

VASCULITIS PULMONARES

J. MORERA PRAT

Sección de Neumología. Ciudad Sanitaria
«Francisco Franco». Barcelona

Introducción

Con los términos de vasculitis o de angeitis necrotizante (AN) se designan a las situaciones clínico-patológicas caracterizadas por inflamación y necrosis de los vasos.

En la actualidad, tales términos, son poco estrictos, al igual que los de neumonía o hepatitis, como consecuencia del gran número de variantes que pueden incluirse en el síndrome.

De forma más o menos explícita, se excluyen las AN causadas directamente por agentes infecciosos, físicos o hemodinámicos, y aquellas en las que la lesión vasculítica no constituye su característica fundamental. Por el contrario, se emplea el máximo énfasis en reunir aquellas AN a las que se atribuye alguna forma de desorden inmunológico en su patogenia.

Existen extraordinarias y extensas revisiones puestas al día, sobre el tema —concepto, histología, clasificación, manifestaciones clínicas, características biológicas, patogenia, historia y tratamiento—, a las cuales el lector puede remitirse ¹⁻²⁰.

Las vasculitis en Neumología

La observación del primer caso de periarteritis nodosa (PAN) por Kussmaul y Maier ²¹ en 1866 constató la indemnidad de los vasos pulmonares, concepto que no fue modificado por ninguna otra experiencia ocurrida durante el siglo XIX ²².

Gruber, en 1925 ²³ mantuvo la idea de infrecuencia de la afectación pulmonar en la PAN,

que estableció que era del orden de 8 % para las ramas bronquiales, y del 3,6 % para las ramas pulmonares.

La enfermedad de Wegener (GW) fue descrita en 1936 ²⁴ como una variante de la PAN en la que la afectación pulmonar era preferente.

En 1951, Churg y Strauss ²⁵, describieron una variante anatomopatológica que incidía sólo en pacientes asmáticos, a la que denominaron granulomatosis alérgica (GA).

En 1957, Rose y Spencer ²⁶⁻²⁸, estudiaron una serie numerosa de vasculitis, clasificadas como PAN, observando que un 30 % de ellas se presentaban con síntomas y/o lesiones patológicas preferentemente respiratorios. Debido a que la historia natural de éstas parecía distinta de la de aquéllas que respetaban al pulmón, se creyó oportuno dividir a las AN en base a la presencia o no de participación respiratoria. Estos trabajos pueden haber contribuido a un cierto grado de confusión, puesto que en él se incluían como PAN, casos que correspondían a otras variantes previamente individualizadas, como la GW.

Tanto las publicaciones de Churg y Strauss, como las de Rose y Spencer tuvieron una gran penetración en la literatura, hasta el punto de conformar los conceptos nosológicos más corrientes sobre vasculitis pulmonares (VP).

A pesar del protagonismo que estas publicaciones habían atribuido al aparato respiratorio en el campo de las vasculitis, en nuestra opinión las aportaciones de la neumología, en relación a las de otras disciplinas, son menos numerosas, lo que se refleja en el poco espacio que se les dedica en los textos de patología vascular pulmonar ²⁹⁻³¹, de patología general pulmonar ³², de clínica ³³⁻³⁵ y de radiología ³⁶.

Recibido el día 21 de abril de 1981.

Si bien Catterall³⁷ había sugerido una posible disfunción pulmonar subclínica en las vasculitis cutáneas, no es hasta 1980 que se publica un trabajo extenso sobre las anomalías funcionales en una de las formas de VP³⁸.

Aunque existen un buen número de revisiones que resumen los conocimientos sobre las alteraciones inmunológicas en el aparato respiratorio³⁹⁻⁴¹ que abarcan a las VP, prácticamente no se han investigado modelos experimentales^{42,43} de vasculitis pulmonares.

Conn⁴⁴, ha intentado agrupar a las AN según su comportamiento inmunológico, sugiriendo, de forma muy discutible, unas características propias de las VP.

Liebow y cols.⁴⁵⁻⁴⁷ han profundizado sobre las variantes anatómicas de la GW, y Fauci y cols.^{48,49} han sintetizado los conocimientos actuales sobre las AN, extendiéndolos y aplicándolos al campo de las VP.

Algunas clasificaciones han intentado aportar una perspectiva neumológica a la nosología de las AN⁵⁰⁻⁵³. Alguna, como la de Lie⁵⁰ que pone de relieve uno de los defectos más comunes con que se enjuicia el tema «... no toda vasculitis en el pulmón representa enfermedad de Churg-Strauss», es sin duda renovadora. Otras, en aras de respetar el «continuo» del «espectro» de las VP y otras enfermedades relacionadas, contribuyen a mantener aspectos oscuros de la nosología de las VP. Este «continuo» quedaría ironizado en la expresión *Choffwler Train*⁵⁴ que uniría entidades como el síndrome de Loffler, la granulomatosis de Wegener, y la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss, que los neumólogos deberíamos esforzarnos en individualizar.

Las dificultades inherentes a la elaboración de una clasificación de las AN no es exclusiva de la neumología, sino también propia de todas las disciplinas, por lo que a pesar de los numerosos intentos que siguieron al de Zeek⁵⁵ —todavía vigente hoy—, ninguno de ellos es completamente satisfactorio^{1,4,8-11,13,56}. En la tabla I reproducimos una clasificación basada en Zeek.

En la presente revisión no pretendemos exponer una descripción al uso de las AN, ni por supuesto desvelar los enigmas que las envuelven todavía. Nuestro objetivo es tratar de suministrar elementos útiles al neumólogo en el diagnóstico y tipificación de los casos en que se sospecha participación pulmonar de una vasculitis. Con este fin abordaremos los siguientes puntos: 1. La relación que existe entre la PAN y el asma bronquial. 2. La cuestión de si la GA es una entidad distinta de la PAN. 3. Una clasificación con el propósito de destacar las AN que afectan con mayor preferencia al pulmón y de incluir enfermedades que *tradicionalmente* no son consideradas como vasculitis. 4. Sus manifestaciones propiamente respiratorias.

La justificación de este trabajo, no la apoyamos pues en el interés académico del tema, realmente apasionante, sino en las situaciones clínicas por las que con relativa frecuencia o somos consultados o nos vemos instados a responsabilizarnos los neumólogos.

Asma bronquial y periarteritis nodosa

A partir de 1970, en que Trepo y cols.⁵⁷ y Gocke y cols.⁵⁸ establecieron la relación entre la infección por el virus de la hepatitis B (HB_sAg) y la PAN, y de que posteriormente se haya diversamente demostrado el papel de los inmunocomplejos por HB Ag en la patogenia de la PAN⁵⁷⁻⁶⁶, puede considerarse que la periarteritis nodosa ha dejado de ser una entidad de etiología desconocida. Se ha supuesto que entre un 30 y un 50 %^{62,63}, e incluso un 100 %⁶⁶ de casos de PAN se deben a la infección por el virus de la hepatitis B. Ello ha proporcionado sentido a algunas observaciones clásicas, como las de Paul⁶⁷ que había detectado casos de PAN post-vacunación contra la fiebre amarilla, y las de Mawray y cols.⁶⁸ que sorprendentemente constataron anomalías histológicas hepáticas en el 42 % de enfermos fallecidos por PAN*.

De cada 500 infectados por HB_sAg, uno desarrolla un cuadro clínico de AN⁶⁹. Ello corrobora las previsiones fundamentadas en modelos experimentales⁷⁰ y enfermedades espontáneas en animales⁷¹ sobre el importante papel de los virus y otros microorganismos en la patogenia de las AN debido a que actúan como potentes antígenos, dotados a la vez de capacidad de autorreproducción y por lo tanto perpetúa el proceso patológico¹⁶.

