial 100/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 18x/min., frecuencia cardíaca 68 x/min. Cabeza y cuello: hiperemia faríngea. Resto del examen físico sin alteraciones.

Impresiones diagnósticas

Enfermedad del colágeno; enfermedad de Still; síndrome febril en estudio.

Resultados de laboratorio al ingreso

Cuadro hemático: hemoglobina 10,9 g/dL; hematocrito 32,3%; leucocitos 5200 x mm³, neutrófilos 74%, linfocitos

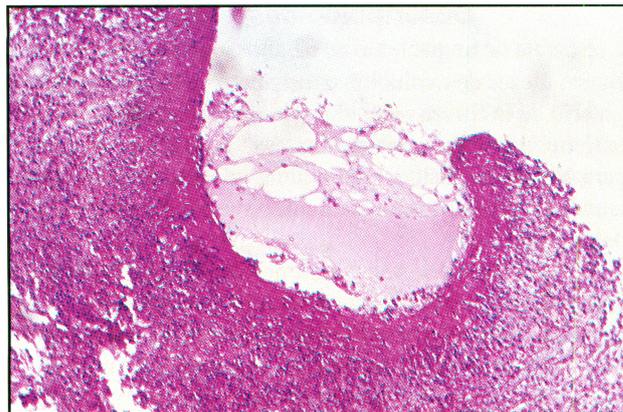


Figura 3. Vasculitis circunferencial y destrucción completa de la pared vascular (PAS 10x).

16%, eosinófilos 3%; plaquetas 277000x mm³; velocidad de sedimentación globular 52 mm/h; proteína C reactiva 12 mg/l. Uroanálisis: hematíes más de 100 x campo, proteínas 100 mg/dL, cilindros granulosos: 1-2 x campo. Química sanguínea: creatinina 2,9 mg/dL, BUN 30 mg/dL. Proteinuria en orina de 24h: 301,8 mg. Ecografía renal normal.

Análisis y plan

El servicio de nefrología considera que el paciente presenta signos de enfermedad glomerular aguda, dados por microhematuria y proteinuria, compromiso agudo de la función renal por glomerulonefritis de comportamiento rápidamente progresivo (12 días después de la admisión hospitalaria la creatinina sérica se había elevado hasta 3,7mg/dL y el BUN hasta 54 mg/dL) y riñones ecográficamente normales. Se infiere compromiso del capilar glomerular en un paciente adulto con enfermedad sistémica. Por tanto, se contempló como primera posibilidad diagnóstica, una glomerulonefritis aguda secundaria a vasculitis de pequeños vasos: 1) poliangeítis microscópica; 2) nefritis de la púrpura de Henoch-Shonlein (tendría en contra la edad); 3) ¿granulomatosis de Wegener?

Se solicitó determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), tomografía axial computarizada de tórax y de senos paranasales (sin medio de contraste). Dado el comportamiento rápidamente progresivo de la glomerulonefritis se inició tratamiento de urgencia con base en tres pulsos de metilprednisolona IV a razón de 15 mg/kg/día repetidos a intervalos de 24 horas continuando con prednisona oral a razón de 1 mg/kg/día y un bolo de ciclofosfamida de 0.5 gr/m²; se practicó biopsia renal percutánea bajo visión ecográfica. Los estudios escanográficos no revelaron granulomas. Los ANCA fueron reportados así: C-ANCA 1:80; P-ANCA negativo. Los estudios inmunológicos y virológicos fueron negativos. El informe del estudio anatomopatológico del espécimen renal evidenciaba obliteración del espacio de Bowman por proliferación de células epiteliales en el

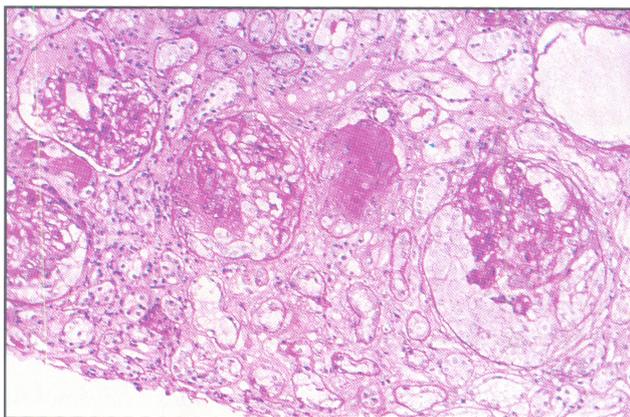


Figura 4. Todos los glomerulos con presencia de proliferación extracapilar (hematoxilina-eosina 20x).

