

REVISION DE TEMAS

ANALISIS HISTORICO DE LAS VASCULITIS, SU CLASIFICACION Y PROPUESTA PARA SU ENTENDIMIENTO

Antonio Iglesias Gamarra, Marcela Salazar**, Eduardo Egea***, Gloria Vásquez****, Rafael Valle******

INTRODUCCION

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de cuadros clínicos etiológicamente inespecíficos, con o sin manifestaciones cutáneas. Tradicionalmente han sido definidas como procesos clínico-patológicos caracterizados, por inflamación y daño de vasos sanguíneos (vénulas, capilares, arteriolas de mediano y gran calibre), produciendo las manifestaciones clínicas de acuerdo con la región irrigada, asociándose a necrosis o a trombosis. Las vasculitis necrotizantes o angeitis necrotizantes tienen una definición simple, pero a la vez la expresión clínica es tan variable, que muchas veces existen informes de diferentes áreas geográficas que describen el mismo cuadro patológico como entidades distintas. (1) Esta proliferación de sinónimos, suele ocurrir con las vasculitis alérgicas, la poliarteritis nodosa o la enfermedad de Takayasu (la cual tiene 20 sinónimos, desde el síndrome de Raeder - Harbitz) en 1926 (2) hasta el de aorto-arteritis no específica en 1973. (3,4). Esta proliferación de nombre, la variabilidad en las expresiones clínicas, los diferentes vasos sanguíneos comprometidos, la ausencia de una etiología en muchas de ellas, la carencia de explicación unificada de sus mecanismos inmunopatogénicos, ha permitido que se realicen muchas clasificaciones, la mayoría de las veces de acuerdo con el criterio y la experiencia del autor. El problema se complica aún más ya que la mayoría de los autores

sólo han tenido experiencia con determinadas entidades nosológicas, a pesar de que los centros en los que han realizado diferentes estudios son centros de referencia.

Las vasculitis pueden ser una enfermedad primaria de los vasos sanguíneos como la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa, la enfermedad de Degos; o ser secundaria a una serie de enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren primario, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; o secundarias a la idiosincrasia ante algunos medicamentos como antibióticos, yoduros, anticonceptivos, etc.; ocasionadas por infecciones tales como aureus, *Pseudomonas aeruginosa*; o por neoplasias. (1,5-9).

El cuadro clínico de las vasculitis depende de: el vaso comprometido, el sitio del compromiso, su área y extensión; además del diagnóstico temprano, y de un tratamiento oportuno y adecuado de la entidad misma; las vasculitis pueden ser limitadas y expresarse levemente o en forma silenciosa, como ocurre con la arteritis de Takayasu, o iniciarse con manifestaciones sutiles en el caso de la arteritis temporal (síndrome febril prolongado, anemia ferropriva y polimialgia reumática); o ser localizadas con manifestaciones catastróficas como es el caso de la enfermedad de Degos, que afecta la piel, el sistema nervioso central o el tracto

* Director del Instituto Nacional de Salud, Profesor Asistente Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

** Research Fellow of Immunogenetic, Dana-Faber Cancer Institute. Universidad de Harvard. Boston.

*** Jefe Servicio de Inmunología, Universidad del Norte. Barranquilla.

**** Internista Reumatóloga. Sección Reumatología Hospital San Vicente de Paul, Universidad de Antioquia. Medellín.

***** Jefe del Servicio de Reumatología e Inmunología. Hospital Militar.

gastrointestinal, o producir accidentes cerebrovasculares en el caso de la enfermedad de Takayasu, angiitis primarias del sistema nervioso central, polioarteritis nodosa que afecta un órgano; o las vasculitis secundarias cuando afecta una zona localizada. También pueden ser generalizadas con manifestaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente (1, 5-9).

El diagnóstico definitivo de las vasculitis requiere la confirmación histológica, ya que la ayuda de la histopatología suele mostrar el efecto indirecto de los mecanismos dinámicos a nivel tisular de los diferentes tipos de vasculitis y de esta forma ayudar a establecer un diagnóstico, en el caso en que las manifestaciones clínicas no sean típicas de una entidad. (1, 5-9).

En los últimos tres años se ha tratado de estandarizar algunos métodos serológicos como la presencia de auto-anticuerpos contra los neutrófilos y los monocitos, con el fin de emplearlos como marcadores inmunológicos y ayuda diagnóstica en las vasculitis sistémicas; pero pensamos que las células que han empleado como blanco como son -neutrófilo y monocito- son comunes a muchas vasculitis, y participan como células efectoras para producir el daño vascular de acuerdo con los mecanismos inmunopatogénicos de tipo II según la clasificación de Gell y Coombs; por lo tanto creemos que estos marcadores solo pueden ser de ayuda para determinar que el paciente tiene una vasculitis, pero no permiten su clasificación (10-13).

HISTORIA

Queremos, a través de la historia de las vasculitis, que el lector adquiera un concepto sobre esta serie de patologías, pero al mismo tiempo queremos demostrarle que las diferentes clasificaciones de las vasculitis, forman parte de su historia misma. En esta época, donde cada día aparecen nuevas variantes, y en la que tenemos disponible la información del siglo XIX, podemos concluir que en algunos casos la historia médica ha sido injusta, por el hecho de conceder el epónimo de una

enfermedad de acuerdo con las primeras descripciones conocidas de las entidades que en ocasiones llevan el nombre de otro autor, por el desconocimiento que en ocasiones se tiene de la historia médica, es lógico y merecido pero al mismo tiempo injusto con el autor de la primera clasificación en ese campo. Para clarificar este concepto vamos a resaltar las descripciones de diferentes médicos del siglo XIX, que tienen el mérito de ser las primeras de algunos tipos de vasculitis.

La primera descripción de un cuadro clínico de vasculitis la hizo Heberden en 1801 (14) en Londres, con la Púrpura de Henoch-Schonlein; 7 años más tarde en 1808, William describe otro caso (15). Posteriormente, Johann Lukas Schonlein en 1837 (16) describe los componentes articulares y cutáneos del síndrome y Edouard Henoch (17), identifica sus componentes abdominales y renales. Desde esas descripciones clínicas tan precisas del síndrome, muy pocos conceptos han cambiado. Casi simultáneamente en 1839, Davy (18), describe la estenosis del tronco braquiocefálico, en lo que parece ser la primera descripción de la arteritis de Takayasu. En 1852 Rokitsansky describe el primer caso de periarteritis nodosa; posteriormente Eppinger en 1887 revisa los cortes histológicos diagnosticándolo como periarteritis nodosa (20). En este caso se encontraron numerosos aneurismas a lo largo de las arterias especialmente a nivel de las ramificaciones, excepto a nivel del cerebro. Sin embargo, encontramos un informe previo de Matani y Michaelis en 1755 y otro de Pelletan (22) en 1810; aún cuando las referencias históricas no son muy claras, lo mencionamos ya que podría ser la primera descripción de una vasculitis primaria. Es curioso pero la mayoría de los "vasculitólogos", hacen referencia al artículo de Adolf Kussmaul (el clínico) y Rudolf Maier (el patólogo), publicado en 1866 (23), como la primera descripción de la periarteritis nodosa. Ellos describieron el caso de un paciente de 27 años, cuya enfermedad seguía un curso fulminante, caracterizado por fiebre, tos productiva, malestar general, pérdida de peso, mialgias, parestesias, proteinuria, polineuropatía y dolor abdominal. Un mes más tarde el paciente murió, y al practicar la autopsia se encontró inflamación nodular (aneurismas) de las arterias musculares de media-

no calibre especialmente a nivel hepático y de las principales ramas de las arterias coronarias. No se encontró compromiso de las arterias pulmonares, cerebrales; ni en las venas y vasos capilares. Ellos denominaron la entidad como periarteritis nodosa. Posteriormente se describieron casos aislados por Fletcher en 1892 (24), Von Kahliden en 1894 (25) y Graft en 1896 (26). En 1903 Ferrari puntualizo que el compromiso no era solamente de la capa externa, sino de todas las capas, e introdujo el término de panarteritis nodosa (PAN), que es el más empleado actualmente. El compromiso de la arteria pulmonar en la PAN fue descrito en 1905 por Monckeberg (28) y en 1923 por Ophuls (29). Cien años después de la descripción de Rokitsky, Pearl Zeek en 1952 (30), propone la primera clasificación basada en el tamaño de los vasos y propone el término de angéitis necrotizante para describir el compromiso arterial o venoso; y la poliarteritis nodosa entra a formar parte del grupo de las vasculitis primarias.

La introducción de la cortisona y de la hormona adrenocorticotropa o ACTH en la práctica médica, produce una apertura para el tratamiento de las vasculitis y de esta forma Baggenstoss y Polley en 1951 (31) son pioneros en el tratamiento de la PAN con cortisona en dos pacientes.

Otro ejemplo de los grandes plagios médicos en el campo de las vasculitis durante el siglo XIX, lo encontramos en el caso de la tromboangeitis obliterans o enfermedad de Buerger: Felix von Winiwarter en 1879 (32, 33) describe la tromboangeitis obliterans en Lieja y la refiere como endarteritis y endoflebitis. Posteriormente Leo Buerger, Cirujano- Patólogo la describe como tromboangeitis obliterans en 1908 (34).

Savory (35) en 1856 describe el caso de una mujer joven con una obstrucción total de la carótida izquierda, y parcial de la derecha. Al parecer esta es la segunda descripción de la arteritis de Takayasu, otra de las "grandes imitadoras", ya que las diferentes manifestaciones del cuadro clínico varían de acuerdo con la localización y extensión de las lesiones arteriales; a su progresión y la presencia en mayor o menor grado de circulación colateral en el área comprometida. Debido a esta

diversidad de formas clínicas, se han publicado reportes en diferentes partes del mundo, describiendo la misma enfermedad y produciendo gran confusión; entre los nombres que le han sido asignados tenemos: síndromes de Raeder-Harbitz (2) síndrome del arco aortico, síndrome de Martorell, coartación reversa, arteritis de Takayasu, coartación atípica, aortopatía y arteriopatía diopática medial, aortitis esclerosante y arteritis y aortoarteritis no específica (4).

La primera descripción de la arteritis temporal se le atribuye a J. Hutchinson en 1890, al describir el cuadro clínico de un anciano de 80 años, quien presentaba inflamación de las arterias temporales alrededor de las sienes, por lo cual la denominan arteritis trombótica de la edad (36). Al parecer hay evidencias de una descripción anterior de esta entidad, hecha por un oculista del siglo X (37), pero esta información no es clara, por lo que se considera la descripción de Hutchinson como el primer informe de esta enfermedad (36). Horton, Magath y Brown, médicos de la Clínica Mayo, en 1932 (38), 1934 (39) y 1937 (40) describen la histopatología y el cuadro clínico de la entidad. La disminución de la agudeza visual y la ceguera fueron descritas por Jennings en 1938 (41). Posteriormente, y como en el caso de la mayoría de estas enfermedades, recibió diferentes nombres tales como: arteritis craneal por Kilbourne y Wolff en 1946 (42); arteritis de células gigantes por Glimour en 1941 (43) y arteritis granulomatosa por Kimmelstiel y Col. en 1952 (44). A partir de 1946 Cooke, Cloake y Govan enfatizaron la naturaleza sistémica de la enfermedad. (45).

Aproximadamente 2 años antes de la primera descripción de la arteritis temporal, Bruce (46), en 1888 en Inglaterra describe la polimialgia reumática denominándola "gota reumática senil". El nombre de polimialgia reumática fue propuesto por Barber (47) en 1957. Hacia 1960 Paulley y Hudghes (48) reconocen la asociación de polimialgia reumática y arteritis temporal y tres años más tarde Alestig y Barr (49) confirman esta asociación.

Como hemos visto con los ejemplos anteriores, la descripción de la mayoría de las vasculitis primarias se llevo a cabo a fines del siglo XIX y

comienzos del XX, y solo hasta mediados de este siglo se empezaron a describir las asociaciones con enfermedades como en el caso de las colagenosis.