También durante la década de los 70 se han podido relacionar la PAN con otitis serosa⁷², adicción a anfetamina⁷³, y se ha comprobado que la PAN infantil casi siempre se corresponde con la enfermedad de Kawasaki⁷⁴⁻⁷⁶ que es muy probable que sea causada por una Rickettsia.

Estos avances han supuesto que en la actualidad, las series de PAN, contengan un porcentaje muy bajo de casos realmente idiopáticos, es decir no relacionado con ninguna de las causas conocidas descritas^{62,77}.

En esta línea de progresos hay que colocar el trabajo de Phanuphak y cols.⁷⁷, que al estudiar seis pacientes con AN y antecedentes de asma bronquial y/o rinitis alérgica, descubrieron que todos ellos habían sido sometidos a terapéutica desensibilizante. Si bien los antígenos y las dosis empleadas no fueron idénticas, hubo una relación cronológica muy sugestiva de que fueran su causa directa o indirecta. Aunque la cantidad de

* Por este trabajo, en analogía a los de Rose y Spencer, se hubieran podido dividir las PAN en PAN con afectación hepática o sin ella.

TABLA I

Clasificación de las vasculitis (según Zeek)

| | CALIBRE DE LOS VASOS AFECTADOS | HISTOLOGIA Y ESTADIO DE LAS LESIONES | PREDILECCIONES ANATOMICAS |
|-----|--|--|--|
| PAN | Arterias musculares, venas adyacentes y raramente arteriolas | Inflamación necrotizante, coexistencia de lesiones agudas y crónicas, sin células gigantes. Aneurismas | Diseminadas salvo en pulmón; predilección en las bifurcaciones |
| GA | Arterias musculares, venas adyacentes y raramente arteriolas | Inflamación necrotizante, coexistencia de lesiones agudas y crónicas, con granulomas de células gigantes | Sobre todo en pulmón aunque pueden ser generalizadas |
| GW | Arterias, arteriolas, vénulas y algunos capilares | Inflamación necrotizante, coexistencia de lesiones agudas y crónicas, con granulomas de células gigantes | Vías respiratorias altas y bajas; glomerulitis necrotizante |
| VH | Arteriolas, vénulas y capilares | Inflamación necrotizante, todas las lesiones en estadio semejante, sin células gigantes | Diseminadas pero muy comunes en piel, serosas y glomérulos |
| ACG | Arterias grandes y arterias medianas | Inflamación sin necrosis, con histiocitos, células epitelioides y gigantes multinucleadas | Arteria temporal, ramas de la carótida, aorta, coronarias, renales, mesentéricas |

PAN: periarteritis nodosa; GA: granulomatosis alérgica; GW: granulomatosis de Wegener; VH: vasculitis por hipersensibilidad; ACG: arteritis de células gigantes.

proteínas extrañas inyectadas no había sido suficiente como la que se supone que sí puede originar depósito de inmunocomplejos en los vasos⁷⁸, los autores entre varias posibles explicaciones pudieron especular que se formarían inmunocomplejos que a su vez estimularían nuevos antígenos que actuarían de forma cruzada con antígenos endógenos, o bien tisulares o de la flora intestinal.

La posible relación entre asma bronquial y periarteritis nodosa fue insinuada por primer vez por Cohen y cols., en 1936⁷⁹ y posteriormente consolidada por Rackeman y cols.⁸⁰ y Harkavy y cols.⁸¹, entre otros.

Wilson y Alexander, revisaron 300 casos consecutivos de la literatura, y comprobaron que en el 18 % de los casos existían antecedentes de asma bronquial previa, con incidencias que oscilaban entre el 5 % y el 50 % según los autores⁸². La única diferencia constante que estos autores detectaron entre la PAN asociada a asma bronquial, y las restantes, era la eosinofilia superior a 1.500 elementos, que ocurría en el 94 % de los casos, cuando en los no asmáticos esto ocurría sólo en un 6 %. Lamentablemente no se recogía el dato de si los pacientes habían sido desensibilizados, paradójicamente había predominio de asmáticos extrínsecos.

Los trabajos de Rose y Spencer²⁶⁻²⁸ no aportaron datos más precisos en este punto.

A nosotros nos interesa destacar que, curiosamente, aun habiéndose modificado muchas de las circunstancias que han conformado la historia natural del asma bronquial, y de que haya variado la prevalencia de otras causas de PAN (por ejemplo adicción a anfetaminas) el porcentaje de pacientes con antecedentes asmáticos en

las series actuales de PAN⁷⁷ no difiere esencialmente del de las antiguas⁸², lo que podría interpretarse como que el conjunto de variaciones se habían compensado entre ellas.

Debemos interrogarnos sobre si hay otros datos que puedan ofrecer otras hipótesis que relacionen de alguna forma el asma bronquial y la periarteritis nodosa. A través de modelos experimentales se conoce que la inyección de inmunocomplejos solubles no producen daño tisular sino se origina simultáneamente un aumento de la permeabilidad vascular^{83,84}. Benveniste y cols.⁸⁵ han identificado a la IgE, como uno de los «gatillos» capaces de desencadenarlo. Los basófilos circulantes, cuanto se unen a la IgE liberan el PAF (factor activador de las plaquetas) que origina la agregación plaquetaria, y la consiguiente liberación de sustancias vasoactivas como la histamina, serotonina, SRS-A, ECF-A y kalikreína⁸⁶. En la enfermedad acelerada del suero, en el ser humano, se ha detectado una IgE específica⁸⁷ y se ha comprobado que la administración de antagonistas de la histamina y la serotonina reducen de forma significativa la incidencia de enfermedad del suero⁸⁸ que como sabemos es el primer modelo experimental de vasculitis y la primera causa identificada de lesiones semejantes a las AN, en el hombre. Tanto la IgE, como la liberación de histamina, serotonina, etc., a nivel local en los bronquios, contribuyen en la *cascada* de la patogenia del asma bronquial. Estas especulaciones, pueden considerarse excesivas, sólo por el hecho de nombrarlas. Aunque algunos trabajos tienden a atribuir papel al aumento de la IgE en las VP⁴⁴, se ha detectado sólo en la PAN infantil⁸⁹, además de la GW y la GA.

Granulomatosis alérgica

En 1951, Churg y Strauss²⁵ describieron una variante de la PAN, que se caracterizaba por presentarse en pacientes asmáticos, con eosinofilia y de granulomas extravasculares además de otras peculiaridades. Recientemente Churg y Strauss^{90,91} se han reafirmado en la individualización de la entidad. Sólo Chumbley y cols. en 1975⁹², después de una cuasi vacío de 25 años han publicado una serie suficientemente numerosa. Otras escasas publicaciones que en su mayoría son casos únicos, que prácticamente cierran la literatura al respecto⁹³⁻¹⁰¹.

¿La GA es sinónimo de PAN asociada a asma bronquial? Creemos que representan una misma entidad cuyos casos se comunican con terminología distinta, según los autores.

¿Cuáles son las características fundamentales histológicas de la GA? En la GA se han observado de forma constante granulomas extravasculares, de células epitelioides, macrófagos y células gigantes, rodeando en empalizada a focos centrales de necrosis eosinofílica, constituyendo granulomas de unas dimensiones que oscilan de 50 μ a 1 mm de diámetro²⁵. Estas lesiones se ven con menor frecuencia en situación perivasular.