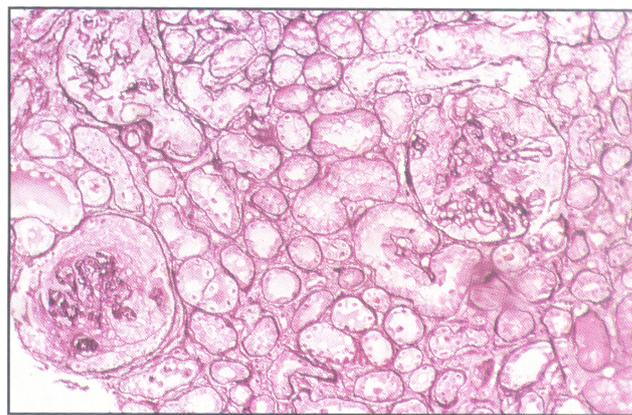


Figura 5. Proliferación extracapilar y colapso del penacho glomerular (PSMS 10x).

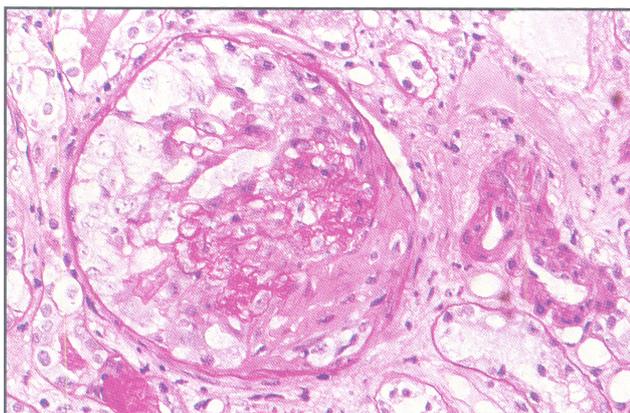


Figura 6. Media luna celular y lesión necrotizante segmentaria glomerular (PAS 40x).

33% de los glomerulos, penacho glomerular colapsado, necrosis fibrinoide dentro de la media luna (Figuras 4 a 6). Los estudios de inmufluorescencia y microscopía electrónica demostraron la ausencia de depósitos de complejos inmunes.

Diagnóstico

Biopsia renal: glomerulonefritis proliferativa extracapilar (tipo III), de tipo "pauciinmune" compatible con vasculitis microscópica.

Conducta

En consideración a que el paciente presentaba una vasculitis de pequeños vasos clasificada como poliangeítis microscópica que cursaba con afectación renal moderada definida por niveles de creatinina sérica menores de 5mg/dL, y de comportamiento rápidamente progresivo, se inició tratamiento de urgencia como anteriormente se anotó para el período de inducción de la remisión (primeros tres meses de tratamiento) con base en prednisolona, 1 mg/kg/día, a dosis semanalmente decrecientes y ciclofosfamida en bolos IV mensuales durante los tres primeros meses.

Evolución

Se inició tratamiento de urgencia con corticosteroides e inmunosupresores durante el período de hospitalización; sin embargo, los nitrogenados continuaron elevándose en forma progresiva hasta un máximo de 142 mg/dL el BUN y 6,6 mg/dL la creatinina sérica. A pesar de esto, nuestro paciente nunca tuvo indicación urgente de terapia dialítica (hiperkalemia, acidemia metabólica, hipervolemia, etc.). Observamos posteriormente una disminución lentamente progresiva y persistente de las cifras de nitrogenados a tal punto que el BUN se redujo a 41 mg/dL y la creatinina sérica a 1.6 mg/dL. Clínicamente el paciente evolucionó en forma satisfactoria con desaparición completa de los síntomas de presentación clínica y actualmente se encuentra en terapia de mantenimiento con prednisona y azatioprina.