La descripción de las lesiones vasculares de las enfermedades del colágeno se le atribuye a Klemperer, Pollack y Baehr en 1942 (50) al describir la patología del lupus y la esclerodermia. En 1950 Klemperer (51) explica por vez primera el concepto de enfermedades del colágeno. Pero realmente la primera descripción de las vasculitis asociadas con las enfermedades del colágeno fue realizada en 1926 por von Glahn y Pappenheimer (52), al observar las lesiones vasculares en las enfermedades reumáticas diferentes a la periarteritis nodosa, descripción por cierto olvidada por muchos autores. Posteriormente en 1933 Rossle estudió varias enfermedades reumáticas que tenían algunas lesiones vasculares, similares a las observadas en la PAN y lesiones vasculares diferentes, uno de estos pacientes presentaba lesiones granulomatosas y vasculitis necrotizantes. Es muy posible que este sea el segundo caso descrito de granulomatosis de Wegener, ya que Klinger en 1931 (54) había descrito el caso de un paciente con vasculitis diseminada, nefritis y lesiones destructivas de los senos paranasales. Sin embargo la paternidad de esta entidad se le atribuye a F. Wegener (59,60) quien en 1936 informó 3 casos y los denominó granuloma rinogénico.

En 1941 Banks (55) planteó por primera vez la posibilidad de que existiera un común denominador en algunas enfermedades reumáticas como la esclerodermia, la dermatimiositis, el lupus eritematoso sistémico y la PAN Rich en 1947 (56), en la Harvey Lecture, utiliza por primera vez el término de enfermedad colágeno-vascular, pensando que el mecanismo patogénico implicado podría ser una reacción de hipersensibilidad en algunas enfermedades como PAN, LES, AR, fiebre reumática y artritis reumática. Sin embargo Rich y Gregory, propusieron una explicación diferente a esta patogenia, al aplicar dosis masivas de suero equino por vía IV en el conejo observando que este último desarrollaba un cuadro de vasculitis, secundario a complejos inmunes inducidos por una proteína heteróloga. Este modelo experimen-

tal sirvió de base a Dixon y Col. (58) para el estudio experimental de la enfermedad del suero. Tomando las bases anteriores Klemperer (51) en 1950, explica el concepto de colagenopatía.

Hasta 1951 la mayoría de los clínicos y patólogos confundían la mayoría de los casos de PAN con cualquier vasculitis de los vasos de mediano calibre; Churg y Strauss en 1951 definieron un síndrome caracterizado por asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis multisistémica como una entidad nosológica diferente de la PAN, denominada granulomatosis alérgica. Hu, O'Loughlin y Winkelmann en 1977 (65), revisando las lesiones cutáneas de la granulomatosis de Wegener notaron que en dos pacientes, las lesiones histológicas eran parecidas a las de la granulomatosis alérgica, exceptuando la eosinofilia, lo que permite sospechar la sobreposición de dos patologías.

En 1980, Winkelmann y Dicken (66) informaron dos casos de enfermedades linfoproliferativas asociadas al síndrome de Churg-Strauss. La otra entidad que también produce lesiones granulomatosas la granulomatosis linfomatoide descrita por Liebow y Col (67) en 1972.

En cuanto al tratamiento de estas entidades, podemos mencionar que en 1954 Fahey, Leonard, Churg y Goodman (62), emplearon por primera vez las drogas inmunosupresoras en la granulomatosis de Wegener, pero a pesar de ello el curso de esta entidad era fatal. No fue sino hasta 1971 cuando Anthony Fauci y Sheldom Wolff del Instituto Nacional de Salud en Bethesda introducen el empleo de la ciclofosfamida para el tratamiento de estas vasculitis, la cual posteriormente ha sido empleada en el tratamiento de los casos graves de PAN sistémica, vasculitis reumatoide, lupus, granulomatosis eosinofílica, síndrome de poliangeítis etc., obteniendo sobrevivida en los casos de Wegener hasta de 12 años.

Otro aspecto de las vasculitis necrotizantes que produce controversia ha sido el relacionado con denominaciones de las vasculitis cutáneas tales como el eritema indurado, y el eritema nodoso que produce confusión en los clínicos, dermatólogos y patólogos, ya que muchos de los casos de

paniculitis no son vasculitis, muchos de los casos de eritema nodoso no son verdaderas vasculitis, y para terminar de complicar las cosas, algunos de los casos de eritema indurado si son vasculitis. Es por ello que pensamos que el diagnóstico debe ser enfocado de acuerdo con el cuadro clínico como vasculitis nodular, y de acuerdo con la descripción clínico-patológica se le agrega el apellido. Por ejemplo el patólogo encuentra disrupción de la lámina interna de las arterias de mediano calibre en un nódulo localizado en los miembros inferiores, esto lleva a pensar en el diagnóstico de PAN, la cual de acuerdo con el compromiso sistémico puede ser una PAN sistémica o estrictamente cutánea. Por lo tanto tenemos que existe una vasculitis nodular secundaria a una PAN y pensamos que de esta forma deben enfocarse los casos de vasculitis de tipo nodular (68), tratando de identificar el tipo.

Histológicamente el concepto de vasculitis nodular surge a partir de la necesidad histórica de diferenciar el eritema indurado de Bazin (69), descrito por este autor en 1855, considerado como el prototipo de las vasculitis nodulares y cuya etiopatogenia se encuentra relacionada con el *M tuberculosis*, de las otras lesiones nodulares de los miembros inferiores definidas por Audry en 1898 (69) como eritema indurado de origen no tuberculoso. Posteriormente James Galloway en 1904 y publicado en 1913 (70) y Arthur Whitfield en 1901 (71), 1905 (72) y 1909 (73) lo definieron como vasculitis nodular. En 1937 (74) y 1945 (68) Hamilton Montgomery trató de clasificar las lesiones nodulares de los miembros inferiores en eritema indurado, vasculitis nodular, eritema indurado y patologías relacionadas, eritrocianosis, eritema pernio, eritema nodoso y paniculitis. Existen muchas denominaciones y clasificaciones de este tipo de patología cutánea, por ello pensamos que una forma lógica y racional es la de utilizar el término de vasculitis nodular como lo mencionamos anteriormente, paniculitis y eritema nodoso; estas dos últimas patologías en las cuales existe compromiso a nivel del lóbulo o del septum.

La paniculitis, mencionada anteriormente, describe un grupo de enfermedades cuyo foco principal de inflamación es el tejido subcutáneo. En la

primera descripción de la paniculitis también encontramos el fenómeno de omitir el nombre del autor. La paniculitis lobulillar sistémica idiopática conocida como enfermedad de Weber-Christian, fue descrita por primera vez en 1892 por Pfeifer (75) Gilchrist y Kenton (76) en el John Hopkins describen el primer caso de lipoatrofia F. Parkers Weber en 1924 (77), 1925 (78) y 1935 (79) describe el primer caso reconocido como vasculitis nodular no supurativa recidivante. Henry A. Christian (80) en 1928 resalta la importancia de la fiebre como parte del síndrome. Brill en 1936 (81), en una disertación acerca de Henry A. Christian, describe la paniculitis nodular no supurativa como enfermedad de Weber-Christian, omitiendo a Pfeifer, por lo tanto debemos empezar a reconocer el mérito de este último y llamar la enfermedad como enfermedad de Pfeifer-Weber-Christian.

De acuerdo con los diferentes análisis históricos de las vasculitis, hemos observado que existen casos de vasculitis relacionados con infecciones, o con colagenosis, o enfermedades alérgicas o idiopáticas. Su asociación con neoplasias solo se puso en evidencia en 1967 cuando Chistianson y Fine (82) describieron los primeros casos de vasculitis con y sin paniculitis asociadas a leucemias, linfoma y mieloma múltiple. Hoy en día se puede determinar que las vasculitis asociadas a neoplasias se encuentran principalmente en las enfermedades linfoproliferativas (83)

Origen de las clasificaciones de las vasculitis

De las entidades a las que se enfrenta el médico durante el ejercicio profesional, pocas hay que produzcan tanta angustia, como las vasculitis. Este fenómeno radica primero en el desconocimiento de su etiología y su patogénesis, excepto en el caso de las vasculitis infecciosas; segundo, en la falta de claridad acerca de los mecanismos inmunogénicos implicados en su aparición, tercero en la falta de un laboratorio específico como ayuda diagnóstica, aun cuando hay que tener en cuenta que en los últimos años se han hecho esfuerzos por tratar de monitorizar su actividad clínica a través de pruebas de laboratorio tales como la sedimentación globular, la proteína C

reactiva cualitativa y cuantitativa, el factor reumatoide IgG o IgM, la electroforesis de proteínas, la dosificación de inmunoglobulinas, la determinación de los niveles del complemento sérico; los cuales, aunque son útiles para ayudar a determinar una actividad clínica y a la vez iniciar una terapia racional, no son específicos de una entidad y por lo tanto no son útiles al tratar de establecer un diagnóstico diferencial. Solo hasta 1985 y 1986 dos grupos de investigadores en forma independiente, van der Woude y col. (10) y Gross y col (11) tratando de encontrar la manera de determinar algunas pruebas patognomónicas en el diagnóstico de las vasculitis, encontraron un anticuerpo dirigido contra cierto componente intranuclear del neutrófilo en la granulomatosis de Wegener, el cual inicialmente se pensó que fuera específico de esta entidad, pero más tarde se encontró este mismo marcador asociado con otras vasculitis sistémicas tales como PAN, síndrome de Churg-Strauss, y enfermedad de Kawasaki.

Los anticuerpos linfocitotóxicos, descritos por Dehoratius (84) en 1980, demostraron ser positivos en un alto porcentaje de las vasculitis. Por ejemplo; 71% en la granulomatosis de Wegener, 60% en la vasculitis cutánea, 42% en la arteritis de Takayasu, 38% en la P.A.N., 38% en la arteritis temporal, y 75% en el síndrome de Churg-Strauss; el problema es que esta positividad se relaciona con la actividad, pero no permite una aproximación a la duración y extensión de la enfermedad (13).

A pesar de que la IL-1 y los factores de necrosis tumoral alfa y beta, inducen a las células endoteliales humanas a expresar una actividad procoagulante, a funcionar como células presentadoras de antígenos y a participar o coparticipar en la elaboración de factores de crecimiento celular; y junto con las moléculas de adhesión celular toman parte activa en el fenómeno inflamatorio, aun no se ha podido definir la relación exacta entre todos estos factores con las vasculitis necrotizantes.

Uno de los factores procoagulantes que ha sido mejor estudiado es la proteína multimérica de von Willebrand. Se han detectado altas concentraciones de esta proteína en las vasculitis sistémicas: PAN, lupus grave con vasculitis, arteritis temporal

y polimialgia reumática, sin embargo, tampoco ha sido la solución para establecer un diagnóstico y pronóstico claros.

Tratando de analizar las clasificaciones hemos querido resaltar los diferentes artículos aparecidos antes de 1952, cuando la Dra. Pearl M. Zeek, realizó la primera clasificación (30, 86-89). Para ello es importante analizar el papel histórico de la panarteritis nodosa, ya que es el prototipo de las vasculitis primarias. Desde 1852 cuando Carl Rokitsansky (19) publicó el artículo titulado "The formation of aneurysms of the arteries in general, except the aorta, and most of its important primary branches, with the further exception of the cerebral arteries", realizando la primera descripción clínica de la enfermedad, hasta 1952 cuando Zeek (30) realizó la primera clasificación, casi todos los casos de vasculitis eran diagnosticados como P.A.N. Además, como ya explicamos anteriormente, con esta enfermedad siempre han existido polémicas acerca de su denominación. Desde el primer nombre de periarteritis nodosa propuesto por Kussmaul y Maier en 1866 (23), por: aneurismas múltiples de Meyer en 1878 (90), aneurismas congénitos de Eppinger 1887 (20), arteritis nodosa proliferativa Fletcher 1892 (24), poliarteritis nodosa aguda Ferrari 1903 (27) Meso-periarteritis Hart 1909 (91) y finalmente panarteritis nodosa o poliarteritis nodosa Beitzke 1909 (92). Desde su descripción por Kussmaul y Maier (23), influenciados por Virchow, los médicos que se dedicaron a estudiarla pensaron que su etiología era de origen sifilítico, así lo expresaron Chvostek y Weichselbaum (93), Graf (94) y SchmorL (95).