¿Existen otras diferencias patológicas con la PAN clásica? Algunos autores⁵ apuntan que la GA afecta esencialmente a los vasos pequeños, lo cual sería un criterio totalmente excluyente de PAN. Ello no parece que esté de acuerdo con el trabajo original²⁵, que describe a las lesiones como «esencialmente idénticas a las producidas en la PAN», y como que originan «tumefacciones nodulares en el trayecto de las arterias».

Otras peculiaridades como el tipo de distribución por órganos, una mayor afectación de las venas, entre otras, tendrían menor importancia.

Los autores compararon su serie con 15 casos necrópsicos de PAN no asociada a asma bronquial, comprobando la ausencia de las lesiones extravasculares, por lo que su particularidad quedaba prácticamente incontestable.

¿Tiene que ser una condición *sine qua non* la evidencia de granulomas extravasculares, para incluir un AN como GA? La característica de asma bronquial previa, eosinofilia, manifestaciones sistémicas más o menos importantes, y una biopsia concluyente de AN debería ser suficiente, puesto que la visualización de granulomas, debido que se estudian biopsias pequeñas de tejido, puede faltar^{91,92} y de hecho en la serie de Chumbley constan varios casos que no cumplen este requisito.

Nuestra opinión es que la GA sería la PAN que aparecería en el curso de un asma bronquial, por una causa directa o indirectamente relacionada, tal vez por terapéutica desensibili-

zante, y que tendría como característica fundamental la presencia de granulomas extravasculares, potencialmente visibles en las biopsias de tejido. Las observaciones de Churg y Strauss añaden una mayor precisión y especificidad, a las observaciones clásicas de asma asociada a PAN.

¿Es distinta la clínica de la GA de la de la PAN clásica? Debido a lo proteiforme del cuadro clínico es difícil de enjuiciar, pero parece que cursa con manifestaciones propias del SN periférico, cutáneas, digestivas, cardíacas, al igual que las restantes.

El aparente peor pronóstico, y la constancia del hallazgo de granulomas extravasculares de la serie original²⁵ en gran parte se debe a que se seleccionó de un grupo de necropsias de pacientes asmáticos.

A grandes rasgos, la GA se presentaría en un paciente con antecedentes generalmente antiguos, de asma moderada o severa, que desarrollaría eosinofilia y síntomas y signos de sistematización, en forma de multineuritis, lesiones cutáneas (púrpura, flictenas o ulceraciones), o bien cardíacas, pudiendo derivar a veces a una catástrofe abdominal. La radiografía de tórax no siempre presenta alteraciones, y la expresión patológica más común seguramente son infiltrados periféricos, que Churg y Strauss refirieron como el patrón descrito por Hennell y Sussman¹⁰² y que se corresponde con el denominado *negativo del edema pulmonar* que se asocia con la neumonía eosinofílica crónica (NEC)^{103,104}.

La IgE en algunos casos se ha comprobado aumentada⁹² pero no tiene valor diagnóstico.

Para el diagnóstico debe practicarse biopsia de músculo, nervio y/o piel preferentemente, para investigar lesiones de AN, siendo menos probable el hallazgo de granulomas extra o perivasculares. La biopsia pulmonar no está indicada, porque tiene un riesgo superior, y no es precisamente un tejido en que las lesiones granulomatosas sean más obvias, tal como se deduce de la literatura^{53,91}.

El diagnóstico diferencial debe llevarse a cabo con las otras complicaciones del asma bronquial que cursen con eosinofilia, como la aspergilosis broncopulmonar, la granulomatosis broncocéntrica (lesiones generalmente localizadas), y con la NEC cuyas anomalías radiológicas son más generalizadas. El diagnóstico diferencial con la NEC aún es más comprometido si no se tiene presente que en esta se pueden detectar lesiones vasculíticas en la mitad de los casos¹⁰³⁻¹⁰⁵, o bien en caso de que se interpreten como signos de sistematización otras manifestaciones acompañantes como lesiones cutáneas no significativas, proteinurias inespecíficas, o hepatoesplenomegalia.

Es conveniente pensar que una lesión abscesi-



ficada es más lógico que sea una complicación infecciosa que no una GA, que no cavita. En general, el síndrome de hipereosinofilia no constituye un gran problema diagnóstico ¹⁰⁶.

Son poco explicables hasta el momento las observaciones de Kelalis y cols. ¹⁰⁷ y de otros autores, que detectaron lesiones granulomatosas extra y perivasculares en asmáticos, en ocasiones de forma inocente, y en otras motivadas por retenciones urinarias agudas, en la próstata, sin que salvo excepciones, estos casos se siguieran después de participación de otros órganos. Por ser la próstata un órgano que se estudia de forma total y minuciosa, cabría pensar que estas lesiones puedan estar presentes en otros órganos sin que se detecten, lo cual es un aspecto que debería ser objeto de mayores estudios.

Clasificación de las vasculitis pulmonares

En la tabla II exponemos la clasificación que proponemos en la presente revisión, y en las tablas III y IV, otras subdivisiones. Nuestra intención ha sido el tener presente en que casos el pulmón se afecta con mayor o menos preferencia, y el tener presente situaciones que plantean problemas de diagnóstico diferencial, y que en sentido estricto no se las puede denominar AN, porque no retienen suficientes criterios.

A continuación describimos las entidades que hemos incluido en la clasificación.

Granulomatosis de Wegener limitada al pulmón (GWLP)

La GWLP fue individualizada en 1966 por Carrington y Liebow ⁴⁶, si bien Fienberg había descrito casos parecidos ¹⁰⁸ en 1955 con el nombre de *granulomatosis patérgica*, y a su vez —ha sido cuestionada más tarde por el mismo Wegener ¹⁰⁹— en lesiones pulmonares idénticas a la forma clásica de GW, sin tendencia a la diseminación, o a lo sumo a la piel. Se han publicado más de 85 casos ^{45,110}, alguno de ellos dudosamente asociado a colitis ulcerosa ¹¹¹. Es más frecuente en la edad media de la vida, y en mujeres (8:5) que no en varones.

Se presenta como nódulo/s o/y masa/s, con preferencia bilaterales, que pueden evolucionar a la cavitación, cicatrización, y enfisema. Puede descubrirse como hallazgo casual o a causa de tos, fiebre, dolor torácico. Las complicaciones —raras— pueden ser hemóptisis masiva o insuficiencia respiratoria.

El diagnóstico se realiza por anatomía patológica, y deben descartarse otras enfermedades, sobretodo infecciosas. En una discusión reciente de un caso clínico ¹¹² se resaltaba la posibilidad de confusión con la tuberculosis, que puede originar lesiones arteríticas como clásicamente se

TABLA II

Vasculitis pulmonares y otras enfermedades relacionadas

| |
|--|
| 1. <i>Vasculitis pulmonar localizada</i> Granulomatosis de Wegener (limitada al pulmón) (GWP) |
| 2. <i>Vasculitis sistémica con afectación pulmonar constante</i> Granulomatosis de Wegener (forma clásica) (GW) Granulomatosis linfomatoidea maligna (GLM) Granulomatosis linfocítica benigna (GLB) Granulomatosis sarcoidea |
| 3. <i>Vasculitis sistémica con afectación pulmonar inconstante</i> Periarteritis nodosa (PAN) * Vasculitis por hipersensibilidad ** Enfermedad de Takayasu Enfermedad de Degos Enfermedad de Behcet Policondritis recidivante Arteritis de la temporal |
| 4. <i>Enfermedades pulmonares con vasculitis extrapulmonar</i> Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina Fibrosis quística (mucoviscidosis) Infecciones respiratorias de repetición Sarcoidosis Fibrosis pulmonar idiopática Neoplasia bronquial |
| 5. <i>Enfermedades pulmonares con «fenómenos» de vasculitis</i> Neumonía eosinófila crónica (NEC) Hipertensión arterial pulmonar idiopática Enfermedad venooclusiva Granulomatosis broncocéntrica S. de Goodpasture Sarcoidosis Alveolitis alérgica extrínseca Neumonitis por hipersensibilidad a la nitrofurantoina Neumonía intersticial crónica. |

* Subdivisión en tabla III.