Discusión

En la nomenclatura y clasificación de las vasculitis sistémicas (Reunión de Consenso de Chapel Hill), el nombre "poliarteritis nodosa", o alternativamente, el nombre "poliarteritis nodosa clásica", está limitado a la enfermedad en la cual hay arteritis en arterias de pequeño y mediano tamaño sin compromiso de vasos más pequeños. Por tanto, los pacientes con vasculitis afectando arteriolas, vénulas o capilares, incluyendo capilares glomerulares (por ejemplo, con glomerulonefritis), son excluidos de esta categoría diagnóstica. (1). En esa clasificación, el nombre de "poliangeítis microscópica" o alternativamente "poliarteritis microscópica" connota vasculitis necrotizante pauci-inmune (entiéndase poco o ningún depósito inmune) afectando vasos pequeños, con o sin compromiso de arterias de mediano tamaño. La vasculitis crioglobulinémica, la púrpura de Henoch-Schonlein y otras formas de vasculitis de pequeños vasos mediadas por complejos inmunes, deben ser excluidas para hacer este diagnóstico (1).

La poliarteritis nodosa clásica es una enfermedad poco frecuente en el mundo. La incidencia anual y la prevalencia es de 0.7 por 100.000 y 6.3 por 100.000 habitantes, respectivamente. Es más frecuente en el hombre con una relación

de 2:1 y se puede observar en los ancianos, La edad promedio de diagnóstico oscila entre los 40 y los 60 años y se observa en todos los grupos nacionales. En Colombia, en un estudio realizado en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, al revisar durante 40 años los protocolos de autopsia encontramos cinco casos y en la Unidad de Reumatología del mismo hospital y en la Clínica de Fractura de Barranquilla y Reinun de Bogotá, tenemos en seguimiento diez pacientes en los últimos nueve años, lo que nos indica una prevalencia bastante baja en nuestras áreas hospitalarias. (2)

En relación con la poliangeítis microscópica, ésta es infrecuente en nuestro medio; en los estudios de autopsia del Hospital San Juan de Dios de Bogotá sólo se encontró un caso (2).

Posterior a la descripción de la PAN clásica, se describió una forma de poliarteritis nodosa microscópica, que es diferente en sus características clínicas y probablemente en su patogénesis, de la descrita por Kussmaul y Maier. Friedrich Wholwill, un patólogo y neurólogo del Hospital St. George en Hamburgo, se puede considerar como el primero en describir coherentemente e introducir el término de "poliarteritis nodosa microscópica" en 1923. Él describió dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis que sucumbieron a la enfermedad caracterizada por mialgias, parestias y glomerulonefritis. No se evidenciaron cambios macroscópicos vasculares en ninguno de los dos casos ni estaban presentes los aneurismas o nódulos observados en la PAN clásica. Davson, quien en la literatura inglesa con frecuencia ha sido citado como el primero en describir la poliarteritis microscópica hasta que Eric Matteson introdujo el trabajo de Wohl will en 1998, postulaba que la presencia o ausencia de glomerulonefritis podría distinguir grupos de pacientes con arteritis necrosante. Este punto de vista fue formalizado en el sistema de nomenclatura de Chapel Hill. El término de poliangeítis microscópica fue preferido sobre el término de poliarteritis microscópica debido a que algunos pacientes con esta categoría de vasculitis no tenían arteritis, sino más bien vasculitis confinada a vasos más pequeños que las arterias, como por ejemplo, arteriolas, vénulas y capilares (3).

Los riñones son frecuentemente afectados por vasculitis sistémicas. Esto no es sorprendente dados los numerosos vasos existentes en el parénquima renal. La poliarteritis nodosa es una vasculitis sistémica necrotizante de vasos de tamaño mediano con manifestaciones clínicas resultantes de isquemia e infarto de tejidos y órganos afectados (2,4). Las vasculitis sistémicas necrotizantes de vasos de tamaño mediano, como la poliarteritis nodosa, causan infarto secundario a trombosis de arterias intrarrenales y extrarrenales inflamadas, y puede llevar a hemorragia que amenaza la vida a partir de ruptura de aneurismas. (2, 5). Las vasculitis de vasos pequeños, tales como la poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Henoch-Schonlein y la vasculitis crioglobulinémica causan

disfunción renal predominantemente por inducir inflamación glomerular con nefritis y falla renal (5).

En la poliarteritis nodosa clásica se afectan vasos del tipo de las arterias renales lobares, arcuatas o interlobares, pero en principio no se afectan las arteriolas renales y, sobre todo, no hay afectación del capilar glomerular. La clínica renal en la poliarteritis nodosa (PAN) viene dada por la hipertensión arterial (HTA) o por la isquemia renal, pero nunca por la existencia de una verdadera glomerulonefritis. Un rasgo característico de esta enfermedad es la presencia de microaneurismas arteriales visibles por arteriografía (2,6).