Meyer en 1878 (90) pensó que su etiología era de origen mecánico, postulando que existía un incremento de la presión arterial con ruptura de la media. Eppinger (20), por el contrario pensó que existía una debilidad congénita. En 1989, 137 años después de la primera descripción, aún no conocemos su etiología.

A continuación enumeramos los diferentes artículos aparecidos hasta 1952, que demuestran como la PAN se convirtió en "el cajón de sastre" de la vasculitis.

1. Rokitsansky 1852 (19)
2. Kussmaul y Maier 1866 (23)
3. Chvostek y Weichselbaum 1877 (93)
4. Meyer 1878 (90)
5. Eppinger 1887 (20). Descripción patológica del caso de Rokitsansky
6. Fletcher 1892 (24)
7. Von Kahlden 1894 (25)
8. Graf 1896 (94)
9. Rosenblath 1897 (96)
10. Freund 1899 (97)
11. Krzyzhowski 1899 (98)
12. Muller 1899 (99)
13. Schmorl 1903 (95)
14. Ferrari 1903 (27)
15. Vezpremi y Jancso 1903 (100)
16. Schreiber 1904 (106)
17. Monckeberg 1905 (28)
18. Verse 1905 (102). Primera descripción francesa de un caso en adulto.
19. Benedict 1907 (103)
20. Obendorfer 1907 (104)
21. Bombard 1908 (105)
22. Benda 1908 (106) Dos casos
23. Dickson 1908 (107)
24. Schmidt 1908 (108)
25. Longscope 1908 (109)
26. Hart 1908 (91)
27. Kunne 1909 (110)
28. Datnowski 1909 (111)
29. Beitzke 1910 (92)
30. Moriani 1910 (112)
31. Cook 1911 (113)
32. Lewis 1912 (114)
33. Jonas 1912 (115)
34. Beattie y Douglas 1912 (116)
35. Lamb 1914 (117). Dos casos, Realiza la primera recopilación de casos. Y la primera historia acerca del conocimiento de la PAN.
36. Guldner 1915 (118)
37. Ivens 1923 (119). Dos casos. Primera descripción en niños. En una niña de 6 años.
38. Gruber 1925 (120)
39. Deber, Leroux y Lelong (121). Primera descripción francesa en niños
40. Klinger 1931 (61)
41. Martin, Delarme, Colson 1935 (122). Niño
42. Terrien 1935 (123) Niño
43. Krahulik, Rosenthal y Loughlin 1935. Niños
44. Hoyne Steiner 1940 (125) Niños
45. Metz 1932 (126)
46. Grant 1940 (128)
47. Rich 1942 (127). Siete casos
48. van Wyk 1948 (129)
49. Gibson 1945 (130)
50. Miller 1945 (131)
51. Zeek 1948 (87)
52. Peale, Gildersleeve, Lucchesi 1946 (132) Niños.
53. Bradley 1947 (133) Niños
54. Taylor 1949 (134) Niños
55. Wilmer 1945 (135) Niños
56. Pickard 1947 (136) Niños
57. Vining 1938 (137) Niños
58. Galán 1945 (138). Primer caso descrito en un niño en América Latina. En la Habana (Cuba)
59. Veran 1945 (139) Niño
60. Scott 1944 (140) Dos casos
61. Neale 1949 (141)
62. Ralston 1949 (143)
63. Wilson y Alexander 1945 (144)

Como vemos al revisar toda esta literatura, la mayoría de los artículos eran descripciones clínico-patológicas de periarteritis nodosa realizadas por médicos alemanes (90 - 142). También encontramos las descripciones francesas de poliarteritis nodosa en niños (119, 120, 122, 123) y la primera descripción de un caso de PAN infantil en Latinoamérica, en Cuba (138). Es interesante anotar que en todos estos artículos se desconocieron todas las otras patologías relacionadas con vasculitis, y todo paciente con cuadro de vasculitis era clasificado como PAN y publicado como tal. (Figs. 1, 2).

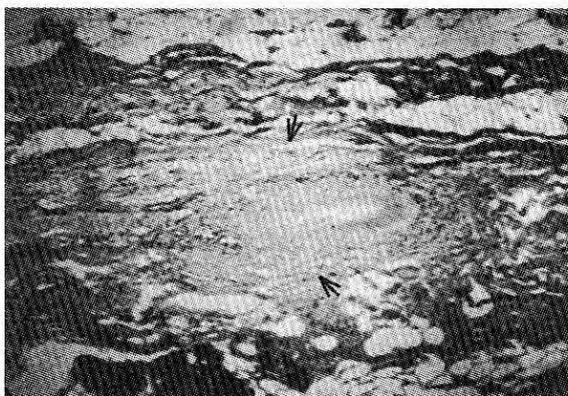


Figura 1: PAN. Necrosis fibrinoide y destrucción de los vasa vasorum en un paciente con vasculitis de nervio periférico.

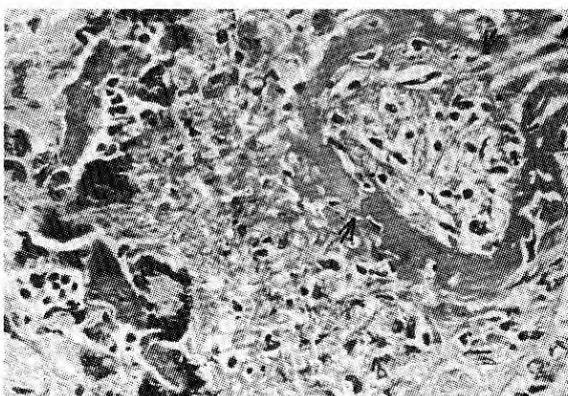


Figura 2: PAN. Arteria renal. Se aprecia una arteria obstruida y la necrosis tisular.

Los primeros estudios experimentales fueron llevados a cabo por Rich en 1943 (145), Smith y Zeek 1947 (88-89) y Zeek 1948 (87); pero todos estos investigadores enfocaron el problema como una reacción de hipersensibilidad (86-89) posiblemente relacionada con medicamentos como sulfonamidas (127, 145-148), yoduros (149), compuestos arsenicales empleados en el tratamiento de la sífilis (131), dilantina (129) y tiourea (130).

Zeek y Smith, también realizaron estudios experimentales en conejos, y lograron diferenciar la patología de la PAN y de la angeítis por hipersensibilidad, en 1948 (87-88). Posteriormente en 1952 (30) Zeek propone el término de angeítis necrotizante y realiza por primera vez una clasificación de las vasculitis, que tiene el mérito histórico de analizar las vasculitis desde el punto de vista clínico-

patológico y de acuerdo con el tamaño de los vasos afectados. Propone cinco tipos de vasculitis:

1. Angeítis por hipersensibilidad
2. Granulomatosis alérgica y angeítis
3. Arteritis reumática
4. Periarteritis nodosa
5. Arteritis temporal

Por primera vez se introduce el término de angeítis por hipersensibilidad, para describir las vasculitis de pequeños vasos, y como una respuesta a antígenos extraños, como el suero, las sulfonamidas, Yoduros y otros medicamentos. Además, según esta clasificación, también existía un compromiso de arteriolas, vénulas y capilares, y daño renal, pulmonar, cardíaco, esplénico, pancreático y gastro-intestinal, indicando un compromiso sistémico. Posteriormente las vasculitis alérgicas y las vasculitis por hipersensibilidad se consideraron sinónimos de la vasculitis leucocitoclástica, hecho que produjo confusión en muchos clínicos y patólogos. La arteritis reumática de Zeek, prácticamente se refiere a los casos de fiebre reumática fulminante y no a los casos de vasculitis producidos por las colagenosis (30). A pesar de que menciona el lupus y la esclerodermia no incluye estas enfermedades en su clasificación. También omitió otras entidades, ya descritas para esa época como arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, vasculitis asociadas con las enfermedades del colágeno, la tromboangeítis de Winiwarter-Buerger, las vasculitis nodulares y el síndrome de Schönlein-Henoch.

Doce años después de la clasificación de Zeek, en 1964, Donato Alarcon-Segovia reumatólogo y Arnold L. Brown (150), patólogo en la Clínica Mayo, proponen una clasificación basada en el estudio clínico, patológico y etiológico. La principal característica de cada uno de estos síndromes es la angítis necrotizante. Describen cinco tipos de vasculitis, algunas variantes y algunos síndromes posiblemente relacionados con los cinco tipos principales. A continuación se describe esta clasificación.

GRUPO PRINCIPAL	VARIANTES	SINDROMES POSIBLEMENTE RELACIONADOS
1. Poliarteritis nodosa	PAN localizada al apéndice y la vesícula	1. Arteritis pulmonar 2. Síndrome de reparación Post-coartación
2. Angeítis alérgica	Púrpura de Henoch- Schonlein Alergides nodulares de Gougerot Arteriolitis cutis alérgica	1. Alveolitis necrotizante 2. S. de Good-pasture
3. Angeítis granulomatosa	S. de Löeffler	1. Granulomatosis de Wegener 2. Granulomatosis letal de la línea media 3. Pseudotumor de orbita 4. S. de Cogan
4. Arteritis de las enfermedades del colágeno		
a. Artritis reumatoide	- S parecidos a la PAN	
b. Lupus eritematoso	- Inducido por esteroides	
c. Fiebre reumática	- Hidralazina	
d. Polimiositis y dermatomiositis	- Dermatomiosistis infantil	
5. Arteritis temporal	- Forma generalizada - Craneal - Muscular - Arco-aórtico	1. Polimialgia reumática

Esta clasificación tiene la importancia histórica de incluir un grupo de entidades que habían pasado desapercibidas para Zeek, como son las vasculitis granulomatosas de la línea media, la tromboangeítis obliterans, la arteritis de Takayasu y se incluye también la púrpura de Henoch-Schönlein dentro del grupo de las angeítis alérgicas. Sin embargo en esta clasificación no tuvieron cabida la PAN estrictamente cutánea, la arteritis de Takayasu, las vasculitis nodulares y la tromboangeítis obliterans. Tiene el mérito de ampliar el número de entidades asociadas con las vasculitis, y de esta manera se perfecciona el conocimiento de la gama de patologías asociada a la vasculitis.

Alarcón-Segovia, trece años más tarde (6), analizando los mecanismos etiopatogénicos conocidos hasta esa época con respecto a las vasculitis estudiadas y con la ventaja de un mejor conocimiento acerca de la inmunología y de las enfermedades del colágeno, realiza una nueva clasificación que se basa en los mecanismos patogénicos, proponiendo tres grupos principales:

- I. El grupo de la poliarteritis nodosa; la cual es clasificada en dos grupos: localizada y generalizada. A su vez la forma generalizada tiene varios síndromes clínicos: PAN con fenómenos inmunológicos, PAN asociada a metamfetamina, asociada a linfadenopatía

angioinmunoblástica, inducida por hepatitis B, y la forma similar a la PAN ocasionada por la artritis reumatoide. La limitada tiene también gran variedad de síndromes: limitada a piel, a vesícula, apéndice y arterias coronarias, es decir la forma infantil.

II. Vasculitis inmunológicas: se subdivide de acuerdo con el mecanismo patogénico implicado.

1. Por depósito de complejos inmunes circulantes, contra auto-antígenos: lupuseritematoso, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo.
2. Complejos inmunes contra antígenos extraños:
 - *Químicos*: Enfermedad del suero.
 - *Virales*: Hepatitis B.
 - *Bacterianos*: Endocarditis bacteriana, fiebre reumática, nefritis post-Shunt ventrículoatrial producida por el *Staphylococcus epidermidis* lepra lepromatosa (fenómeno de Lucio).
 - *Parasitarios*: Malaria.
3. Crioglobulinemia (Tipos I, II, III) que producen las variantes clínicas de púrpura hipergammaglobulinémica y Síndrome de hiperviscosidad.
4. Anafilaxia - Alérgica:
 - Angeítis alérgica (arteriolitis cutis, vasculitis de la urticaria crónica, vasculitis asociadas con la ingestión de medicamentos).
 - Granulomatosis eosinofílica: (S. de Churg-Strauss, S. de Loeffler y S. hipereosinofílico con vasculitis).
 - Por hipersensibilidad celular: Las vasculitis linfocíticas (vasculitis de las pruebas intradérmicas, eritema nodoso).
5. Indeterminadas:
 - Dermatomiositis.
 - Púrpura de Henoch - Schönlein.
 - Esclerosis sistémica progresiva.