** Subdivisión en tabla IV.

TABLA III

Clasificación de la periarteritis nodosa según etiología y/o enfermedad asociada

| |
|--|
| PAN sin causa diagnosticada (idiopática) |
| PAN en hepatitis B (HB _s Ag) |
| PAN en adicción a metanfetamina |
| PAN en asma bronquial y rinitis |
| PAN en otitis serosa |
| PAN en enfermedad de Kawasaki |
| PAN en artritis reumatoide |
| PAN en colitis ulcerosa |
| PAN en enteritis regional |
| PAN en mixoma auricular |
| Enfermedad de Cogan |
| PAN en leucosis por <i>Hairy Cells</i> |
| PAN cutánea limitada |
| PAN localizada (no cutánea) |

TABLA IV

Clasificación de las vasculitis de pequeños vasos (VPV)

| |
|--|
| Vasculitis sistémica de pequeños vasos * |
| PAN microscópica (glomerular) * |
| Vasculitis leucocitoclástica idiopática |
| Púrpura de Schönlein-Henoch |
| Enfermedad del suero * |
| VPV por fármacos |
| VPV por infecciones |
| VPV por artritis reumatoide * |
| VPV por lupus eritematoso diseminado * |
| VPV por esclerodermia * |
| VPV por polimiositis * |
| VPV por conectivopatía mixta * |
| VPV por S. Sjogren * |
| VPV por crioglobulinemia esencial |
| VPV por linfoma |
| VPV por neoplasia |
| VPV por hipergammaglobulinemia |
| VPV por infección por HB _s Ag |
| VPV por deficiencia de C ₂ |
| Síndrome de Sweet * |
| Eritema Elevatum Diutinum |
| Vasculitis livedoide |
| Vasculitis nodular |
| Celulitis eosinofílica * |

Se marcan con (*) las que pueden presentar participación vascular en aparato respiratorio.

conoce ¹¹³⁻¹¹⁶, y todo ello puede ampliarse a las enfermedades parasitarias ¹¹⁷, actinomicosis ¹¹⁸ y otras.

El tratamiento de los casos localizados es la exéresis y observación de la evolución que puede cursar con nuevas lesiones o aparición de síntomas de otros órganos. En las formas bilaterales deberá ensayarse la misma terapéutica que en las otras formas de GW.

Granulomatosis de Wegener

La forma que hoy denominamos como clásica de GW fue descrita por Klinge en 1931 ¹¹⁹ y posteriormente reafirmada por Wegener ²⁴. Es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por angeitis granulomatosa del aparato respiratorio, incluidas las vías respiratorias altas, por glomerulonefritis, y por sistematización de grado variable.

Es una enfermedad infrecuente, más prevalente entre los varones (3:2), con máxima incidencia alrededor de los cuarenta años, aunque se han visto en edades que oscilan desde la infancia hasta la vejez. Sus características han sido ampliamente revisadas por Fauci y cols. en varios trabajos ^{120,121}.

Su patogenia permanece ignorada, orientando algunas observaciones aisladas a diferentes desórdenes inmunológicos como la de inmunocomplejos circulantes ¹²², depósitos subepiteliales en la membrana basal del riñón ¹²³, elevación de la IgE ¹²⁴, depresión de la inmunidad celu-

lar ¹²⁵, alteración de la quimiotaxis de los leucocitos ¹²⁶, así como la existencia previa de repetidas infecciones respiratorias de las vías altas.

Sus características patológicas fueron ya completamente definidas por Godman y Churg ¹²⁷. Consiste en una angeitis necrotizante de pequeñas arteriolas y vénulas, con infiltración por células mononucleares, y formaciones de granulomas peri/y/extravasculares, con necrosis central rodeada de fibroblastos dispuestos en empalizada y algunas células multinucleadas del tipo Langhans o de cuerpo extraño. Predominan en mucosa nasal, senos, laringe, tráquea, bronquios y parénquima pulmonar, afectando también otros sistemas como el ocular ¹²³, piel ¹²⁸, sistema nervioso central y periférico ¹²⁹, y corazón. En riñón se observa una glomerulonefritis focal que posteriormente evoluciona hacia la proliferación, y hialinización difusa, con fenómenos de necrosis tanto en glomérulos como en los vasos glomerulares ¹²¹.

Se presenta básicamente con síntomas de vías altas (rinorrea purulenta, obstrucción nasal, epistaxis, destrucción de tabique con nariz en «silla de montar», otitis, sordera), de laringe y bronquios (tos, disfonía, disnea, estridor, hemóptisis) pulmonar ¹³⁰ (disnea progresiva, hemóptisis, dolor torácico), renales (proteinuria, cilindruria, hematuria, progresivo deterioro de la función renal, no siendo raros los síntomas constitucionales ¹³¹, cutáneos (nódulos, púrpura, gangrena), oftálmicos (conjuntivitis, episcleritis, proptosis), neurológicos (meningoencefalitis, multineuritis) y pericarditis, isquemia de miocardio, artritis.

Las manifestaciones radiológicas en el tórax pueden ser muy variadas ¹³²⁻¹³⁶, aunque la más constante son los nódulo/s y/o masas pulmonares, generalmente múltiples y bilaterales. Pueden cavitarse, con paredes gruesas o delgadas y simular tumores, con tamaño de hasta 10 cm de diámetro. Otras manifestaciones, únicas o acompañantes ¹³⁷⁻¹³⁹ pueden ser atelectasias, sombras neumónicas, derrames pleurales, adenomegalias mediastínicas, hemorragia pulmonar difusa ¹³⁷⁻¹³⁹. Los nódulos pueden desaparecer por sustitución de fibrosis con enfisemas cicatricial localizado. El substrato de estas lesiones con infartos que son más frecuentes por la afectación simultánea de arterias y venas, atelectasias por obstrucción bronquial granulomatosa, o inflamación vasculítica. Las tomografías de laringe, y tráquea ¹⁴ como las de bronquios en cortes centrales pueden demostrar estenosis o lesiones proliferativas. Las radiografías de senos suelen evidenciar lesiones de sinusitis crónica.

El estudio de la función pulmonar a menudo está alterado predominando la obstrucción del flujo aéreo sobre la restricción, y es un parámetro útil en el seguimiento de los pacientes ³⁸.

La broncofibroscopia demuestra lesiones en un cuarenta por ciento de casos, muchas veces multicéntricas en forma de estenosis o proliferaciones inflamatorias, y su biopsia puede ser muy orientativa.

Se ha intentado obtener datos diagnósticos a través de la citología¹⁴¹, y no existen suficientes datos sobre las características del líquido pleural, si bien lógicamente son inflamatorias.

Las masas pulmonares se ha visto que captan gammagráficamente de forma parecida a los tumores, y no se han visto aneurismas en las ramas pulmonares, mediante arteriografía (observación personal).

Ningún test es diagnóstico, pudiéndose hallar anemia normocítica, VSG elevada, leucocitosis, trombocitosis, hipergammaglobulinemia, elevaciones de la fracción IgA o/y IgE¹²⁰, inmunocomplejos circulantes, y alteración del test de la fitohemaglutinina.