El diagnóstico y los aspectos clínicos los evaluamos de acuerdo con los criterios clasificatorios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990. Para el diagnóstico clasificatorio de PAN clásica, mínimo deben encontrarse tres de los diez criterios (2).

La clínica característica de la PAN clásica viene dada por la correspondiente al territorio afectado por la inflamación vasculítica. En general, la enfermedad comienza por la aparición de síntomas constitucionales en forma de fiebre, malestar general, pérdida de peso y artromialgias (2,6).

En relación con la neuropatía periférica de la PAN clásica, la serie de Guillemin sobre 182 pacientes que es una de las más grandes del mundo, encontró que la mononeuritis múltiple se observó en el 70% de los pacientes, siendo el síntoma más frecuente y en ocasiones el inicial. El compromiso motor y sensitivo es la característica; es asimétrico y afecta las piernas, especialmente los nervios ciáticos, perineales y tibiales. Los nervios cubitales, radiales y medianos se afectan menos frecuentemente. Pueden manifestarse como una cuadriparesia, una paraparesia y/o accidente cerebrovascular (2). La afectación del sistema nervioso central es mucho menos frecuente, pero cuando aparece constituye un signo de gravedad. Las manifestaciones cutáneas están presentes en más de la mitad de los casos. Tampoco es infrecuente la manifestación intestinal en forma de dolor abdominal por isquemia, pudiendo llegar a aparecer hemorragia y perforación intestinal. Esta última es particularmente difícil de diagnosticar si los síntomas están enmascarados por el posible tratamiento con corticoides. Otras manifestaciones menos frecuentes son la afectación hepática y coronaria. La afectación pulmonar es rara y en caso de presentarse en forma de infiltrados pulmonares, debe pensarse en una vasculitis de pequeños vasos tipo Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica (6).

La poliangeítis microscópica consiste en una vasculitis necrotizante que afecta a vasos muy pequeños, principalmente arteriolas de pequeño calibre, capilares y vénulas, fundamentalmente el capilar glomerular y en ocasiones el capilar pulmonar. En algunos casos puede haber una arteritis necrotizante de arterias de pequeño tamaño e incluso de tamaño más mediano (6,7).

Aunque no comentada en la conferencia consenso de Chapel Hill, hoy día se acepta que la glomerulonefritis

rápidamente progresiva idiopática, cuya expresión histológica es la glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar e inmunofluorescencia glomerular negativa (pauciinmune), es una forma de poliangeítis microscópica limitada al riñón, que afecta exclusivamente el capilar glomerular (6).

La poliangeítis microscópica se presenta generalmente en la edad avanzada, pero puede presentarse en la edad media de la vida, siendo muy rara en los niños. Los pacientes con poliangeítis microscópica presentan una incidencia menor que la población general de los antígenos de histocompatibilidad HLA DR3 (6,8).

Los pacientes que presentan la forma de expresión exclusivamente renal suelen ser de edad avanzada. Los varones la presentan más que las mujeres y estos pacientes presentan una mayor incidencia del antígeno HLA DR2.

En la poliangeítis microscópica, la mayoría de los pacientes inician su sintomatología con síntomas constitucionales y afectación extrarrenal, siendo la piel y el pulmón los órganos más afectados. La afectación renal aparece posteriormente y estará presente en todos los casos de poliangeítis microscópica, pero rara vez el inicio de la poliangeítis microscópica tiene lugar con síntomas renales (6,7).

La clínica renal de la poliangeítis microscópica y de la glomerulonefritis rápidamente progresiva es similar a la descrita en la enfermedad de Wegener. Predomina la hematuria micro o macroscópica con proteinuria, generalmente en rango no nefrótico. La función renal de estos pacientes viene determinada también por el tiempo que se tarda en hacer el diagnóstico y, por lo tanto, el grado de afectación renal variará en función del tiempo que haya transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad. No es rara la forma de inicio en forma de insuficiencia renal avanzada. Es por ello por lo que en cualquier caso compatible con el diagnóstico de poliangeítis microscópica o glomerulonefritis rápidamente progresiva debe practicarse lo antes posible una determinación de ANCA y una biopsia renal para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento inmunosupresor (2,6).