- Granulomatosis de Wegener (generalizada, localizada, granuloma letal de la línea media, pseudotumor de la órbita)
- Síndrome de Cogan.
- Vasculitis ocular (enfermedad de Eales, Vasculitis del disco óptico).

III. Las arteritis de células gigantes, cuyo mecanismo patogénico es desconocido. Este grupo se encuentra conformado por la arteritis temporal, la polimialgia reumática y la arteritis de Takayasu.

Esta clasificación tiene un mérito importante que es el de tratar de aclarar la explicación fisiopatológica, de acuerdo con los mecanismos inmunogénicos conocidos hasta ese momento. Además propone por vez primera la sub-división de la P.A.N. e introduce la crioglobulinemia, el S. de Cogan y las enfermedades infecciosas como agentes causales de las vasculitis. También emplea por primera vez el término de vasculitis linfocítica.

En 1978 Fauci, Hayner y Katz (153), postulan una clasificación basada en todas las anteriores, pero en la que introducen a la granulomatosis linfocítica dentro del grupo de las granulomatosis de línea media. Sin embargo esta entidad no es una verdadera vasculitis, ya que las lesiones angio-céntricas son de tipo invasivo y no inflamatorio. Actualmente es considerada como un linfoma de células T bastante pleomórfico. Entre las cosas positivas que aporta este artículo de Fauci y Col (153), encontramos la importancia del neutrófilo como célula blanco de aquellas vasculitis en las cuales existe un aumento de los complejos inmunes, y el análisis de los mecanismos patogénicos implicados en las vasculitis leucocitoclástica y granulomatosa, en las cuales el monocito participa en forma importante en la formación del granuloma. También resalta la importancia de la ciclofosfamida en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener y de las vasculitis sistémicas graves.

Nuevamente Alarcón-Segovia, en 1980 (152), apoyado en las clasificaciones anteriores, propone una nueva clasificación basado en el tamaño de los vasos afectados: arterias de mediano tamaño, de gran tamaño y arteriolas-vénulas, junto con los mecanismos inmunopatogénicos previamente descritos en 1977(6). Sólo a partir de esta clasificación se le empieza a dar un enfoque a un aspecto importante para entender las diferentes vasculitis, y es el concepto de enfermedad asociada con vasculitis, que compromete un vaso diferente y tiene un mecanismo inmunogénico también diferente. En estas dos últimas clasificaciones no se incluye dentro del grupo de las enfermedades del colágeno a las vasculitis del síndrome de Sjögren primario, el síndrome de "Crest" y la enfermedad de Buerger. Las otras clasificaciones que han sido publicadas por Copeman y Ryan (154) en 1970; Gilliam y Smiley (155) 1976, Scott y Col (156) en 1982, prácticamente no han aportado nueva información acerca de este tema.

Sólo hasta 1986, J.T. Lie (157), patólogo de la Clínica Mayo, en un encuentro en honor de Jacob Churg y Lotte Strauss- quienes describieron la enfermedad que lleva el epónimo del síndrome de Churg-Strauss (64) recibieron la medalla Jacobi de la Escuela de Medicina del Mount Sinai, el mismo Lie reconoce el tamaño de los vasos como único criterio y de acuerdo con la clasificación de Zeek en 1952. En 1987 y 1988 plantea una nueva clasificación que se analizará posteriormente.

A. VASOS DE GRAN Y MEDIANO TAMAÑO:

- I. Arteritis sifilítica
- II. Arteritis de Takayasu
- III. Arteritis granulomatosa de células gigantes
 1. Arteritis temporal (craneal) de células gigantes
 2. Arteritis de células gigantes extracraneal
 3. Angeítis de células gigantes visceral diseminada
 4. Angeítis granulomatosa del sistema nervioso central

B. VASOS DE MEDIANO Y PEQUEÑO TAMAÑO:

- I. Tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerger
- II. Poliarteritis nodosa
 1. Forma clásica del adulto
 2. Forma estrictamente cutánea
 3. Poliarteritis infantil (enfermedad de Kawasaki)
- III. Granulomatosis alérgica o patérgica y angeítis
 1. Granulomatosis de Wegener
 2. Síndrome de Churg-Strauss.
 3. Granulomatosis necrotizante o por sarcoide.
 4. Reticulosis polimórfica, granulomatosis linfomatoide
- IV. Vasculitis de enfermedades colágeno-vasculares.
 1. Fiebre reumática
 2. Artritis reumatoidea
 3. Artritis sero-negativa
 4. Dermatopolimiositis
 5. Esclerodermia
 6. Lupus eritematoso sistémico
 7. Policondritis recidivante
 8. S. de Sjögren
 9. S. de Behcet
 10. S. de Cogan

C. PEQUEÑOS VASOS:

- I. Vasculitis por hipersensibilidad de Zeek
- II. Vasculitis leucocitoclástica
- III. Púrpura de Schönlein-Henoch
- IV. Crioglobulemia mixta
- V. Hipocomplementemia
- VI. Malignidad

La importancia de esta clasificación radica en el análisis que hace Lie de las diferentes formas de las vasculitis granulomatosas y de las variantes clínicas, cuya vía patológica final es la formación

de la lesión granulomatosa, pero que no son idénticas en su forma de presentación y posiblemente también difieren en el agente desencadenante. El problema que presenta esta clasificación, es que al agrupar las entidades de acuerdo al tamaño de los vasos, encontramos en un mismo grupo entidades clínicas con mecanismos fisiopatológicos totalmente diferentes.

Solamente en el grupo de las vasculitis de grandes y medianos vasos, encontramos una vía fisiopatológica común como es la presencia de granulomas, sin embargo en las vasculitis de vasos de mediano y pequeño tamaño encontramos entidades diferentes con mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones histológicas diferentes.

En 1987 y en 1988, Lie (158-159) clasifica nuevamente a las vasculitis en dos grandes grupos: Las vasculitis infecciosas y las no infecciosas. Estas últimas a la vez se encuentran divididas de acuerdo al compromiso de vasos de grande, mediano y pequeño tamaño. Introduce un nuevo grupo de entidades que simulan vasculitis. A continuación transcribimos esa clasificación.

A. ANGEITIS INFECCIOSAS:

- I. Espiroquetas (sífilis y enfermedad de Lyme)
- II. Micobacterias
- III. Bacterias y hongos
- V. Rickettsias
- V. Virus

B. ANGEITIS NO INFECCIOSAS:

- I. Angeítis de vasos de gran tamaño
 1. Arteritis de Takayasu
 2. Arteritis granulomatosa
 - Arteritis temporal craneal
 - Arteritis extracraneal
 - Angeítis granulomatosa visceral diseminada
 - Angeítis granulomatosa del sistema nervioso central
 - Arteritis de las enfermedades reumáticas y espondiloartropatías

II. Angeítis de vasos de mediano tamaño

1. Tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerger
2. Poliarteritis nodosa
 - PAN del adulto
 - Forma microscópica
 - PAN infantil
 - Enfermedad de Kawasaki
3. Granulomatosis alérgica y patérgica
 - Granulomatosis de Wegener
 - S. de Churg-Strauss
 - Granulomatosis necrotizante por sarcoide
4. Vasculitis de las enfermedades colágeno-vasculares
 - Fiebre reumática
 - Artritis reumatoidea
 - Artropatías seronegativas
 - LES
 - Dermato/polimiositis
 - Policondritis reicidivante
 - Esclerosis sistémica
 - S. de Sjögren
 - S. de Behcet
 - S. de Cogan

III. Vasculitis de vasos de pequeño calibre vasculitis leucocitoclástica, de hipersensibilidad, vasculitis alérgica.

1. Enfermedad del suero
2. Púrpura de Henoch-Schönlein
3. Angeítis inducida por medicamentos
4. Vasculitis asociada a malignidad
5. Fibrosis retroperitoneal
6. Vasculitis linfocítica
7. Crioglobulinemia mixta
8. Hipocomplementemia
9. Enfermedad inflamatoria del intestino
10. Cirrosis biliar primaria
11. S. de Good-Pasture
12. Vasculitis post-transplante

C. ENTIDADES QUE SIMULAN VASCULITIS

- I. Coartación-hipoplasia- diplasia arterial
- II. Ateroembolismo
- III. Embolismo por mixoma
- IV. Ergotismo
- V. Neurofibromatosis
- VI. Calcificación arterial idiopática

Como podemos ver en esta clasificación se encuentran incluidas casi todas las entidades que producen vasculitis. Además resaltan la importancia de los micro-organismos en la patogenia de las vasculitis. También le facilita al clínico una guía para orientar el diagnóstico, cuando exista sospecha de vasculitis. Sin embargo presenta el mismo problema de la clasificación anterior, como es el de agrupar las enfermedades con base en el tamaño de los vasos afectados, sin tener en cuenta el compromiso histológico ni la etiopatogenia. También hay otro fenómeno que complica aún más el problema y es que existen cuadros histológicos comunes para entidades diferentes. Tenemos el caso de la vasculitis leucocitoclástica, la cual compromete vasos de pequeño calibre (vénulas, metarteriolas) y puede estar asociada con muchas enfermedades diferentes como lupus, artritis reumatoidea, urticaria crónica, infecciones, neoplasias, eritema elevatum diutinum, y medicamentos e infecciones.

Ese fenómeno nos lleva a preguntarnos. Qué es lo que lleva a esa uniformidad en el cuadro de la vasculitis leucocitoclástica, a pesar de la diversidad de entidades?. Nuestra respuesta es que la célula implicada en el mecanismo inmunohistológico es el polimorfonuclear en todos los casos, y lógicamente en la mayoría de estas entidades existen complejos inmunes circulantes que son fagocitados por el neutrófilo ocasionando el proceso inflamatorio en los vasos de pequeño calibre. Otra pregunta que surge cuando estudiamos las vasculitis asociadas con las enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso, la artritis generalizada, la artritis reumatoidea, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, el S. de "Crest", en las cuales hay diferentes tipos de vasculitis, se encuentran implicados diversos mecanismos fisiopatológicos y encontramos células diferentes en el corte histológico. Sin embargo deben existir diferentes agentes etiológicos, que de acuerdo a una susceptibilidad genética y ambiental, desencadenan un trastorno en la inmunorregulación con una vía patológica final común de acuerdo a la enfermedad primaria. El daño histológico estaría de acuerdo con dicho trastorno, el cual puede ser a nivel celular, humoral o mixto. Un ejemplo lo encontramos en el lupus ya que esta entidad

puede producir gran variedad de formas de vasculitis: leucocitoclástica, linfomononuclear, nodular, de grandes vasos, hipertensión pulmonar primaria, atacar vasos de mediano calibre, o «atrophie blanche». En la artritis reumatoidea también encontramos vasculitis leucocitoclástica, de grandes vasos, similar a una PAN, digital o linfomononuclear. En el S. de Sjögren se describen: vasculitis leucocitoclástica, linfomononuclear, nodular, de grandes y son de mediano calibre. En la enfermedad mixta del tejido conjuntivo encontramos asociadas. La vasculitis leucocitoclástica, la linfomononuclear, de grandes vasos, de mediano calibre y la hipertensión pulmonar primaria.

Por último en el S. "Crest" tenemos presentes: vasculitis leucocitoclástica, linfomononuclear, de grandes vasos y nodular. Estos casos son ejemplos claros que una misma enfermedad puede cursar con tipos diferentes de vasculitis con mecanismos inmunopatogénicos también diferentes y aún con compromiso de vasos de diferente tamaño. Es por este motivo que pensamos que pretender establecer una clasificación de las vasculitis basada solamente en el tamaño de los vasos es muy difícil, ya que una misma enfermedad se puede ubicar en diferentes niveles en esa clasificación.