El método diagnóstico más fiable lo proporciona la biopsia pulmonar por toracotomía, aún cuando por punción pueden obtenerse en ocasiones un fragmento suficiente. Cuando la clínica es muy sugestiva, pueden bastar biopsias menos comprometidas, como las de mucosa nasal, bronquio, etc. La biopsia renal es útil sobretudo para valorar el pronóstico, pero raramente proporciona elementos específicos. Es muy importante practicar exámenes bacteriológicos e histológicos de las muestras obtenidas para descartar infecciones.

Debido a lo proteiforme del cuadro clínico de la GW, se plantean situaciones de diagnóstico diferencial con gran número de procesos, dependiendo de la forma de presentación. La rino-rrea purulenta crónica, o/y la destrucción de tabique nasal con *nariz en silla de montar* no es exclusiva de la GW¹⁴². Deben tenerse presente la tuberculosis (lupus vulgar), lepra, sarcoidosis, lúes, leishmaniosis, micosis, lupus eritematoso diseminado, Behcet, Sjogren, fiebre reumática, E. de Takayasu, arteritis temporal, Schönlein Henoch, granuloma de la línea media, Crohn, inhalación crónica de vapores de cadmio, entre otras. Se ha supuesto que la mucosa nasal constituye una zona *diana* para las lesiones vasculíticas¹⁴³ que Cauna ha atribuido a las dimensiones y otras características del *fenestrado* del endotelio de la mucosa nasal.

La *Klebsiella Ocenae* es un germen que frecuentemente causa lesiones crónicas, con afectación de las estructuras óseas a nivel de senos, que puede originar neumonías, produciendo un cuadro clínico muy parecido al de la GW¹⁴⁴.

Las imágenes radiológicas pueden confundirse con infartos sépticos, metástasis de carcinomas o sarcomas, linfomas, nódulos reumatoideos, abscesos pulmonares, carcinoma bronquial, tuberculosis y sarcoidosis entre otras.

La afectación glomerular y pulmonar simultánea, incluso con hemorragia pulmonar difusa es extraordinariamente difícil de diferenciar de otras vasculitis, y del síndrome de Goodpasture.

El pronóstico hasta finales de los cincuenta¹³¹ era ominoso. El empleo de los corticosteroides, y sobre todo de los inmunosupresores^{120,121,145,146} lo ha mejorado notablemente.

Actualmente se emplea preferentemente la ciclofosfamida a dosis de 1-2 mg/kg/d, regulándola evitando leucopenias inferiores a 3.000 leucocitos. Este tratamiento debe mantenerse al menos durante doce meses después de la normalización de los síntomas. Cuando es urgente obtener una remisión en el mínimo de tiempo —por ejemplo insuficiencia renal rápidamente progresiva— puede administrarse por vía endovenosa a dosis de 4 mg/kg/d hasta obtener la remisión o presentación de efectos indeseables. Son frecuentes las complicaciones infecciosas por gérmenes oportunistas, especialmente por el *Pneumocistis Carinii*. Se acepta que la ciclofosfamida tiene ventajas sobre otros citostáticos como el clorambucil. La asociación con corticosteroides puede mejorar los casos rebeldes o citostáticos empleados como único fármaco.

La insuficiencia renal establecida puede revertir en algunos casos, pero en la mayoría deberá someterse a diálisis y a trasplante.

Los problemas creados por estenosis de vías respiratorias son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, paliativo o reparador³⁸ mediante traqueostomía, traqueoplastia, broncoplastia. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado suficientemente como para que se planteen intervenciones de cirugía estética para reparar las destrucciones y deformaciones nasales¹⁴⁷.

Granulomatosis linfomatoidea (GWL)

La GWL fue descrita en 1972 por Liebow y cols.^{47,138} como una variante de la GW. Se caracteriza por lesiones destructivas angiocéntricas por células linfocíticas y plasmáticas; éstas tienen caracteres variables de atipia, con mitosis aumentadas; las células plasmáticas, pueden parecer inmunoblastos, con núcleos vesiculares y varios nucleolos basófilos. Otras células que intervienen en la infiltración son histiocitos y otras células linforreticulares. Los granulomas tipo GW son menos abundantes que en la forma clásica, y se produce una notable proliferación fibroplástica en los tejidos. Los vasos que se afectan son tanto arteriales, como venosos, tanto de pequeño, como de mediano calibre, con tendencia a originar infartos hemorrágicos.

La afectación pulmonar es obligada, es un criterio para el diagnóstico, afectándose con menor incidencia la piel (40%), sistema nervioso central y/o periférico (50%), riñón (30%), y en

cambio la médula ósea y los ganglios suelen estar preservados ¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

Predomina en varones (2:1), entre los cuarenta y cincuenta años, aunque se han visto en la infancia y la vejez.

Su forma de presentación más frecuente son los síntomas constitucionales acompañadas de una radiografía de tórax anormal, o bien ésta como hallazgo casual. La radiografía muestra masa/s que cavitan en su tercera parte ¹⁵¹. Puede causar hemóptisis mortales. La piel se afecta en forma de placas o nódulos eritematosos, que pueden ulcerarse y que se distribuyen sobretodo en cara y codos ^{152,153} y que revisten un carácter diagnóstico. La afectación neurológica cursa con multineuritis, meningoencefalitis, infartos cerebrales, etc. La afectación bilateral en los pulmones, la cerebral, y el mayor grado de atipia en las células son datos de mal pronóstico ¹⁵¹.

Su etiología es desconocida, y se discute si representa una verdadera AN ¹⁵⁴ o una enfermedad linfoproliferativa ^{149,150}. Algunos autores ^{155,156} la sitúan en un espectro que incluye la neumonía intersticial linfoidea y el pseudolinfoma, y otros la relacionan con el granuloma de la línea media con los términos de *granulomatosis polimórfica* o *complejo granulomatoso linfomatoideo* ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Un 10 % de los casos evolucionan a linfomas, y otros se han visto asociados a un gran número de enfermedades poco frecuentes como cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica, sarcoidosis, fibrosis retroperitoneal, mielofibrosis, entre otras.

La supervivencia media de los casos vistos hasta la actualidad es de 14 meses, sin que por el momento se haya modificado con los tratamientos citostáticos y/o corticoides.

Granulomatosis linfocítica benigna (GWLB)

Fue descrita en 1977 por Saldaña y colaboradores ^{149,150} como una nueva entidad, variante de la GWL.

Histológicamente se diferencia de la GWL por la ausencia de necrosis y de atipia en los linfocitos. Suelen verse como hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos en forma de nódulos o masas. La pleura puede afectarse con una cierta frecuencia.

Algunos casos han evolucionado a la GWL, por lo que se aconseja considerar la administración de Clorambucil ^{149,150}.

Granulomatosis sarcoidea (GWS)

Fue descrita en 1973 por Liebow ⁴⁵ reuniendo 11 casos. Su etiología es desconocida, y es una variante de GW que no se acepta de forma general. Su descripción ha coincidido con publica-

ciones que han insistido sobre la afectación vascular en la sarcoidosis ¹⁶⁰⁻¹⁶², lo que ya había sido reconocida anteriormente como una manifestación más excepcional ^{163,164}.

Las características histológicas que la diferenciarían de la sarcoidosis serían la presencia de necrosis de la pared, y la preferencia angiocéntrica de las lesiones granulomatosas ^{45,165}. Debe diferenciarse además de las vasculitis pulmonares producidas por contaminación de las drogas en adictos, de la granulomatosis broncocéntrica y de las alveolitis alérgicas.

No se ha descrito un cuadro clínico, ni tan sólo radiológico, propio, lo que es un motivo más para dudar de la individualidad de la entidad. Se han descrito masas únicas, o bien lesiones micronodulares diseminadas ^{45,165}.

En un caso se ha comprobado inmunofluorescencia positiva mediante antígeno aspergilar ¹⁶⁵.

