

Vasculitis

Clasificación y fisiopatogenia

Mercedes L. Hassan

RESUMEN: Se definen las vasculitis como procesos inflamatorios que resultan de una interacción entre los endotelios vasculares y los leucocitos a través de la expresión de moléculas de adhesión y producción de mediadores.

Los criterios para clasificarlas pasan por: a) el tamaño del vaso afectado; b) los mecanismos que implican complejos inmunes circulantes, linfocitos helper CD4 con formación de granulomas, acción de superantígenos, fenómeno de Sanarelli Schwartzman, presencia de anticuerpos ANCA, o desconocidos; c) el predominio de mononucleares o neutrófilos; d) la existencia de repercusión sistémica o exclusivamente cutánea.

Se comentan falencias de algunas clasificaciones.

La vasculitis puede ser un epifenómeno de procesos infecciosos por gérmenes, hongos o virus, por eso su presencia no descarta etiología infecciosa, posibilidad que debe ser evaluada cuidadosamente antes de elegir la terapéutica.

La indicación del tratamiento depende de su naturaleza leve o severa, siendo en estas últimas necesario recurrir a la asociación de: pulsos de metilprednisona, ciclofosfamida, gammaglobulina endovenosa o plasmaféresis con terapéutica de mantenimiento con azatioprina y corticoides orales y/o mofetil-micofenolato para mantenimiento. En casos particulares la indicación es específica (como el uso de interferón y/o ribavirina en la vasculitis de la crioglobulinemia mixta, relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C). El bloqueo del proceso fisiopatogénico en puntos específicos es la última adquisición terapéutica.

Palabras clave: *vasculitis – vascularitis alérgica.*

SUMMARY: Vasculitis are inflammatory processes that result from the interaction between vascular endothelium and activated leukocytes mediated by the expression of adhesion molecules and cytokines which lead to vascular and tissular damage.

The criteria for classification of vasculitis include: vessels size, immunopathogenic mechanism (circulating immune complexes, T helper lymphocytes and granuloma, superantigens, ANCA antibodies, or unknown), neutrophilic or lymphocytic predominance, cutaneous or systemic involvement.

Fails of early classifications are discussed. We describe the erythema multiforme preceding vasculitis and polyneuropathy in severe systemic collagen vascular diseases, and the diagnostic algorithm proposed by H. Noussari.

Vasculitis may be an infectious process epiphenomenon of bacterial, fungal or viral diseases. Treatment depends on the nature of the vasculitis (mild or severe, cutaneous or systemic) and include pulses of methylprednisone, cyclophosphamide, EV gammaglobulin plasmapheresis, oral azathioprine, mycophenolate mofetil and monoclonal antibodies.

Key words: *vasculitis – systemic vasculitis – allergic vasculitis.*

Arch. Argent. Dermatol. 52:5-10, 2002

DEFINICION

Las *vasculitis* son procesos inflamatorios que afectan los vasos produciendo expresión de moléculas de adhesión en los endotelios vasculares y los leucocitos polimorfonucleares y mononucleares con producción local de interleuquinas y mediadores.

La vía del complemento, la cascada de la coagulación y las plaquetas pueden participar y producirse trastornos locales que favorezcan la oclusión

del vaso. Aunque la púrpura palpable es su expresión clínica más característica, ocasionalmente no está presente (como ocurre en algunas lesiones en placa o papulosas de la urticaria vasculítica).

Son numerosas las clasificaciones que intentan ordenar y explicar el vasto espectro de las vasculitis teniendo en cuenta el tamaño del vaso¹, el predominio de mononucleares o neutrófilos², los mecanismos inflamatorio o no inflamatorio y la presencia de anticuerpos (ANCA)^{3,4}, cuya significación aún no está bien definida.

En general, cuando se habla de vasculitis se hace referencia a las vasculitis alérgicas leucocitoclásti-

Jefe de la División Dermatología. Hospital José María Ramos Mejía. General Urquiza 609. (1221) Buenos Aires.

Recibido: 16-8-2001.

Aceptado para publicación: 31-1-2002.

cas, de pequeño vaso, las más comunes, cuyo mecanismo de alergia tipo III mediado por complejos inmunes es el mejor conocido, pero existen otros que pueden ser reclutados y asociarse o activarse independientemente^{2,3}.