Propuesta para un entendimiento de las vasculitis, pero no para una clasificación

Después de analizar el proceso histórico de las vasculitis, de estudiar a fondo las diferentes clasificaciones y de observar a los pacientes con vasculitis, pensamos que es complejo establecer una clasificación en esta área de la medicina, por lo que nuestro propósito es tratar de encontrar las vías comunes que permitan comprender la fisiopatología de la enfermedad, buscar los agentes etiológicos implicados, con el fin de aproximarnos a una terapia efectiva y lograr que el médico se familiarice con estas patologías con el fin de lograr un diagnóstico precoz de las mismas.

A continuación planteamos lo que pensamos puede orientar en algo a la comprensión de las vasculitis. Creemos que al analizar las vasculitis leucocitoclásticas que se encuentran en diferen-

célula implicada en el proceso inflamatorio es como ya lo dijimos con anterioridad, el polimorfonuclear que es capaz de liberar las enzimas contenidas dentro de sus gránulos de acuerdo con los diferentes estímulos. En la mayoría de estas enfermedades se detectan complejos inmunes circulantes, existe una hipocomplementemia y depósito de inmunoglobulinas y complemento en los cortes histológicos estudiados. En los estudios paraclínicos se observa un aumento de las proteínas reactantes de fase aguda, y muchas de ellas presentan buena respuesta a los esteroides e inmunosupresores (Fig. 3).

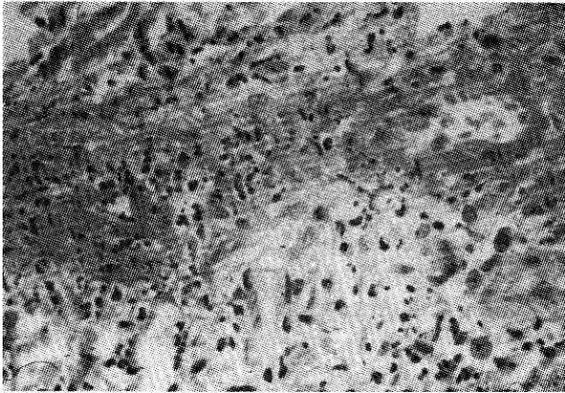


Figura 3. Vasculitis leucocitoclástica. Se aprecia la necrosis fibrinoide, el infiltrado inflamatorio (PMN) y el polvo nuclear.

I. VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA

- a. Estrictamente cutánea (eritema elevatum diutinum)
- b. Hipersensibilidad
 - Medicamentos
 - Causa no identificada
- c. Relacionada con las enfermedades autoinmunes
 - Lupus eritematoso
 - Artritis reumatoidea
 - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
 - Polimiositis/dermatomiositis
 - Síndrome de CREST
 - S. de Sjögren primario
 - Crioinmunoglobulinemia mixta policlonal
 - Hepatitis crónica activa.
 - Asociada a PAN
 - Asociada a granulomatosis de Wegener
 - Asociada al síndrome de Churg-Strauss
 - Secundaria al síndrome de Henoch-Schönlein

- Asociada a neoplasias
- Asociada a infecciones
 - a. Bacterianas
 - b. Sid
- Vasculitis intestinal de causa no identificada
- Tromboangeitis obliterante (enfermedad de Buerger)
- Por lepra (fenómeno de Lucio)

El otro grupo grande de las vasculitis, son las linfomononucleares, en las cuales el compromiso inmunológico fundamental se encuentra a nivel celular, y las células implicadas en este mecanismo son las del sistema T-B-M, y posiblemente las citoquinas. Los niveles de complemento pueden ser normales y existe sólo una discreta alteración en las proteínas restantes de fase aguda. En los estudios histológicos predominan las células T, B macrófagos y células plasmáticas.

II. VASCULITIS LINFOMONONUCLEAR:

- a. Asociada a urticaria crónica
- b. Enfermedad del tejido conjuntivo
 - Síndrome de Sjögren Primario
 - Lupus eritematoso
 - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
 - Síndrome de CREST
- c. Asociada a medicamentos
- d. Asociada a neoplasias
- e. Infecciones
- f. Miscelánea
 - Arteritis de Takayasu
 - Polidermatomiositis
 - Hepatitis crónica activa
 - Granulomatosis linfomatoide.? (No es una verdadera vasculitis)
 - Asociada a la enfermedad de Much-Haberman o pitiriasis liquenoide
 - Asociada al antígeno de la Hepatitis B
 - Síndrome de Henoch-Schönlein
 - No identificada

En el tercer grupo, de vasculitis nodulares se encuentra un trastorno tanto humoral, como celular, con el polimorfonuclear, monocitos, linfocitos T y B e histiocitos como células implicadas. El complemento sérico puede encontrarse normal o bajo, y existe un aumento de las proteínas reactantes de fase aguda.

III. VASCULITIS NODULAR

- a. Eritema nodoso
 - Enfermedad de Behcet
 - Enfermedad inflamatoria del intestino (No enfermedad de Crohn. No CUCI)
 - Lepra lepromatosa
 - Causa no identificada
- b. Eritema indurado de Bazin
- c. Paniculitis de Weber-Christian
- d. Enfermedad de Degos
- e. Paniculitis facticia
- f. Enfermedades del tejido conjuntivo
 - Lupus eritematoso
 - S. Sjögren primario
 - Dermatomiositis
 - Síndrome de Crest
- g. Enfermedad de Behcet
- h. Enfermedad inflamatoria del intestino
 - Crohn. No CUCI
 - CUCI: (colitis ulcerativa idiopática.)
 - Enfermedad de Crohn
- i. Asociada a neoplasias
- j. Asociada a infecciones
- k. Arteritis de Takayasu
- l. Tromboangeitis obliterante
- m. Causa no identificada

El cuarto grupo lo conforman las vasculitis granulomatosas las cuales tienen en común el compromiso granulomatoso, y las células que se encuentran implicadas son las del sistema monocito-macrófago en la mayoría de los granulomas, y el eosinófilo en la granulomatosis eosinofílica (Figs. 4 y 5).

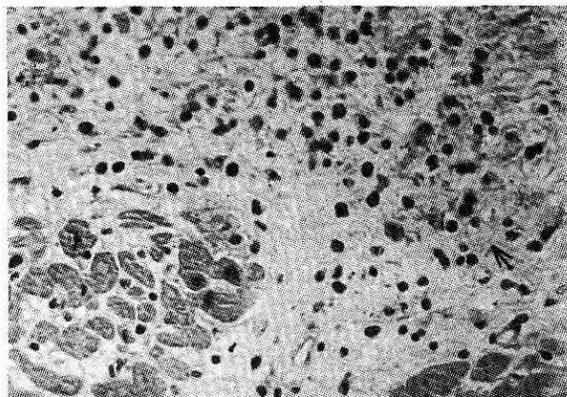


Figura 4. Síndrome de Churg-Strauss. Se aprecia una lesión granulomatosa extravascular entre los haces musculares del miocardio. Esto conlleva a la producción de arritmias e infarto del miocardio

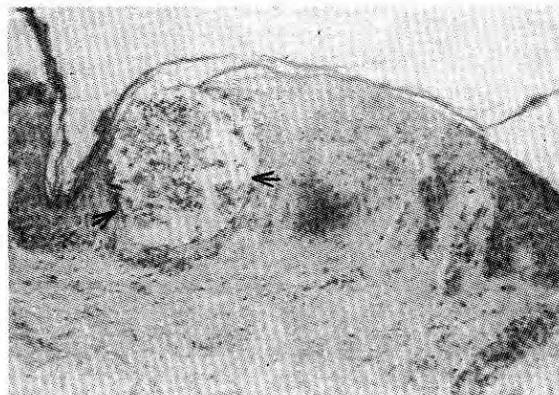


Figura 5: Síndrome de Churg-Strauss. Se observa la lesión granulomatosa de la piel, infiltrada de eosinófilos.

IV. VASCULITIS GRANULOMATOSAS

- a. Granulomatosis de Wegener:
 - Localizada
 - Generalizada
- b. Granulomatosis linfomatoide. (Es o no una verdadera vasculitis?)
- c. Granulomatosis eosinofílica
- d. Asociada a infecciones
 - Hepatitis crónica activa
 - Endocarditis bacteriana
- e. Asociada a medicamentos
- f. Asociada a neoplasias
 - Leucemia-mielomonocítica aguda
 - Mieloma múltiple
 - Linfoma linfocítico
- g. Enfermedades del colágeno
 - Artritis reumatoidea
- h. Arteritis de Takayasu
- i. Arteritis temporal
- j. Arteritis granulomatosa del sistema nervioso central
- k. Arteritis granulomatosa visceral diseminada
- l. Arteritis granulomatosa extracraneal

El quinto grupo se encuentra compuesto por las vasculitis que comprometen las arterias musculares de mediano calibre en el cual el comportamiento clínico es muy agresivo desde el comienzo. Hay una alteración importante de las proteínas reactantes de fase aguda y la célula que participa en el proceso inflamatorio es el polimorfonuclear.

V. POLIARTERITIS NODOSA

- a. Estrictamente cutánea
 - Generalizada
- b. Las Poliangeítis
- c. Síndrome de sobreposición
- d. Vasculitis reumatoide que simula PAN
- e. S. de Cogan

El sexto grupo lo conforman las vasculitis que afectan los grandes vasos, en las cuales muchas de estas entidades tienen en común un curso clínico silencioso en su comienzo. Al igual que el grupo IV el compromiso es de las arterias de gran calibre, la célula participante pertenece al sistema monocito-macrófago y existe compromiso de las proteínas reactantes de fase aguda. El tratamiento con esteroides e inmunosupresores es beneficioso en la mayoría de los casos.

VI. VASCULITIS DE GRANDES VASOS

- a. Enfermedad de Takayasu
- b. Arteritis temporal
- c. Arteritis de la aorta
- d. Asociada con enfermedades del tejido conjuntivo:
 - Síndrome de Reiter
 - Espondilitis anquilosante
 - Lupus eritematoso. Con compromiso de la aorta y sus ramas y la pulmonar y sus ramas
 - Artritis reumatoidea
 - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
 - S. Crest
 - Síndrome de anticardiolipina primario

El VII grupo lo constituyen aquellas entidades que simulan una vasculitis, pero que pueden ser secundarias a trastornos metabólicos y enfermedades de depósito.

VII. ENFERMEDADES QUE SIMULAN VASCULITIS

- a. Displasia fibromuscular arterial. Ocasiona diferentes síndromes de acuerdo con el sitio de la displasia
- b. Pseudoxantoma

- c. Mixoma auricular
- d. Ateroembolismo
 - Por colesterol
 - Mixoma auricular
- e. Ergotismo
- f. Neurofibromatosis
- g. Calcificación arterial idiopática del neonato.
- h. Amiloidosis de la lámina elástica interna de la arteria temporal
- i. Hiperoxaluria primaria asociada a livedo reticularis y gangrena periférica

El VIII y último grupo está conformado por las vasculitis de origen infeccioso, constituyendo el único grupo en el que se conoce el agente causal, tienen tratamiento dirigido contra un agente etiológico preciso y la célula implicada en la mayoría de los casos es el polimorfonuclear y en muy pocos casos el sistema monocito-macrófago. Existe compromiso del estado general y hay alteración de las proteínas reactantes de fase aguda. Estos dos últimos grupos son aportes importantes de Lie.

VIII. VASCULITIS INFECCIOSAS POR:

- a. Espiroquetas (sífilis y enfermedad de Lyme)
- b. Micobacterias
- c. Bacterias piógenas
- d. Hongos
- e. Rickettsias
- f. Virus
- g. Bacilo de Whipple

Las vasculitis por micosis han sido descritas por los profesores Gabriel Toro y Odilio Méndez. (aporte del Hospital San Juan de Dios y de la Universidad Nacional).