Periarteritis nodosa (PAN) *

Desde que Kussmaul y Maier describieron el primer caso de PAN, este diagnóstico se llegó a convertir en un *cajón de sastre* al que se iban añadiendo nuevas formas de AN. A principios de la década de los cincuenta, Zeek, en varios trabajos ^{55,166,167} puso orden a los conocimientos de su época, distinguiendo varios grupos, que aún en la actualidad tienen vigencia, siguiendo criterios principalmente histológicos (tipos de inflamación, vasos afectados, órganos involucrados, etc.). La periarteritis nodosa se caracteriza por afectar los vasos de mediano calibre —tipo vasos musculares—, preferentemente ramas arteriales, en todas sus capas, con distribución segmentaria (zonas sanas alternando con lesionadas), con predilección por las bifurcaciones, por necrosis y por inflamación por polinucleares y eosinófilos, simultaneando distintos estadios que van desde la inflamación aguda con apenas necrosis, hasta la producción de microaneurismas, trombosis de los vasos, y fibrosis. Otra característica es la de que usualmente es muy sistémica, es decir que afecta a muchos órganos, principalmente riñón, sistema nervioso, piel, corazón y músculo, tracto gastrointestinal, vesícula, hígado, y en menor frecuencia e intensidad a los pulmones.

En algunos casos, se limita a una región exclusivamente, como útero ¹⁶⁸, apéndice, vesícula ^{169,170}, piel y tejido subcutáneo ¹.

Muchos e importantes avances ocurridos en la década de los 70 han desplazado a la PAN desde una posición de enfermedad de etiología desconocida, a una posición en que se conocen muchas causas que fundamentan el que la PAN

* Debido a que previamente hemos expuesto la relación entre PAN, GA y asma bronquial, algunos puntos se reiteran, los menos que nos ha sido posible.

pueda subdividirse en varios subgrupos (tabla III).

Von Pirquet y Shick en 1905 observaron su parecido con la enfermedad del suero, y posteriormente Clark y Kaplan¹⁷³ y Rich¹⁷⁴ en 1937 y 1942 respectivamente pudieron comprobar casos de arteritis necrotizante por enfermedad del suero, y por sulfonamidas, y posteriormente Rich y Gregory iniciaron la carrera de *modelos experimentales*¹⁷⁴ que han proseguido a nivel de varias escuelas, principalmente las de Cochrane y Dixon y cols.¹⁷⁵, y la de Germuth y cols.¹⁷⁶ entre otras. Hoy se conoce que la lesión vascular es consecuencia del depósito de inmunocomplejos solubles, de un tamaño aproximado de 10⁶ daltons, que se producen cuando existe un ligero exceso de antígeno (Ag.) en relación al anticuerpo (Ac.), conociéndose una gran cantidad de variables, desde el tipo de antígeno, a los distintos factores de la inflamación, que modifican las formas de agresión y su distribución^{16,177}.

En el caso de la PAN secundaria a infección por el virus HB_sAg el antígeno nos es conocido con exactitud.

Debido a que las series más numerosas de PAN se recopilaron antes de la adquisición de estos conocimientos^{26,68,82,178-182}, debe recurrirse a ellas para la descripción de la PAN clásica, no omitiendo las otras series más recientes^{62,63,73,77,183}.

El comienzo de la enfermedad puede ser insidioso, o bien explosivo¹⁸⁴. Es más frecuente entre los 40-60 años, pero se presenta a cualquier edad, y es más frecuente en varones (2:1). Casi siempre están presentes los síntomas constitucionales, y la fiebre, que puede adoptar la forma de fiebre de origen desconocido. Al estar simultáneamente afectados muchos sistemas, su cuadro será extremadamente proteiforme. Lesiones cutáneas de púrpura, flictenas, úlceras, nódulos subcutáneos, livedo reticularis, hipertensión arterial, alteraciones del sedimento e insuficiencia renal, parestesias, debilidad muscular, artromialgias, dolor abdominal, diarreas, malabsorción, pericarditis, angor, son algunos de los síntomas con que cursa la PAN con mayor frecuencia. Su curso puede verse empeorado súbitamente por varias formas de catástrofes, como hemorragia digestiva, ictus, perforación de víscera hueca, infarto intestinal, infarto hepático, hematoma retroperitoneal, hematomas hepático, esplénico y renal, gangrena de extremidades, infarto agudo de miocardio, etc.

Los síntomas respiratorios no son frecuentes, se presentan en un 10-20 %^{68,185} y pueden estar originados más que por la misma lesión arterítica a nivel de pulmón, por complicaciones como infección, aspiración, tromboembolismo, insuficiencia cardíaca. Los síntomas son de tos,

disnea, dolor torácico, y hemóptisis, y cuando realmente están causados por arteritis de los vasos bronquiales o pulmonares se deben a infartos pulmonares y/o hemorragias. La radiografía de tórax presenta pocas veces cambios propios de infarto y hemorragia. Entre 41 casos de PAN, 18 tenían en algún momento alteraciones en la radiografía de tórax, pero sólo en el 10 % se podían incriminar a la AN, una vez excluidos los casos de edema pulmonar, tromboembolismo, neumonía, insuficiencia cardíaca, e insuficiencia hepática¹⁸⁵.

El tipo de evolución puede ser en forma de *explosión*, con curación sin recidivas o bien al exitus, o por lo contrario, más raramente a brotes.

Hoy por hoy no se conocen diferencias esenciales en la historia natural de la PAN dependiendo de sus causas, salvo los propios de cada una: ictericia, insuficiencia hepática en los casos de infección HB_sAg, asma o rinitis en la variante de Ga, de otitis serosa, de inyección endovenosa de anfetamina, de artritis reumatoide, etc.

La enfermedad de Kawasaki^{74-76,186}, que es la forma infantil de la PAN, seguramente está producida por una rickettsia, y su presentación es más individualizable: se inicia con una semana de fiebre, y luego aparecen exantemas acros que causan descamación como en la escarlatina, estomatitis, adenopatías cervicales de predominio unilateral, miocarditis, pericarditis, y posteriormente complicaciones en relación a aneurismas de las coronarias en forma de arritmias o infartos, que son causa de una mortalidad en un 2 %. Anatómicamente la participación de los vasos coronarios es significativamente más elevada que en otras AN, y también la pulmonar, si bien esta cursa de forma asintomática.

La PAN asociada a infección por HB_sAg presenta una nula afectación pulmonar⁵², siendo algo mayor en la producida por anfetamina y la que sigue a otitis serosa. El asma y/o rinitis alérgica precede los casos de GA, y todos ellos cursan eosinofilia. No parece que la afectación pulmonar por vasculitis directa sea especialmente superior a la de las otras PAN. La enfermedad de Cogan^{187,188} probablemente no es una AN respecto a las observadas en relación a mixoma^{189,190}, no se conoce si su patogenia es solamente embólica o bien inmunológica.

Los datos de laboratorio más reveladores pueden ser aumento de la IgE, eosinofilia, o antígeno Australia positivo según los casos.

El diagnóstico de la PAN se confirma por estudio histológico de biopsia de músculo, nervio, piel, testículo¹⁹¹, hígado, o pieza operatoria según los casos.

La arteriografía muestra aneurismas en riñón¹⁹³⁻¹⁹⁹, tronco celiaco, con un gran valor diagnóstico¹⁹²⁻¹⁹⁸. Se han visto sólo en un caso



aneurismas de las a. bronquiales, diafragmáticas e intercostales ¹⁹⁰ si bien seguramente es debido a que casi nunca se llevan a cabo. En los casos con afectación pulmonar, en el supuesto de practicarse una arteriografía abdominal diagnóstica se podría extender a las bronquiales con la finalidad de ampliar la experiencia en este aspecto.