En la poliangeítis microscópica, la afectación pulmonar se presenta en un 40% de los casos en forma de disnea, hemoptisis o radiología torácica con infiltrados pulmonares. La hemorragia pulmonar es frecuente, constituyendo el llamado síndrome renopulmonar cuando se asocia a afectación renal. En ocasiones, la hemorragia pulmonar por capilaritis pulmonar de origen vasculítico puede presentarse en ausencia de afectación renal como única expresión de vasculitis. En cualquier circunstancia, la hemorragia pulmonar constituye siempre un signo de gravedad (2, 5, 7, 9). También son frecuentes la afectación cutánea en forma de púrpura y la afectación musculoesquelética en forma de artralgias, como sucede en todas las formas de vasculitis (2, 5, 7, 9).

Tanto la sintomatología renal como la de otros órganos suelen ir acompañadas o precedidas de síntomas constitu-

cionales en forma de fiebre, malestar general, artromialgias y pérdida de peso (2, 5, 7, 9).

La determinación de ANCA en la poliangeítis microscópica prácticamente siempre es positiva, con manifestación perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa (MPO), pero en ocasiones el ANCA puede ser citoplasmático con especificidad para la PR3 (6, 10). El C-ANCA puede estar presente en algunos casos de glomerulonefritis necrotizante con semilunas epiteliales e inmunofluorescencia negativa (pauciinmune), en combinación o no con vasculitis de vaso pequeño y en ausencia de lesión granulomatosa.

Histológicamente la PAN clásica se caracteriza por una inflamación necrotizante que afecta a todas las capas de las arterias de tamaño mediano o pequeño localizada preferentemente en las zonas de bifurcación de los vasos, sin que haya afectación del capilar glomerular o pulmonar. La lesión es de distribución segmentaria y la zona afectada presenta necrosis fibrinoide con infiltración por células inflamatorias, en la que predominan los polimorfonucleares en la fase aguda de la enfermedad, seguido de un predominio linfocitario en fases más avanzadas. Los ANCA suelen ser negativos (6,11).

En 1950, la sobrevida general de las vasculitis era del 10% a los cinco años. Desde que la PAN se empezó a tratar con corticoídes, la sobrevida de esta enfermedad mejoró de manera sustancial y a mediados de los años 70 pasó a ser del 55% para el mismo período de tiempo. Con la introducción de los inmunosupresores, la supervivencia mejoró hasta un 82% en pacientes tratados con corticoídes y ciclofosfamida (6).

Esta mejoría espectacular de la supervivencia queda en parte neutralizada por la alta morbilidad y mortalidad generadas con la terapéutica combinada mantenida durante largos períodos de tiempo. Ello ha impulsado el desarrollo de protocolos de estudio prospectivos en los que se considera que la ciclofosfamida podría no estar indicada al inicio del tratamiento en todos los casos de PAN. Basándose en los resultados de estos estudios se considera que existen dos tipos de PAN (por lo que respecta al pronóstico y gravedad de la enfermedad) que deberían ser tratados en forma distinta. Los pacientes con buen pronóstico y menor gravedad iniciarán su tratamiento únicamente con corticoides, y los pacientes con peor pronóstico y mayor gravedad recibirán corticoides e inmunosupresores (6).

Se consideran pacientes con peor pronóstico aquellos que presentan una o más de las siguientes características:

- Nefropatía de origen vascular confirmada por criterios clínicos, biológicos y de ser posible angiográficos.
- Afectación del tracto gastrointestinal, excepto dolor abdominal aislado.
- Cardiomiopatía relacionada específicamente con la PAN.
- Afectación del sistema nervioso central debido a la PAN.

Se consideran pacientes con buen pronóstico aquellos que no presentan ninguno de los cuatro puntos antes men-

cionados. Los pacientes catalogados en este grupo de menor riesgo serán tratados únicamente con corticoides según la pauta que se describe a continuación.

La propuesta terapéutica del grupo francés y hoy en día aceptada en Europa es iniciar el tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona (15/kg/día en administración intravenosa-IV- durante 60 min, repetidos a intervalos de 24 h), seguido de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día durante un mes. Durante este período de tiempo se consigue en general la remisión de los síntomas y la normalización de los parámetros inflamatorios sanguíneos como son la VSG y la proteína C reactiva.