Nuevos marcadores inmunológicos para las vasculitis

Con el desarrollo de nuevas técnicas inmunológicas, especialmente la técnica de Elisa (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) y la purificación de antígenos específicos, se ha logrado estudiar desde 1982 la presencia de autoanticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos y contra el citoplasma de las células endoteliales en las vasculitis sistémicas, especialmente en la granulomatosis de Wegener.

Anticuerpos anticitoplasmáticos

Davies y col (160) en 1982 y Hall y col (161) en 1984 fueron los primeros en estudiar la presencia de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos intracitoplasmáticos de los neutrófilos en pacientes con glomerulonefritis y vasculitis sistémicas. Lockwood y col (162) utilizando preparaciones celulares de neutrófilos detectaron y titularon anticuerpos anticitoplasmáticos y los denominaron anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA).

Vander Woude y col (163) demostraron que el antígeno no estaba restringido solamente a los neutrófilos, sino que se encontraba en monocitos y otras células de la línea monocito-granulocito. Este grupo logró demostrar la especificidad de los anticuerpos anticitoplasmáticos en la granulomatosis de Wegener y su correlación con la actividad de la enfermedad. Los hallazgos de Vander Woude y col (163) fueron confirmados por Gross y col (164) Ludemann y col (165), Savage y col (166). A pesar de que se han informado algunos falsos positivos de acuerdo con los trabajos de Venning y col (167), Wathen y col (168), Rasmussen y col (169), posiblemente esto esté relacionado con problemas metodológicos. Vander Woude y col (163) no encontraron casos ANCA falsos positivos en un grupo control que incluía 78 pacientes con vasculitis, 33 con PAN, 15 pacientes con varias formas de glomerulonefritis, 50 pacientes con enfermedad del tejido conectivo y 44 pacientes con enfermedad granulomatosa (lepra, tuberculosis y sarcoidosis).

Savage y col (170) notaron la presencia de ANCA en pacientes con poliarteritis microscópica, Davies y col (160) en pacientes en glomerulonefritis, Hall y col (161), Venning y col (167) en vasculitis sistémica, Wathen y col (168) en pacientes con síndrome de Churg-Strauss. A pesar de que los ANCA se han demostrado en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliarteritis microscópica con cierta especificidad, el patrón de la inmunofluorescencia es diferente en las entidades, como lo pudieron demostrar Lockwood y col (162) en 1987, empleando para ello un

radioinmunoensayo en fase sólida. Después de fraccionar el antígeno, se encontró que el suero de los pacientes con granulomatosis de Wegener se unió a un componente del citoplasma de 100, 6.2 y 1.8 kd, mientras que el suero de los pacientes con poliarteritis microscópica o granulomatosis de Wegener sin granuloma se unió al componente de 100 KD estableciéndose una forma de poder diferenciar estas dos entidades.

El componente antigénico de 100 Kd es reconocido por las entidades y al parecer denota cierta actividad como fosfatasa alcalina. Al parecer el patrón de inmunofluorescencia de estos dos antígenos ha producido cierta controversia en su interpretación. Una inmunofluorescencia es de gránulos gruesos y homogéneos que es el C-ANCA que se observa en la poliarteritis microscópica. Con la técnica de Elisa se encuentra una especificidad de 98% y por IFI es de 99%. La sensibilidad depende de la actividad de la enfermedad, por IFI es del 67% y 60% por Elisa; en los pacientes en remisión es de 32% por IFI y 40% por ELISA (171).

Ecklund y col (172) utilizando el método de la IFI y como sustrato las células HL-60, encontraron los mismos patrones de inmunofluorescencia y la misma especificidad para la granulomatosis de Wegener.

Anticuerpos anticélulas endoteliales

Los anticuerpos IgG contra el citoplasma de células endoteliales se informaron inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (173).

Heurkens y col (174) encontraron IgG anticélulas endoteliales en 19 de 28 pacientes con vasculitis reumatoidea y en sólo 4 de 24 pacientes con AR sin vasculitis; pero los niveles de la concentración de anticuerpos eran más bajos que los observados en los casos con vasculitis reumatoidea.

Los anticuerpos anticélulas endoteliales se han informado en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki y el isotipo del anticuerpo es IgM (175).

El progreso en el conocimiento de los ANCA ha sido rápido porque se han podido clonar los principales antígenos y esto ha servido para aclarar la asociación de los subtipos ANCA con algunos síndromes clínicos. Cada vez se conoce mejor su función y actualmente se ha considerado el papel patogénico de los ANCA en el daño vascular en conjunción con los anticuerpos contra el endotelio vascular.

Los ANCA tienen especificidad para las proteínas que se localizan en los gránulos primarios de los neutrófilos y las peroxidasas de los monocitos. La especificidad más prevalente de los ANCA está dirigida contra la proteinasa-3 (PR3), que es una proteinasa-serina, la secuencia N-aminoterminal ha sido secuenciada y esta proteína se ha identificado como mieloblastina, P29B, P29 y AGP7 (176). Este antígeno es específico entre el 70 y el 100% de los C-ANCA. Otros anticuerpos dirigidos contra la proteína catiónica-57 (CAP-57) tienen también un patrón de inmunofluorescencia de tipo citoplasmático (177). El otro patrón de inmunofluorescencia que se observa es la perinuclear o P-ANCA, cuyo anticuerpo se dirige a la mieloperoxidasa (MPO), elastasa o lactoferrina (176, 177). Este patrón se produce cuando se produce la fijación con alcohol, debido a la redistribución catiónica de las proteínas de los gránulos de los neutrófilos hacia el núcleo (177).

Debido al gran avance de literatura médica en el conocimiento de los ANCA, se han realizado 3 talleres (177). El primero se realizó en Copenhage en 1988 y su meta fue establecer las técnicas de inmunohistoquímica indirecta que sirvieran como "gold standar" para identificación de los ANCA (177). El segundo se realizó en Leiden (Holanda) en 1989 donde se reconocieron los 2 patrones de inmunofluorescencia mencionados anteriormente y finalmente el tercero se llevó a cabo en USA en asociación con la National Kidney Foundation en su 40 aniversario en 1990, en este taller se analizó: 1) la detección de los ANCA, 2) la especificidad de los antígenos ANCA, 3) especificidad de la enfermedad y 4) el potencial patogénico de los ANCA (177). Los P-ANCA se encuentran más comunmente en pacientes con enfermedad renal

limitada y los C-ANCA son más frecuentes en pacientes con síndrome de Wegener (1765 - 178).

Los ANCA se han implicado en la patógenesis de las vasculitis por su habilidad en estimular los mecanismos energéticos respiratorios y en la degranulación. Lo interesante de este mecanismo es la manera como un anticuerpo extracelular interactúa con el constituyente de los gránulos primarios intracelulares (179). Al parecer previamente los neutrófilos y los monocitos se exponen a la acción paracrina de las citoquinas haciendo que las proteínas de los gránulos se expongan sobre la superficie de los neutrofilos y los monocitos y así de esta forma, se le une el anticuerpo produciendo la degranulación de los polimorfonucleares (179).

Los neutrófilos así activados pueden lesionar también las células endoteliales y ocasionar la lesión vasculítica que se observa en algunas enfermedades.

A pesar de la importancia que tienen estos marcadores inmunológicos y la asociación con un grupo de vasculitis, cuya células blancos para algunos anticuerpos son los polimorfonucleares y monocitos, plantear una clasificación para las vasculitis asociada a estos anticuerpos, nos parece razonable (178). Lo que no se debe desvirtuar es que esta clasificación no se debe utilizar como modelo para las otras formas de vasculitis, ya que no se puede pretender que un anticuerpo pueda ayudar a resolver un problema de clasificación, cuando a través de la historia, ésta nos revela que es un imposible.

CONCLUSION

Después de revisar y analizar la historia de las vasculitis podemos pensar que intentar llegar a una clasificación de las vasculitis es bastante complejo debido a la gran variedad de entidades, que producen en ocasiones una base histológica común. No estamos de acuerdo en que por el solo hecho de comprometer un vaso de pequeño calibre tengamos que colocar a todas las enfermedades que produzcan vasculitis de pequeños vasos

dentro de un mismo grupo, ya que muchas de ellas van a tener etiologías completamente diferentes. Este es el mismo caso de las vasculitis de los grandes vasos, en las cuales encontramos vasculitis secundarias a agentes infecciosos (sífilis) a enfermedades del tejido conjuntivo (arteritis aortica del síndrome de Reiter), la arteritis temporal y la arteritis de Takayasu, las cuales son entidades completamente diferentes, que solo tienen en común el afectar vasos de gran calibre. Se pueden clasificar en primarios o idiopáticos, y éstos de acuerdo al tamaño de los vasos, y los secundarios en la cual existe una enfermedad de base. Ejemplo: Artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y los secundarios también se pueden dividir de acuerdo al tamaño de los vasos.

Al agrupar las vasculitis en estos 8 grupos, no pretendemos plantear una clasificación, sino establecer un intento racional de comprender el aspecto clínico y fisiopatológico de estas enfermedades, empleando la célula como blanco específico de los diferentes antígenos, conociendo de esta forma parte del problema, aunque aún desconocemos la parte desencadenante del mismo. Creemos que existen diferentes antígenos, que dependiendo del tipo de célula que sea activada por ellos, van a producir las diferentes vasculitis como la leucocitoclástica, la linfomononuclear, la granulomatosa y la eosinofílica, desencadenando un trastorno en la inmunorregulación, en un huésped susceptible genéticamente y de acuerdo con un ambiente propicio.

No se ha podido demostrar una base inmunogenética relacionada con éstas patologías, ni siquiera en una sola de las vasculitis. Una entidad puede producir diversas formas de vasculitis, como las relacionadas con las colagenosis. Tampoco podemos aceptar que a través de un anticuerpo como C-ANCA o P-ANCA clasifiquemos todas las vasculitis; pero sí queremos expresarle un reconocimiento histórico a la doctora Zeek porque definitivamente existen vasculitis que afectan vasos de pequeño, mediano y gran calibre. Finalmente reconocemos la sobreposición de vasculitis es decir vasculitis de gran calibre asociado a vasculitis de vasos de pequeño calibre.

REFERENCIAS

1. **Iglesias A, Méndez O, Valle R, et al.** Vasculitis necrotizantes y síndromes asociados. Salvat Editores Colombiana S.A. 1982.
2. **Harbitz F.** Unknown forms of arteritis, with special reference to their relation to syphilitic arteritis and periarteritis nodosa. *Am J Med.Sc* 1922; 163: 250.
3. **Kinare SG.** Nospecific aortitis (Takayasu's disease): Autopsy study of 35 cases. *Pathol Microbiol* 1975; 43: 134.
4. **Lie JT.** The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Ann* 1987; 22 (1): 125.
5. **Fan PT, Davis JA, Somert, et al.** A clinical approach to systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 9: 248.
6. **Alarcon-Segovia D.** The necrotizing vasculitis: A new pathogenic classification. *Med Clin North Am.* 1977; 61:241.
7. **Callen JP.** Cutaneous vasculitis and its relationship to systemic disease. *D.M* 1981; 28: 1.
8. **Cupps TR, Fauci AS.** The vasculitides: Major problems in Internal Medicine. W.B Saunders, Vol. 21, 1981.
9. **Hunder GG, Lie JT.** The vasculitis syndromes. In Stein JH (Ed): *Internal Medicine*, second Ed. Boston: Little Brown Co Inc 1987; 1278.
10. **Vander Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al.** Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and markers of disease activity in Wegener's Granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425.
11. **Gross WL, Ludeman G, Kiefer G, et al.** Anti-cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986; 1: 806.
12. **Lockwood CM, Bakes D, Jones S, et al.** Association of alkaline phosphatase with an auto-antigen recognized by circulating antineutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 716.
13. **Pruzansky W, Sarraf D, Klein M et al.** Lymphocytotoxins in vasculitis. Correlation with clinical manifestations and laboratory variables. *J.Rheumatol* 1986; 13: 1066.
14. **Heberden W.** *Commentarii di morbum - historia et curatione.* London, Payne 1801.
15. **William R.** *On cutaneous disease.* London, Johnson, 1808.