La afectación vascular pulmonar de la PAN no se manifiesta en forma de hipertensión arterial pulmonar, aunque se han publicado algunos casos discutibles ^{199,200}.

Por ser los pulmones unos órganos extraordinariamente vascularizados —atribuyendo al depósito de inmunocomplejos el papel patogénico primordial— deben buscarse explicaciones a la rareza con que se afectan. Puede influir el que los pulmones, después del hígado, y junto con el bazo, tiene un máximo de función en la captación del sistema reticuloendotelial (*clearance*) de los inmunocomplejos ²⁰¹, y el que la circulación pulmonar es un circuito de presiones mucho más bajas que las de la circulación sistémica, lo cual también les protegería ²⁰².

Desde el punto de vista neumológico también tendría interés que en todo tipo de PAN se practicara estudios de la función pulmonar para detectar disfunciones subclínicas, debidas a la alteración vascular, o bien para que se detectara un factor de hiperreactividad bronquial que se infradiagnosticaría en los casos de PAN no clasificables. Igualmente pueden ser interesantes estudios en todos los casos de IgE, atopia, Rast específicos, etc.

Así como se han descrito una gran cantidad de complicaciones secundarias a microaneurismas, en muchos órganos, no se han descrito en patología respiratoria. También es posible que algunos casos de hemoptisis masiva, hemotórax de causa desconocida, hematomas extrapleurales, pudieran ser relacionables con PAN actual o curada.

El tratamiento más recomendable son los corticoides con dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisona, y en los casos en que no se produzca la remisión esperada combinar con citostáticos y/o antiagregantes plaquetarios ^{180,184,203-206} con lo que se consiguen remisiones completas, incluso con regresión de los microaneurismas ¹⁹⁸.

El pronóstico ha variado en relación al de hace 30 años, de forma que tanto la supervivencia superior a los 10 años, y/o curaciones, no son raras, alrededor de un cincuenta por cien. La afectación pulmonar no se considera un dato de mal pronóstico, las formas localizadas en piel se acepta comúnmente que no se extienden, y se puede afirmar que el pronóstico empeora proporcionalmente al número de sistemas afectados.

Angeitis por hipersensibilidad o de pequeños vasos (VPV)

Tal como Zeek las describió ⁵⁵, es una forma de angeitis necrotizante extraordinariamente grave, generalizada a la mayoría de los órganos, incluido los pulmones, en un único estadio de lesión, que afectaba a los pequeños vasos (arteriolas, capilares y vénulas), que ocurre preferentemente en pacientes con antecedentes de alergia y/o administración de fármacos, sobre todo sulfamidas. Los síntomas más comunes eran glomerulonefritis rápidamente progresiva, púrpura cutánea, polineuritis e infiltrados pulmonares.

En la actualidad, estas formas de VPV se ven muy raramente, probablemente debido al abandono de las sulfamidas, sueroterapias, vacunaciones, y otras terapéuticas. También es probable que formas parecidas se incluyan en el grupo de vasculitis *overlap* o *intermedias* porque afectan parcialmente a vasos de mediano calibre.

La desaparición de las formas más graves, ha permitido que emergieran otras variantes más leves de vasculitis de pequeños vasos, primordialmente limitadas a la piel, y que por otra parte son las AN con una prevalencia más alta. Se las designa con diversos epónimos como angeitis microscópica, vasculitis alérgica sistémica, angeitis leucocitoclástica, tri - tetra - penta - síndrome de Gougerot, etc., en parte dependiendo de las manifestaciones cutáneas o de los órganos afectados. El término de angeitis por hipersensibilidad ha perdido objeto debido a que la mayoría de las AN lo son también.

Como que el criterio para incluirlas en el grupo es la afectación exclusiva de los vasos pequeños, engloba a un gran número de variantes sin ninguna unidad clínica o etiológica. En este grupo por ejemplo se incluyen las que acompañan a las colagenosis.

Las formas preferentemente dermatológicas han sido extraordinariamente pormenorizadas ^{2,8,14} debido al fácil acceso para la detección, diferenciación y compresión, a la vez que ha suministrado numerosas claves de interpretación en relación a las vasculitis, aplicables a otros sistemas y/o disciplinas, entre ellas la correlación entre la semiología cutánea, eritema, púrpura, flictena, etc., y las particularidades morfológicas de localización, grado y estadio de la inflamación.

Son varias las excelentes revisiones en relación con las VPV ^{2,4,8,14,207-215} entre otras. Una de las clasificaciones más razonable es la de Soter y Austen ^{211,212}. En la tabla IV nos limitamos a enumerar una gran parte de ellas, renunciando a unirlas en relación a diversos criterios, para destacar las formas que pueden afectar al pulmón.

En la vasculitis sistémica de pequeños vasos, que es el epónimo que escogemos versus vasculitis leucocitoclástica (limitada a la piel) la afectación pulmonar es variable, en relación a la gravedad variable desde las descritas por Zeek⁵⁵, hasta otras observaciones ulteriores que seguramente también habían seleccionado una buena parte de las VPV por su severidad y oscila alrededor del 20-40%²⁰⁷⁻²⁰⁹. Sus manifestaciones serían síntomas de hemorragia pulmonar, alveolar, en forma de infiltrados y hemóptisis. La angeitis leucocitoclástica, que presentaría unas lesiones histológicas semejantes, estaría en el extremo más benigno del espectro, con localización a piel exclusivamente. Todas ellas es probable que como factores etiológicos tengan a los fármacos y a infecciones diversas. El papel del depósito de los inmunocomplejos, así como de la influencia de las sustancias vasoactivas ha sido ejemplarizada entre otros trabajos, por las elegantes demostraciones de Braverman²¹⁵.

La púrpura de Schönlein-Henoch, parecida en su expresión dermatológica a la angeitis leucocitoclástica, tiene algunas características clínicas peculiares, tendencia a la evolución a brotes, afectación cutánea, intestinal y renal, edad, entre otras, y características inmunológicas que consisten en depósito de inmunoglobulinas tipo IgA. A pesar de su tendencia a que estén afectos otros órganos además de la piel²¹⁶⁻²¹⁸, la participación respiratoria todavía no ha sido descrita.

En la enfermedad del suero^{6,172,173,219}, que en la actualidad es extraordinariamente rara, se habían descrito infiltrados pulmonares, pleuritis, y adenopatías hiliares.

En el síndrome de Sweet, que ordinariamente es una enfermedad limitada a la piel, se han descrito lesiones en laringe con problemas laríngeos, de forma totalmente rara²²⁰.

La celulitis eosinofílica²²¹ es una entidad dermatológica, con lesiones locales de vasculitis, que se ha visto asociada a asma y a rinitis, sin que se haya establecido aun su situación nosológica.

Varias de las VPV incluidas en el grupo, pueden afectar a vasos de mediano calibre²²², obstáculo que algunos autores obvian creando el grupo de las *angeitis intermedias*⁴.

También se incluyen en este grupo las vasculitis asociadas a colagenosis. Estas pueden tener características anatómicas (de localización, tipo de vasos, forma histológica, características clínicas, etc), completamente variables^{12,223}. Prácticamente todas ellas, aunque de forma muy rara pueden originar cuadros indistinguibles de la hipertensión arterial pulmonar primaria²⁹, principalmente en la esclerodermia y en la artritis reumatoide²²⁴⁻²³².