MECANISMOS IMPLICADOS EN LAS VASCULITIS

1. *Complejos inmunes circulantes* (alergia tipo III de Gelly y Coombs, fenómeno de Arthus): afecta capilares, arteriolas y vénulas produciendo una angiitis alérgica leucocitoclástica.

2. *Inmunidad celular con producción de granulomas* por estimulación de linfocitos helper CD4.

3. *Superantígenos*: que se unen a la fracción V beta de los RCT y estimulan en forma inespecífica y masiva todas las poblaciones linfocitarias para la producción de interleuquinas. Ej.: shock tóxico y enfermedad de Kawasaki.

4. *Producción de anticuerpos ANCA (anticitoplasma del neutrófilo)*. Ej.: grupo de vasculitis ANCA positivas^{3,4} (granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica y granulomatosis alérgica de Churg-Strauss).

5. *Fenómeno de Schwartzman*² inducido experimentalmente por toxinas o inyección de filtrado de cultivos bacterianos, producen una vasculitis hemorrágica sin participación de complejos inmunes. El antígeno estimula la liberación directa de FNT e IL1 que bloquea la acción antitrombótica de la proteína C y proteína S produciendo trombosis, expresión de moléculas de adhesión y selectina E. Ej.: lepra de Lucio con fenómeno de Lucio⁶.

6. Desconocido.

CLASIFICACIONES

Fauci en 1978 y 1983¹ (Cuadro 1) clasifica las vasculitis de acuerdo al calibre del vaso. La clasificación de Fauci no puntualiza: a) que el mismo proceso mórbido puede presentar distintos grupos de vasculitis (cutánea leucocitoclástica o tipo poliarteritis superpuestas afectando al mismo tiempo vasos de distinto calibre, por ej. en LES, poliarteritis nudosa (PAN) y artritis reumatoide (AR); b) el papel de los virus (hepatitis B y C en la PAN y *crioglobulinemia mixta esencial*); c) la presencia de depósito de IgA en otros procesos además de la *púrpura de Schonlein-Henoch*; d) la inespecificidad de los granulomas con eosinófilos de la *granulomatosis alérgica de Churg-Strauss*, que pueden ser vasculares o extravasculares y pueden preceder en la piel a la afectación sistémica; e) que los procesos englobados en la miscelánea de esa clasificación pueden actualmente reubicarse (Jorizzo incluye en las de pequeños vasos la vasculitis séptica y leprosa, y reconoce también la participación de vasos grandes o medianos en LES y colagenopatías en general, además de los pequeños); f) el término "*vasculitis por*

CUADRO 1

CLASIFICACION DE FAUCI	Correlación con Chapell Hill
VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Subgrupo de vasculitis por hipersensibilidad Crioglobulinemia mixta esencial II y III Púrpura de Schonlein-Henoch Enfermedades del colágeno Urticaria vasculítica Vasculitis séptica Neoplásica	ANCA -
GRUPO DE LA PAN (Poliarteritis nudosa clásica) Granulomatosis alérgica de Churg Strauss Granulomatosis de Wegener	ANCA + P.A.M.
VASCULITIS CON GRANULOMA DE CÉLULAS GIGANTES Enfermedad de Takayasu. Arteritis de Horton Eritema elevatum et diutinum Tromboangiitis obliterante Síndrome de Behcet	ANCA -
VASCULITIS LINFOCITARIAS (PLEVA, medicamentos, virus Síndrome mucocutáneo-ganglionar (Kawasaki) Miscelánea	

hipersensibilidad" crea confusión entre un significado amplio que comprende las angiitis alérgicas leucocitoclásticas por mecanismo de complejos inmunes circulantes, del subgrupo de vasculitis por hipersensibilidad restringido a las agudas farmacodérmicas; g) la *tromboangiitis obliterante*, considerada como un grupo aparte por Fauci, sigue siendo casi un fantasma para los dermatólogos y su diagnóstico difícilmente confirmable requiere completar todo el algoritmo diagnóstico (con resultados negativos) para realizar una arteriografía que demuestre la disminución del calibre de las arterias distales⁸. Según Noussari la biopsia de lesiones necróticas distales es negativa en el 100% de los casos. El grupo se ha ampliado con la inclusión de mujeres fumadoras menores de 50 años entre las afectadas.