16. **Schonlein JL.** Allgemeine und specielle Pathologie und therapie, ed 3 Herisau, Lit Compt, 1837.
17. **Gairdner D.** The Schonlein- Henoch syndrome (Anaphylactoid purpura) Q. J. Med 1948; 41: 95.
18. **Davy J.** Notice of a case, the arterial innominate and the left subclavian and carotid arteries were closed, without loss of life. In Researches physiological and anatomical. London. Smith Elder Co, 1839. Vol. 1.
19. **Rokitansky K.** Ueber einige der wichtigsten krankheiten der arterien. Denkschriften der Kais. Akad der Wissenschaften besorders abgedruckt. 1852; 4: 49.
20. **Eppinger H.** Pathogenesis (histogenesis und aetologie) der aneurysmen einschliesslich des aneurysma equi verminosum. Arch f. Klin Chir 1887. 35 (supp): 1.
21. **Matani.** De aneurysmatis praecordiorum morbis. Florenze, 1755.
22. **Pelletan.** On memories et observations de chir clin, et sur d'autres objects. Clin Chir Paris 1810.
23. **Kussmaul A, Maier R.** Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterien- erkrankung (Periarteritis Nodosa, die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitenden allgemeiner mus kellaehmung einhergeht. Deutsches. Arch. Klin. Med 1866, 1.
24. **Fletcher HM.** Ueber die sogenannte Periarteritis Nodosa Beitr Path. Anat 1892; 11.
25. **Von Kahlden C.** Ueber Periarteritis Nodosa. Beitr Path Anat 1894;197.
26. **Graft E.** Ueber ein fall von Periarteritis Nodosa. mit multipler aneurysma-bildung. Beitr Path Anat 1896; 19: 181.
27. **Ferrari E.** Ueber Polyarteritis acuta nodosa (sogenannte periarteritis nodosa); und ihre Beziehungen zur polymyositis und Polyneuritis acuta. Beitr Path Anat 1903; 34: 350.
28. **Monckeberg JG.** Ueber Periarteritis Nodosa. Beitr. Path. Anat 1905.
29. **Ophuls W.** Periarteritis Acuta Nodosa. Arch. Int. Med 1923; 32:870.
30. **Zeek PM.** Periarteritis Nodosa: A critical review. Am J Clin Path 1952; 22: 777.
31. **Baggenstoss AH, Schick RM, Polley HF.** The effect of cortisone on the lesions of Periarteritis Nodosa. Am J Path 1951; 27:537.
32. **Von Winiwarter F.** Ueber eine eigenthumlicheform von endarteritis und endophlebitis mit grangan des fusses. Arch Klin Chir 1879; 23: 202.
33. **Lie JT, Mann RJ, Ludwig J.** The brothers von Winiwarter, Alexander (1848 - 1917) and Felix (1852 - 1931), and Thromboangeitis Obliterans. Mayo Clin Proc 1979; 54: 802.
34. **Buerger L.** Thromboangeitis Obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile gangrene. Am J Med Sci 1908; 136: 567.
35. **Savory WS.** Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and the left side of the neck were throughout completely obliterated. Med Chir Trans (London) 1856; 39:205.
36. **Hutchinson J.** Disease of the arteries. On a peculiar forms of the thrombotic arteritis of the aped which is sometimes productive of gangrene. Arch Surg (London) 1890; 1: 323.
37. **Ali Ibn Isa (Wood CA trans).** The Tadhkirat. Memorandum book of a tenth century oculist. Chicago, Northwestern University 1936. chapter 25, pp. 25.
38. **Horton BT, Magath TB, Brown GE.** An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. Proc Staff Meet Mayo Clin 1932; 7: 700.
39. **Horton BT, Magath TB, Brown GE.** Arteritis of the temporal vessels. Arch Intern Med 1934; 53: 400.
40. **Horton BT, Magath TB.** Arteritis of the temporal vessels, report of seven cases. Proc St ff Meet Mayo Clin 1937; 12: 548.
41. **Jenning GH.** Arteritis of the temporal vessels. Lancet 1938; 1:424.
42. **Kilbourne ED, Wolff HG.** Cranial arteritis: A critical evaluation of the syndrome of "Temporal Arteritis" with report of a case. Ann Intern Med 1946; 24: 1.
43. **Glimour JR.** Giant cell arteritis. J Pathol Bacteriol 1941; 53: 263.
44. **Kimmestiel ED, Glimour MY, Hodges HH.** Degeneration of elastic fibers in granulomatous giant cell arteritis (Temporal arteritis) Arch Pathol 1952; 54: 157.
45. **Cooke WT, Cloake Pcp, Govan ADT, et al.** Temporal arteritis: A generalized vascular disease. Q J Med 1946; 15: 47.
46. **Fruce W.** Senile rheumatic gout. Br. Med J 1888; 2: 811
47. **Barber HS.** Myalgia syndrome with constitutional effects: Polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 1957; 16: 230.
48. **Pulley JW, Hughes JF.** Giant cell arteritis of arteries of the aged. Br. Med J 1960; 2: 1562.

49. **Alestig K, Barr J.** Giant cell arteritis: Biopsy study of polymyalgia rheumatica, including one case of Takayasu's disease. *Lancet* 1963; 1: 228.
50. **Klemperer P, Pollack AD, Baehr G.** Diffuse collagen disease: Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942; 119: 331.
51. **Klemperer P.** The concept of collagen diseases. *Am J Pathol* 1950; 26: 505.
52. **Von Glahn WC, Pappenheimer AM.** Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatis. *Am. J. Pathol* 1926; 2: 235.
53. **Rossle R.** Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebs - veränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefässentzündungen. *Virchow Arch Bath Anat* 1933; 288: 780.
54. **Klinger H.** Grenzformen der Periarteriitis Nodosa. *Frankfurt Ztschr Path* 1931; 42: 455.
55. **Banks BM.** Is there a common denominator in scleroderma, BIOMEdermatomyositis, disseminated lupus erythematosus, the Libman- Sacks syndromes, and polyarteritis nodosa? *N. Engl. J Med* 1941; 225: 433.
56. **Rich AR.** Hypersensitivity in disease, with special reference to periarteritis nodosa, rheumatic fever, disseminate lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Harvey Lect* 1947; 42: 106.
57. **Rich AR, Gregory JE.** The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. *Bull Johns Hospkins Hosp* 1943; 72: 65.
58. **Dixon FJ, Vásquez JJ, Weiple WO, et al.** Pathogenesis of serum sickness. *Arch Pathol* 1958; 65: 18.
59. **Wegener F.** Ueber generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verhandl Deutsch Pathol Gesellseh* 1936; 20: 202.
60. **Wegener F.** Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr. Pathol* 1939; 102: 36.
61. **Klinger H.** Grenzformen der Periarteriitis Nodosa *Frankfurt Ztsschur Path* 1931; 42: 455.
62. **Fajey J, Leonard E, Chung J, et al.** Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954; 17: 168 .
63. **Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS.** Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's Granulomatosis. *N. Eng J Med* 1971; 285: 1493.
64. **Churg J. Strauss L.** Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277.
65. **Hu CH, O'Loughlin S, Winkelmann RK.** Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 175.
66. **Winkelmann RK, Dicken CH.** The cutaneous Churg-Strauss granuloma associated with lymphoproliferative disease. *Rev Argent Dermatol.* 1980; 61: 1.
67. **Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ.** Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457.
68. **Montgomery H, O'leary PA, Barker NW.** Nodular vascular diseases of the legs. Erythema induratum and allied conditions. *JAMA* 1945; 128: 335.
69. **Audry C.** Etude de la lesion de l'erytheme indure (de Bazin) sur la notion du lymphatisme. *Ann de Dermat et Syph* 1898; 29: 209.
70. **Galloway J.** Case of erythema indurating giving no evidence of Tuberculosis. *Brit J. Dermat* 1913; 25: 217.
71. **Whitfield A.** On the nature of the disease known as erythema induratum scrofulosorum. *Am J Med Sci* 1901; 122: 828.
72. **Whitfield A.** A further contribution to our knowledge of erythema induratum. *Brit J Dermat* 1905; 17: 241.
73. **Whitfield A.** On multiple inflammatory nodules of the hypodermis. *Brit J Dermat* 1909; 21: 1 .
74. **Montgomery H.** Histopathology of various types of cutaneous tuberculosis. *Arch Dermat Syph* 1937; 35: 698 .
75. **Pfefer U.** Ober einen fall von herdeveiser atrophic dis subcutaneous fetlgewebes. *Deutsches Arch F. Klin Med.* 1892; 50: 438.
76. **Gilchrist TC, Kenton LW.** A unique case of atrophy of the fatty layer of the skin preceded by the ingestion of the fat by large phagocytic cells macrophages. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1916; 27: 291.
77. **Weber FP, Gray AMA.** Chronic relapsing polydermatomyositis with predominant involvement of the subcutaneous fat (panniculitis). *Br J Dermat* 1924; 36: 544.
78. **Weber FP.** A case of relapsing nonsuppurative nodular panniculitis showing phagocytosis of fat cells by macrophages. *Br. J Dermatol* 1925; 37: 301.
79. **Weber FB.** A further note on relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. *Br. J Dermatol* 1935; 47: 230.

80. **Christian HA.** Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. Arch Intern Med 1928; 42: 338.
81. **Brill IC.** Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis (Weber-Christian disease): Medical papers dedicated to HA Christian. Baltimore: Waverly Press, 694, 1936.
82. **Christianson HB, Fine RM.** Vasculitis with or without panniculitis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma. South Med J 1967; 60: 567.
83. **Greer JM, Longley S.** Vasculitis associated with malignancy, experience with 13 patients and literature review. Medicine 1988; 67: 220.
84. **Detoratus RJ.** Lymphocytotoxic antibodies. Prog Clin Immunol 1980; 4: 151.
85. **Nickoloff BJ.** Role of interferon gama in cutaneous traffic of lymphocytes with enfasis on mollecular and cellular adhesion events. Arch Dermatol 1988; 124: 1835.
86. **Zeek PM.** Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angeftis. N. Engl J Med 1953; 248: 764.
87. **Zeek PM, Smith CC, Weeter JC.** Studies on periarteritis nodosa III. Differentiation between periarteritis nodosa and hypersensitivity. Am J Pathol 1948; 24: 889 .
88. **Smith CC, Zeek PM.** Studies on periarteritis nodosa II. Role of various factors in etiology of periarteritis nodosa in experimental animals. Am J Pathol 1947; 23: 147 .
89. **Smith CC, Zeek PM, Mc Guire J.** Periarteritis nodosa in experimental hypertensive rats and dogs. Am J Path 1944; 20 : 721 .
90. **Meyer P.** Uber periarteritis nodosa oder multiple Aneurysmen der mittleren und kleineren arterien. Arch F. Pathol Anat 1878; 74: 277.
91. **Hart C.** Die Meso-Periarteritis (Periarteritis Nodosa). Berl Klin Wchschr 1908; 45 (2): 1305.
92. **Beitzke H.** Uber einen fall von arteritis nodosa. Vrichows Arch F. Path Anat 1910; 199: 214.
93. **Chvostek F, Weichselbaum A.** Herdvheise syphilitische en darteritis mit multipler aneurysmabildung. Allg Wien Med Ztg nach verse 1877; 28: 257.
94. **Graf E.** Uber einen Fall von Periarteritis Nodosa mit mutipler aneurysmenbildung Beitr 2 path Anat u.z.allg Path (Ziegler's) 1896; 19: 181.
95. **Schmorl CH.** Diskussionsbemerking zu denm referat uber Aneurysma und Syphilis. Verhd Deutsch path Gesellsch 1903; 6: 203.
96. **Rosenblath W.** Ein seltner fall von Erkrankung der kleinen Arterien der Muskeln und nerven, der klinisch als Dermatomyositis imponiente. Ztschr f. Klin Med Bd. 1897; 33:547.
97. **Freund G.** Zur Kenntniss der Periarteritis Nodosa. Deutsches Arch Klin Med 1899; 62: 536.
98. **Krzyskowski K.** Periarteritis Nodosa. Przeglord lekarski 1899; Zitert nach Ferrari, vergl.
99. **Muller P.** Uber Periarteritis Nodosa. Ztbl. f. Path Bd. 1899; 12:457.
100. **Veszpremi D, Jacso M.** Ueber einen fall von Periarteritis Nodosa. Beitr Path Anat 1903; 34: 1.
101. **Schreiber K.** Uber Polyarteritis Nodosa. Inaug-Diss Konigsber 1904.
102. **Verse M.** Uber Periarteritis Nodosa. Munchen med Wehnschr 1905; 52: 1809.
103. **von Benedict H.** Ueber Periarteritis Nodosa. Ztschhr f. Klin Med Bod. 1907; 64: 405.
104. **Obedorfer H.** Uber Periarteritis Nodosa. Munchen Med. Wchnschr 1907; 54: 2618.
105. **von Bomhard H.** Periarteritis Nodosa als Folge einer Staphylokokkensepsis nach angina. Virch Arch Bd. 1908; 192:305.
106. **Benda C.** Uber die sog, Periarteritis Nodosa. Berl Klin Wschr 1908; 45: 353.
107. **Carnegie, Dickson WE.** Polyarteritis Nodosa and Periarteritis Nodosa. J Path Bacter 1907; 12: 31.
108. **Schmidt JE.** Uber Periarteritis Nodosa. Zieglers Beit z.path Anat u.z allg 1908; 43: 455.
109. **Longcope WT.** Periarteritis Nodosa with report of a case with autopsy. Bull Ayer Clin Lab. 1908; 5: Issued december.
110. **Kunne B.** Uber meso-periarteritis (Periarteritis Nodosa). Frank Ztschr f. Path Wies-1910; 5: 107.
111. **Datnowski H.**Uber periarteritis Nodosa. Inaugural Dissertation Berlin 1909.
112. **Moriani G.** Sur la periarterite noveuse Arch Mal. Coeur 1911; 4: 460.
113. **Cook JV.** A case of periarteritis nodosa. Proc Path Soc Ph 1910 - 1911; 14: 96.
114. **Lewis PA.** Report of a case of periarteritis nodosa. Proc Path Soc. Ph 1910 - 1911; 14: 134.