Una vez conseguida la remisión, puede iniciarse la reducción de las dosis de corticoides. En aquellos casos en los que no es posible reducir la dosis de corticoides más allá de los 20 mg/día por recaída de la enfermedad, se añade ciclofosfamida oral o en forma de pulsos endovenosos.

Los pacientes catalogados como de mayor gravedad y peor pronóstico, al presentar uno o más parámetros de riesgo, deben ser tratados inicialmente con corticoides y ciclofosfamida.

Los corticoides se administrarán siguiendo el mismo esquema que los pacientes de bajo riesgo, es decir, tres pulsos IV de metilprednisolona seguidos de prednisona oral, según la pauta descrita.

Parece haber un consenso generalizado en administrar la ciclofosfamida en forma de pulsos IV mensuales a razón de 0,6 g/m², ya que su eficacia parece ser tan elevada como la ciclofosfamida oral y con menor toxicidad, al ser su dosis acumulativa una quinta parte de la administrada en forma oral para un determinado período de tiempo.

El control de la enfermedad se logra prácticamente en todos los casos de PAN y la supervivencia a los cinco años es del 96% y del 80% a los diez años. La duración del

Tabla 1. Principales diferencias entre PAN clásica y PAM.

| | Poliangeítis nodosa clásica | Poliangeítis microscópica |
|---|------------------------------------|--|
| Arteritis en arterias de pequeño y mediano tamaño | SI | NO |
| Afectación capilar glomerular (glomerulonefritis) | NO | SI (pauci-inmune) |
| Disfunción renal | Por nefropatía isquémica e infarto | Por inflamación glomerular con nefritis |
| ANCA | Suelen ser negativos | • P-ANCA en el 65% de los pacientes • C-ANCA en el 15% de los pacientes |
| Neuropatía periférica | 70% de los pacientes | 14-56% de los pacientes |

tratamiento de un enfermo con PAN no debería superar los doce meses cualquiera que sea su grupo de riesgo.

En conclusión, el tratamiento de las distintas formas de vasculitis debe realizarse de forma específica de acuerdo con la clasificación que hemos utilizado. El tratamiento de las vasculitis consiste en la administración de drogas inmunosupresoras, pero las pautas de tratamiento y el tipo de droga inmunosupresora variará según se trate de una vasculitis con afectación de vaso grande, mediano o pequeño. En general las vasculitis se tratan con corticoides en la fase aguda con o sin inmunosupresores. En las fases de remisión predomina el tratamiento con inmunosupresores, ciclofosfamida, azatioprina o incluso metrotexato, sobre todo en los casos de vasculitis de vasos pequeños (2, 5, 7, 9). En la Tabla 1 se resumen las diferencias más importantes entre la PAN clásica y la poliangeítis microscópica (PAM).

Referencias

- Jennett JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churo J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92.
- Iglesias A. Vasculitis refractarias. Aspectos generales. *Revista Colombiana de Reumatología* 1999; **6**: 144-160.
- Iglesias A, Restrepo JF, Valle R., Osorio E, Bolaños A, Méndez O, Matteson E. Historia de las Vasculitis. *Revista Colombiana de Reumatología* 2002; **9**: 87-121.
- Hughes LB, Bridges SL Jr. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2002; **4**: 75-82.
- Jennett JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; **24**: 130-41.
- Mirapeix E. Vasculitis y riñón. En: Avendaño LH, Aljama García M, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C., Egado de los Ríos JE, Lamas Peláez S., eds. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A; 1997. p.337-347.
- Lhote F, Cohen P, Genereaut T, Gayraud M, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Internet (Paris)* 1996; **147**: 165-77.
- Papasteriades C, Hatziyannakos D, Siakotos M, Pappas H, Taráis K, Nikolopoulou N, et al. HLA antigens in microscopic polyarteritis (MP) with renal involvement. *Dis Markers* 1997; **13**: 117-22.
- Jannette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol* 2001; **18**: 3-13.
- Shimizu E, Nakabayashi I, Kubota T, Suzuki Y, Shimizu J, Ishida A, et al. A case report of mixed P- and C-ANCA positive patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995; **44**: 266-70.
- Striker G, Stiker LJ, D'agati V. The Renal Biopsy. *Mejor Problems in Pathology*. Third edition. W. B. Saunders Company, pp. 162-172.