En 1992 la clasificación de *Chapell Hill* las separa en **ANCA positivas y negativas** (Cuadro 2). En las positivas se hallan: la llamada *poliangiitis microscópica (MAP)*, desmembrada de la PAN, caracterizada por alveolitis hemorrágica con nefritis

CUADRO 2

CLASIFICACION DE CHAPELL HILL, 1992
ANCA POSITIVAS: MAP (nefritis progresiva paucimune, alveolitis hemorrágica, ANCA +)
CHURG-STRAUSS: granuloma con E vasculares y extravasculares - granulomatosis de Wegener (ANCA c en sistémica 90%) Localizada 60%
ANCA NEGATIVAS: PAN CLASICA

paucimmune, rápido deterioro de la función renal y anticuerpos ANCA positivos; la *granulomatosis de Wegener sistémica* con compromiso renal (90% de positividad en actividad) y *localizada* (60% de positividad) y la *granulomatosis alérgica de Churg y Strauss* con granulomas con eosinófilos, vasculares y extravasculares, asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares e hipertensión arterial⁴.

Hossein Noussari⁸ propone iniciar el algoritmo diagnóstico investigando la presencia y predominio del **depósito de IgA** en la inmunofluorescencia directa como ocurre en las *vasculitis en HIV positivos*, *púrpura anafilactoide de Schonlein-Henoch* y la producción de inmunoglobulina *IgA kappa monoclonal*. Otras vasculitis pueden presentarla, asociada a la presencia de otras inmunoglobulinas⁹ (Cuadro 3).

La distinción entre vasculitis **cutáneas y sistémicas** reconoce 20% de las cutáneas con compromiso sistémico⁹. En general en ese caso la vasculitis asocia en la piel la del vaso pequeño y mediano (ejemplo PAN, LES, AR como lo señala Jorizzo)¹⁰, requieren inmunosupresores para su tratamiento pues son de intensidad severa (ver Cuadro 4) y pueden manifestarse inicialmente con lesiones de eritema polimorfo localizadas en glúteos o miembros inferiores, con necrosis de queratinocitos epidérmicos en la histopatología. Se han hallado anticuerpos antiendotelio en vasculitis sistémicas que actúan por un mecanismo de citotoxicidad y quizás puedan explicar la presencia de ese tipo de lesiones. En forma llamativa se asocian a polineuritis o mononeuritis múltiple con dolor, ardor y eritema plantar^{9 11}.

CUADRO 3	
NOUSSARI, 1999. ALGORITMO DIAGNOSTICO EN VASCULITIS	
IgA HIV positivos Kappa monoclonal tipo I Schonlein-Henoch (con púrpura)	refractarias al tratamiento
IgA negativa	
Vasculitis de vaso pequeño:	complemento, proteinograma, Ro ANCA, crioglobulinas, FR, C4
Vasculitis de vaso mediano biopsia punch:	Nódulo 100%. Úlcera 50%. Livedo 25%. Necrosis 0% Además FR, crioglobulinas, hepatitis B, ANCA
Si es negativa: biopsia de músculo o nervio safeno (PAN clásica)	
Si es negativa: arteriografía: tromboangiitis obliterante	
Importante: en todas excluir etiología infecciosa inicialmente ¹⁷ (si hay dudas recurrir al raspado para examen directo, y/o cultivo para hongos y gérmenes de las biopsias).	

CUADRO 4
TRATAMIENTO
Leves: reposo, DAPS, colchicina, antihistamínicos, corticoides orales.
Severas ¹⁸⁻²¹ : Pulsos de metilprednisona Pulsos de ciclofosfamida Azatioprina, 4-5 mg/día Ciclofosfamida, 3-4 mg/día Leflunomida, 20 mg/día Mofetil micofenolato, 3 gr/día Gammaglobulina endovenosa Plasmaféresis Asociación de plasmaféresis, pulsos y mantenimiento con corticoides orales y azatioprina y/o mofetil micofenolato Anticuerpos monoclonales contra diversas moléculas de adhesión IFN alfa y/o ribavirina en la crioglobulinemia mixta vinculada a infección por virus de la hepatitis C. Talidomida en las lesiones pseudofoliculares de la enfermedad de Behcet.

El predominio de **neutrófilos o linfocitos** distingue las vasculitis en:

- 1) linfocitarias (PLEVA, virales, medicamentosas, ¿Kawasaki?); en esta última podría estar implicado el mecanismo de superantígenos^{8 11}. Habitualmente los linfocitos son un hallazgo tardío de las vasculitis neutrofilicas
- 2) neutrofilicas.