115. **Jonas H.** Uber Periarthritis Nodosa. Munchen Med Wchnschr 1912; 59: 1685.
116. **Beattie JM, Douglas M.** A case of polyarteritis acuta nodosa. J Path Bacteriol 1912 - 1913; 17: 194.
117. **Lamb AR.** Periarthritis nodosa. A clinical and Pathological review. Arch Int Med 1914; 14: 481.
118. **Guldner E.** Zwei neue Beobachtungen von Periarthritis Nodosa beim Menschen und beim Hausrinde. Vichpws Arch. f. Path. Anat 1915; 219: 366.
119. **Ivens WHS.** Periarthritis nodosa. Report of 2 cases, one being a 6 year old girl. Ned Tijdschr Geneesk 1923; 67: 2027.
120. **Gruber GB.** Zur Frage der Periarthritis Nodosa, mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen- und Nieren- Beteiligung. Arch. f. Path. Anat 1925; 258: 441.
121. **Debre R, Leroux R, Lelong M.** La premiere observation francaise de Periartherite Noduese. Un cas de maladie de Kussmaul chez un enfant (observation clinique et anatomique). Arch Med Enfants 1928; 31 - 325.
122. **Martin M, Delarue J, Colson RA et al.** Un cas rare de maladie de Kussmaul chez l'enfant. La forme chronique et mitilante. Arch Med Enfants 1935; 38: 453.
123. **Terrien E.** Kussmaul's disease in children: Differential diagnosis of infectious erythemas, especially erythema multiforme and erythema nodosum. Rev Gen Clin Ther 1935; 49: 724.
124. **Krahulik L, Rosenthal M, Loughlin EH.** Periarthritis nodosa (necrotizing panarteritis) in childhood with meningeal involvement. Report of a case with study of pathologic findings. Am J Med Sci 1935; 190: 308.
125. **Hoyne AL, Steiner MM.** Periarthritis nodosa complicating Scarlet fever, with unusual syndrome of nephritis and polyneuritis. Am. J Dis Child 1940; 59: 1271.
126. **Metz W.** Die geweblichen Reationseracheinnungen und der ge fasswand bei hyperergischen zustanben und deren Bezeichnungen zur Periarthritis Nodosa. Beitr.z. Path. Anat.wz.Allg path 1923; 88: 17.
127. **Rich AR.** Role of hypersensitivity in periarthritis Nodosa as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. Bull. Johns Hopkins Hosp 1942; 71: 123.
128. **Grant RT.** Observations on Periarthritis nodosa. Clin Sc 1940; 4: 245.
129. **Van Wyk JJ, Hoffman CR.** Periarthritis nodosa, case of fatal exfoliative dermatitis resulting from "dialtin sodium" sensitization. Arch Int Med 1948; 81: 605.
130. **Gibson PC, Quinlan JT.** Periarthritis nodosa in thiourea therapy. Lancet 1945; 2: 108.
131. **Miller HC, Nelson MG.** Periarthritis nodosa developing antisiphilitic treatment. Lancet 1945; 2: 200 .
132. **Peale AR, Gildersleeve N, Lucchesi PF.** Periarthritis nodosa complicating Scarter fever Am. J Dis Child 1946; 72: 310.
133. **Bradley EJ.** Periarthritis nodosa in childhood. J Pediatr 1947; 31:7 78.
134. **Taylor AW, Jacoby NM.** Acute poliarteritis nodosa in childhood. Lancet 1949; 2: 792.
135. **Wilmer HA.** Periartherits nodosa in the first month of life. Bull Johns Hopkins Hosp 1945; 77: 275.
136. **Pickard CM, Owen SG, Dammin GJ.** Aneurysm of the coronary arteries due to poliarteritis nodosa occurring in a infant: Report of a case with coronary artery thrombosis and myocardial infection. Proc Central Soc. Clin Res 1947; 20: 50.
137. **Vining W.** A case of periarthritis nodosa with sub-cutaneous lesions and recovery. Arch Dis Child 1938; 13: 227 .
138. **Galán E.** Periarthritis nodosa, mutilating cutaneous form in child; clinical and anatomic observations. Bol. Soc Cubana Pediatr 1945; 17: 293.
139. **Veran P.** Acute massive grangrene of foot in infant; periarterioliitis. Arch Mal Coeur 1945; 38: 149.
140. **Scott E.** Two cases of periarthritis nodosa, one complicated by intraperitoneal hemorrhage. J. Pediatr 1944; 25: 306.
141. **Neale AV.** Polyarteritis in childhood. Arch. Dis Child 1949; 24:224.
142. **Arkin A.** A clinal and pathological study of periarthritis nodosa. Am. J. Path 1930; 6: 401.
143. **Ralston DE, Kvalve WF.** The renal lesions of periarthritis nodosa. Proc.Staff Meet May Clin 1949; 24: 18.
144. **Wilson KS, Alexander HL.** The relation of periarthritis nodosa to Bronchial Asthma and other forms of human hypersensitiveness. J Lab. Clin. Med 1945; 30: 195.

145. **Rich AR, Gregory JE.** Experimental demonstration that periarteritis nodosa is manifestation of hypersensitivity. *Bull John Hopkins Hosp* 1943; 72: 65.
146. **Thompson RT, Zeek PM.** Acute necrotizing angitis due to hypersensitivity following sulfonamide therapy. *Ohio M. J.* 1945; 41: 824.
147. **Lichtenstein L, Fox LJ.** Necrotizing arterial lesions resembling those of periarteritis nodosa and focal visceral necrosis following administration of sulfathiazole. *Am. J Pathol* 1946; 22: 665.
148. **French AJ.** Hypersensitivity in pathogenesis of histopathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy. *Am. J Pathol* 1946; 22: 679.
149. **Rich AR.** Hypersensitivity to iodine as cause of periarteritis nodosa. *Bull John Hopkins Hosp* 1945; 77: 43.
150. **Alarcón - Segovia D, Brown AL.** Classification and etiologic aspects of necrotizing angitis an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clinic Proc* 1964; 39:205.
151. **De Shazo RD.** The spectrum of systemic vasculitis: A clasification to aid diagnosis. *Post Med* 1975; 58: 78.
152. **Alarcón-Segovia D.** Classification of the necrotzing vasculitis in man. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 223.
153. **Frauci AS, HaynesBF, Katz P.** The spectrum of vasculitis clinica, pathogenic, inmunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660.
154. **Copeman PWM, Ryan TS.** The problem of classification of cutaneous angeitis wjth reference to histopathology and pathogenesis. *Br. J Dermatol* 1970; 82 (Suppl 5): 2.
155. **Gilliam JN, Smiley JD.** Cutaneous necrotzing vasculitis and related disorders, *Ann Allergy* 1976; 37: 328.
156. **Scott DGI, Becon PA, Elliot PJ, et al.** Wallington TB: Systemic vasculitis in a district general hospital 1972 - 1980: Clinical and laboratory classification and prognosis in 80 cases *Q.J. Med* 1982, 51: 292.
157. **Lie JT.** The classification of vasculitis and a reappraisal of allergic granulomatosis and angitis (Churg- Strauss syndrome) *Mount Sinai J Med* 1986; 53: 429.
158. **Lie JT.** Coronary vasculitis: A review in the current scheme of classification of vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 224.
159. **Lie JT.** Classification and inmunodiagnosis of vasculitis: A new solution or promises unfulfilled expectation? Editorial. *J Rheumatol* 1988; 15:728
160. **Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al.** Segmental necrositing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Br. Med J* 1982; 2: 606.
161. **Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, et al.** Vasculitis and antineutrophial cytoplasmic antibody. *Aust NZ J Med* 1984; 14: 277.
162. **Lockwood CM, Bakes D, Jones S, et al.** Association of alkaline phosphatase with an autoantigen recognised by circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 716.
163. **Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al.** Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegeners's granulomatosis. *Lancet.* 1986; 1:806.
164. **Gross WL, Ludeman G, Kiefer G, et al.** Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986; 1:806.
165. **Ludeman G, Gross WL.** Autoantibodies against cytoplasmic structures of neutrophil granulocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Inmunol* 1987; 69: 350.
166. **Savage CO, Winearls CG, Jones S, et al.** Prospective study of radioinmunoassay of antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1:389.
167. **Venning MC, Arfeen S, Bird AG.** Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigen in systemic vasculitis . *Lancet* 1987; 2: 850.
168. **Wathen CW, Harrison DJ.** Circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 1037.
169. **Rasmussen N, Wiik A, Hoier-Madsen M, et al.** Anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Lancet* 1988; 1: 706.
170. **Savage CO, Winearles CG, Evans DJ, et al.** Microscopic polyareteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467.
171. **Nolle B, Specks J, Ludemman J, Rohrbach MS, et al.** Anticytoplasmic autoantibodies: their inmunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28.

172. **Ecklund SR, Whecler FB, Saluta GR, et al.** Specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies for Wegener's granulomatosis. X Congreso Panamericano de Reumatología. XVIII Congreso Mexicano de Reumatología. Revista Mexicana de Reumatología. 1990; 5 (supl 1) pp. 4.
173. **Shingu M, Hurder ER.** Sera from patients with systemic lupus erythematosus reactive with human endothelial cells. J Rheumatol 1981; 8: 581.
174. **Heurkens AHM, Hiemstra GJM, Daha MR, et al.** Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. Clin Exp Immunol 1989; 78: 7.
175. **Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, et al.** Immunoglobulin M antibodies present in acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. J. Clin Invest. 1986; 77: 1428.
176. **Falk RS, Jennette JC.** The Third International Workshop on antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Am J Kidney Dis 1991; 18: 145.
177. **Charles LA, Jeannette JC, Falk RJ.** The Role of Hlgo cells in the detection of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. J Rheumatol 1991; 18: 491.
178. **Jeannette JC, Falk RJ.** Diagnostic clasification of antineutrophil cytoplasmic auto-antibody -associated vasculitides. Am J Kidney Dis 1991; 18: 184.
179. **Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al.** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc. Natl Acad Sci U.S.A. 1990; 87: 4115.