Vasculitis por complejos inmunes versus vasculitis oclusivas². Se considera que estas últimas no son verdaderas vasculitis y no exhiben fenómenos inflamatorios. Sin embargo, pueden ocasionalmente superponerse a vasculitis sistémicas por complejos inmunes y exhibir leucocitoclasia. Entre las vasculitis oclusivas, sin proceso inflamatorio ni leucocitoclasia, se reconoce el **síndrome antifosfolípido**¹³ y la presencia de anticuerpos que producen trombosis (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, déficit congénito o adquirido de proteína C y S, anticuerpos anti anexina V¹² y otros), además de las crioglobulinemias. Belmont² describe el mecanismo de **leucotrombosis** conocido antes por **fenómeno de Sanarelli-Schwartzman**, presente en la lepra de Lucio y otros donde se producen FNA e IL 1 por estimulación directa de antígenos bacterianos.

Las crioglobulinemias pueden ser: tipo I de Brouet monoclonal, oclusivas, con trombos, no inflamatorias, como ocurre en el mieloma, macroglobulinemia de Waldenstrom o gammopatías monoclonales de origen indeterminado, habitualmente sin vasculitis, o tipo II o III oclusiva e inflamatoria en la crioglobulinemia mixta esencial (con IgM monoclonal e IgG policlonal) y los linfomas¹⁴⁻¹⁶.

PATOGENIA DE LAS VASCULITIS

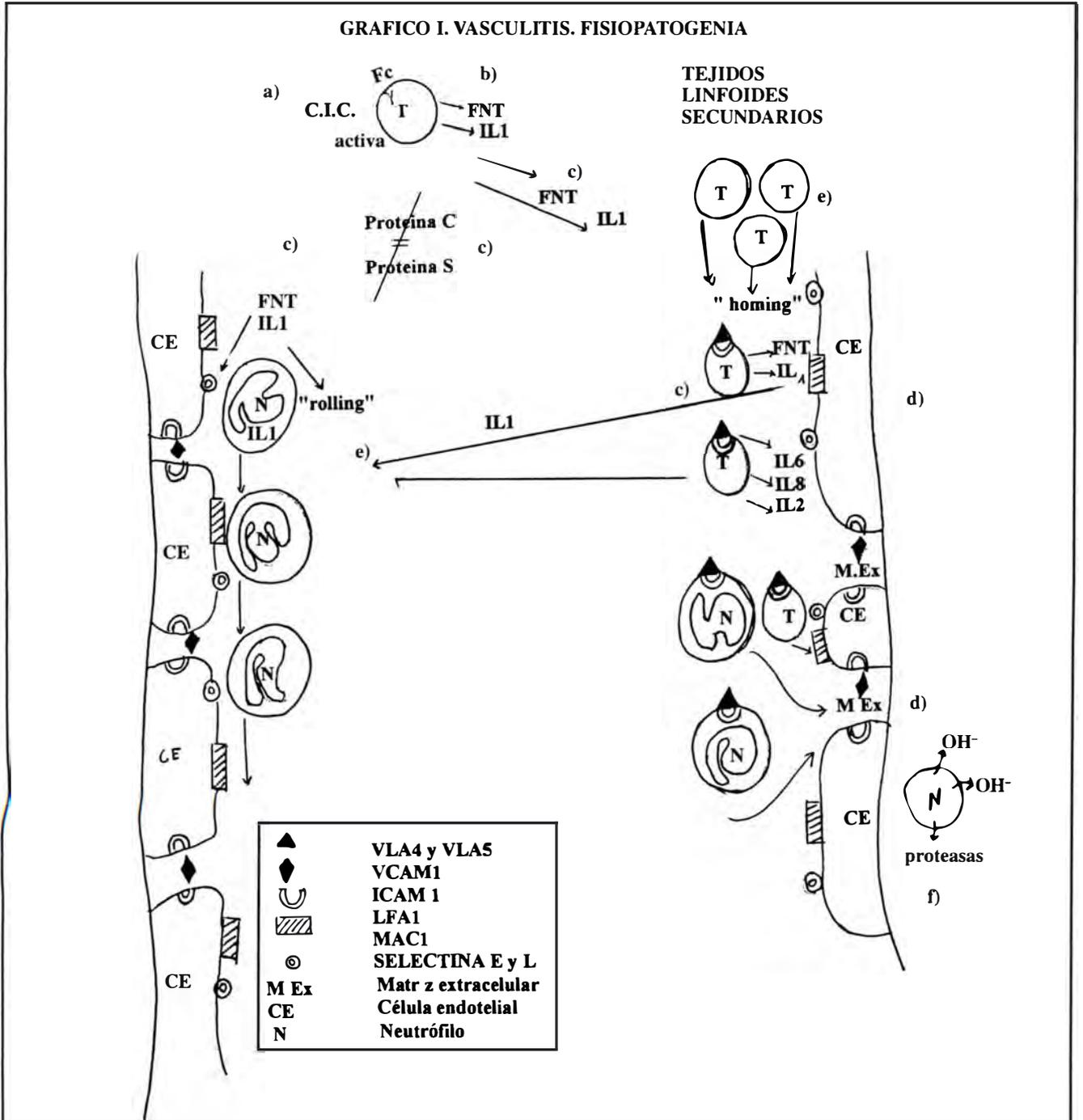
Intentamos resumir en el Gráfico 1 el mecanismo más conocido (tipo 1).

a) **los complejos inmunes circulantes** activan a través del receptor FC al monocito y neutrófilo que producen citoquinas.

b) el **FNT** e **IL1** (citoquinas) liberados por los linfocitos T activados estimulan la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos (T, N) y en-

dotelios vasculares (CE). Algunas moléculas de adhesión presentes en los linfocitos, monocitos y eosinófilos son glucoproteínas (**integrinas: VLA 4 y 5**) que provocan la acumulación en el sitio de la inflamación y adhesión a los endotelios. Su contrarreceptor son inmunoglobulinas: **VCAM1** presentes en la fibronectina de la matriz extracelular (ME) y células endoteliales, e **ICAM1** en las células endoteliales; su acción se ejerce sobre linfocitos T, NK y citotóxicos.

c) la interacción de ambas moléculas de adhe-



RESUMEN:	Se expresan en:	Acción	ligando
INTEGRINAS Glucoproteínas	1 VLA4 linfocitos, eosinófilos, monocitos VLA5 linfocitos, monocitos	Interacción Matriz extracelular	
	2 Cd11a. Cd18 (LFA-1)	Adhesión Acumulación Activación en sitio Inflamación	VCAM1
	Cd11b Cd18 (MAC1)		I CAM Neutrófilos, macrófagos, linfocitos VCAM 1 Células endoteliales, linfocitos, monocitos
* Aumento de expresión por FNT e IL1 : proteínas solubles que generan respuestas inflamatorias y regulan el funcionamiento normal del sistema inmune. Estas citoquinas producen: 1- expresión de IL6 y 8 ; 2- expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales 3- efectos procoagulantes disminuyendo la vía antitrombótica proteína C / proteína S.			
SELECTINAS H de c.	Activación de células T y neutrófilos. Sitios inflamación L selectina adhesión de leucocitos a células endoteliales "rolling" de leucocitos N a lo largo de células endoteliales "homing" de linfocitos a través de tejidos linfoides secundarios		

sión produce acumulación en el sitio de la inflamación, aumento de la adhesión de leucocitos y endotelios y activación del linfocito T que produce más liberación de citoquinas (**FNT e IL1**) y aumenta la producción de **IL 6, 8 y 2**, incrementando la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. También disminuyen la vía antitrombótica de la **proteína C / proteína S** que inhiben la trombo-modulina, resultando en un efecto procoagulante.

d) aumentan el aflujo al sitio de la inflamación de más mononucleares y la migración **transendotelial de los leucocitos**. Promueven la expresión de otras glucoproteínas (**LFA1**) en las células endoteliales, linfocitos, células NK y monocitos, y **MAC1** en la fibronectina de la matriz extracelular, incrementando aún más la migración transendotelial, adhesión de leucocitos a células endoteliales y la activación de linfocitos T NK y citotóxicos.

e) como consecuencia de esta activación se expresan **selectinas E** (moléculas de adhesión constituidas por hidratos de carbono) en las células endoteliales que estimulan el "rolling" de los neutrófilos a través de las paredes vasculares y el "homing" (aflujo de linfocitos transitando desde los tejidos linfoides secundarios hacia los sitios de la inflamación) y la **selectina L** inducida por FNT e IL1 en las células endoteliales con el mismo efecto. Esta última aumenta sus niveles séricos durante estos procesos.

f) finalmente los polimorfonucleares neutrófilos liberan sus enzimas proteolíticas y radicales libres (que producen daño oxidativo) en los tejidos y la pared vascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Fauci, A.S.; Haynes, B.F.; Katz, P.: The spectrum of vasculitis, clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. **Ann Intern Med** 1978; 89: 660-676.
2. Belmont, H.M.; Abramson, S.B., Lie, J.T.: Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. **Arthr Rheum** 1996; 39: 9-22.
3. Jenette, J.C.V.; Falk, R.J.; Andrassi, K. et al: Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. **Arthr Rheum** 1994; 37: 187-192.
4. Jenette, J.C.V.; Falk, R.J.: Clinical and pathological classifications of ANCA-associated vasculitis: what are the controversies?. 6th International ANCA Workshop. 28 de junio al 1^o de julio de 1995. París; págs. 18-21.
5. Sneller, M.C.; Fauci, A.S.: Pathogenesis of vasculitis syndromes. **Med Clin North Am** 1997; 81: 221-242.
6. Abulafia, L.A.: Reestudiando el fenómeno de Lucio. Poster en el Meeting de la American Academy of Dermatology. San Francisco; marzo del 2000.
7. Noussari, H.: Algoritmo diagnóstico en vasculitis cutánea. Conferencia dictada en Córdoba. Reunión Nacional. Octubre de 1999.
8. Sais, G.; Vidaller, A., Jugle, A.; Servitje, O.; Condom, E., Peyri, J.: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. **Arch Dermatol** 1998; 134: 309-315.
9. Ghersetich, I.; Jorizzo, J.L.; Lotti, T.: Working classification of vasculitis. **Int Angiol** 1995; 14: 101-106.
10. Hassan, M.L.; Uribe, P.; Kersberg, E.; Schroh, R.G., Slater, H.: Vasculitis reumatoide, importancia de su diagnóstico en la elección del tratamiento. **Rev Argent Dermatol** 1987; 63: 311-319.
11. Hassan, M.L.; Di Fabio, N.A.; Martínez Aquino, E.; Schroh, R.G.; Kien, M.C.; Magnin, P.H.: Vasculitis livedoide. Estudio

- clínico, histopatológico y laboratorial de 10 casos. **Rev Argent Dermatol** 1987; 68: 311-319.
12. Hassan, M.L.; Escobar, S.; MartínezAquino, E.; Schroh, R.G.: Lesiones inusuales en LES asociadas a presencia de anticoagulante lúpico. **Rev Argent Dermatol** 1988; 69: 178-184.
 13. Dispenzieri, A.; Gorevic, P.D.: Cryoglobulinemia. **Hematol Oncol Clin North Am** 1999; 13: 1315-1349.
 14. Tissot, J.D.; Pietrogrande, M.; Testoni, L.; Invernizzi, F.: Clinical implications of the types of cryoglobulines determined by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. **Haematologica** 1998; 83: 693-700.
 15. Weinberg, J.M.; Ioffreda, M.; White, S.M.; Rudolph, R.I.; Kramer, M.: Purplish papules on the legs. **Arch Dermatol** 2000; 136: 1263-1268.
 16. Leroux, M.B.: Rol de los agentes infecciosos en vasculitis. **Arch Argent Dermatol** 2000; 50: 3-8.
 17. Gross, W.L.: New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis. **Curr Opin Rheumatol** 1999; 11: 41-46.
 18. Lockwood, C.; Thiru, S.; Isaacs, J.: Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. **Lancet** 1993; 1: 1620.
 19. Mathieson, P.W.; Cobbold, S.P.; Hale, G.; Clark, M.R.; Oliveira, D.B.G.; Lockwood, C.M.; Waldmann, H.: Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis. **N Engl J Med** 1990; 323: 250-254.
 20. Rostoker, G.; Behlçiti, D.D.; Pilatte, Y.: High dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. **Ann Intern Med** 1994; 120: 476.

Dirección postal:

M.L. Hassan
Arcos 2273. 1º B
1428 Buenos Aires

FE DE ERRATAS

En el artículo "**Colagenosis perforante reactiva en el contexto de las dermatosis perforantes**", publicado en el Vol. 51 N° 6, pág 259, el nombre correcto del primer autor es **Mario A. Marini**

En el mismo número, en la **pág. 282**, la referencia correcta del trabajo citado en "**Industria Nacional**" "Eruptive lesions in a patient with bone marrow transplantation" es: **Int J Dermatol 2001; 40: 133-145.**

Presentamos nuestras disculpas a los autores de los trabajos mencionados.