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu es una enfermedad de etiología desconocida, que afecta a los grandes vasos, principalmente supraaórticos, de etiología desconocida, con incidencia mayor en mujeres (9:1) y en jóvenes de 15 a 30 años, siendo más frecuente en algunas etnias como Japón, o descendientes de raza india, en Centroamérica²³³.

La lesión histológica está constituida por infiltración de linfocitos, células plasmáticas, y células gigantes, sobretudo a la adventicia y a la elástica de la media, de forma parcheada o difusa, creando estenosis, trombosis o aneurismas. Los troncos que se afectan principalmente son los supraaórticos (carótidas, subclavia, t. braquiocefálico) pero también puede afectar aorta abdominal y sus ramas, y a tronco de la pulmonar, y a ramas lobares e incluso segmentarias, incluso hasta en un 50%^{234,235}.

Las manifestaciones clínicas, en una primera etapa son de tipo constitucional, por lo que puede retrasarse el diagnóstico considerablemente, y posteriormente aparecen los propios de la isquemia de los territorios respectivos (trastornos visuales, ausencia de pulso, vértigo, hemiplejía, dolores abdominales, etc.). Los síntomas pulmonares pueden ser de disnea y de hemóptisis, secundarios a hipertensión pulmonar, que a pesar de la frecuencia con que se afectan las ramas pulmonares, pocas veces es tan severa para originarlos. La arteriografía pulmonar muestra lesiones difíciles de diferenciar de un tromboembolismo pulmonar. Hay que recordar que puede cursar con eritema nodoso y con adenopatías. La ausencia de pulso en una paciente con hipertensión arterial pulmonar puede interpretarse erróneamente como secundaria a bajo gasto cardíaco con la consiguiente omisión diagnóstica.

Algunos autores han detectado anticuerpos antiaorta²³⁶.

Parece que un diagnóstico precoz puede contribuir a una detección de su evolución, mediante empleo de corticoides, por lo que a pesar de su rareza, debe tenerse presente con el fin de aumentar el índice de sospecha²³⁷.

Papulosis atrófica maligna (enfermedad de Degos)

Es una enfermedad extraordinariamente rara, de la que se han descrito menos de cien casos, clasificable como vasculitis de forma discutible, cuya lesión histológica consiste en inflamación por linfocitos, sobretudo de la íntima de los vasos de pequeño y mediano calibre, casi siempre sin necrosis fibrinoide, preferentemente en vasos cutáneos e intestinales.

Se presenta en forma de brotes de lesiones cu-

táneas ²³⁸ papulosas, de 3-10 mm, que posteriormente se atrofian en forma de *trébol*, con un color aporcelanado, bastante característico. La evolución puede estar localizada durante años a piel, o bien rápidamente afecta a otros sistemas principalmente intestino ²³⁹, y a veces acompañada de síntomas neurológicos parecidos y los de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob ²⁴⁰.

Hasta recientemente ²⁴¹ no se ha reconocido que con frecuencia se presentan manifestaciones respiratorias y cardíacas, en forma de pleuritis, pericarditis, e infartos pulmonares. Puede confundirse por el conjunto de manifestaciones, con otras AN.

Su etiología es desconocida, y se ha supuesto que puede estar producida por virus ²⁴².

Síndrome de Behçet

Es una enfermedad crónica, de etiología desconocida, que cursa con una tríada clásica de aftas, úlceras genitales, e iridociclitis, con tendencia a la recurrencia ^{243,244}.

Se caracteriza por lesiones de vasculitis en forma de infiltrados perivasculares de células linfomonocleares con proliferación del endotelio, afectando principalmente pequeños vasos ²⁴, pero afectando también a grandes vasos (aorta) los venosos inclusive (ambas cavas).

Evoluciona a brotes con la característica tríada, pudiendo cursar también con artritis, meningoencefalitis, flebotrombosis de localizaciones extrañas (senos craneales, venas pulmonares, etc.), con tromboembolismo como complicación intercurrente. Puede originar trombosis de cava superior, infartos pulmonares, hemorragias pulmonares, y hemoptisis, que incluso han sido mortales en ocasiones ²⁴⁶.

Puede confundirse con otras vasculitis. Aunque existen innumerables estudios inmunológicos ^{244,247} no se conoce su etiología. Los coroides pueden interrumpir su evolución, y también se han empleado heparina, fibrinolíticos y levamisol.

Policondritis recidivante

Es una rara enfermedad caracterizada por lesiones inflamatorias, potencialmente destructivas, que afectan las estructuras cartilaginosas, al sistema cardiovascular, y a algunos órganos como oído y vista. Puede existir lesiones inflamatorias de los vasos sobre todo de los de gran calibre.

Las manifestaciones clínicas son ²⁴⁸ de inflamación auricular, poliartitis, condritis external, aortitis, insuficiencia aórtica, síntomas auditivo-vestibulares, inflamación de las capas del ojo. Puede producir una deformación característica de la oreja, así como de la nariz, en forma de

silla de montar. Debe diferenciarse de la granulomatosis de Wegener.

Las manifestaciones respiratorias pueden ser de tos, disnea, dolor torácico, pudiendo producir lesiones estenóticas de tráquea y/o bronquios, y también de *volet* costal ²⁴⁹.

Es frecuente que exista obstrucción al flujo aéreo. Pueden verse atelectasias, y también zonas aneurismáticas de aorta ²⁵⁰.

Arteritis temporal (arteritis de células gigantes)

Es una vasculitis granulomatosa por células gigantes, que afecta vasos de mediano y gran calibre —ramas principalmente de la carótida—. Sus características clínicas ligadas a la polimialgia reumática, cefalea, afectación de vasos retinianos, etc, es muy conocida ^{252,253}.

Se ha considerado una característica de la enfermedad, el que los vasos renales y pulmonares estén indemnes ^{254,255}, pero existen observaciones aisladas con afectación de estos dos territorios ²⁵⁶⁻²⁵⁹.

Enfermedades pulmonares con vasculitis extrapulmonar

En algunas enfermedades pulmonares, no necesariamente relacionadas con desórdenes de tipo inmunológico, se presentan *asociados* fenómenos de vasculitis extrapulmonar, la mayoría de las veces cutáneas, que pueden constituir un factor de desorientación diagnóstica.

Un buen ejemplo lo puede constituir la enfermedad respiratoria —enfisema pulmonar— debida a *déficit de alfa-1-antitripsina*. Se han observado algunos casos de asociación con vasculitis, preferentemente cutánea ^{260,261}. No se conoce su patogenia, pero en base a alguna observación ²⁶² se ha especulado sobre que la proteína anómala, la fracción Z se constituya en antígeno capaz de desarrollar enfermedad por inmunocomplejos.

En pacientes con *mucoviscidosis* también se han observado vasculitis cutáneas ²⁶³, que pueden ser debidas a inmunocomplejos causados por infección crónica y mantenida ²⁶⁴, como se ha visto también en otras *infecciones repetidas de vías respiratorias* ²⁶⁵.

La *sarcoidosis*, en la cual se producen, seguramente de forma colateral inmunocomplejos circulantes ²⁶⁶ pueden cursar con vasculitis leucocitoclástica ²⁶⁷.

En la fibrosis *pulmonar idiopática*, no asociada a ningún tipo de colagenosis, se han observado fenómenos de vasculitis digital, con isquemia, Raynaud, o/y necrosis ²⁶⁸. En las *silicosis*, se asocia a veces la forma de CRST de la esclerodermia, a veces con fenómeno de Raynaud como única manifestación ²⁶⁹.

En la *neoplasia bronquial*²⁷⁰, como en todo tipo de neoplasia se pueden presentar vasculitis por inmunocomplejos que se creía que están formados por proteínas tumorales que actuarían como antígenos.

Conviene no exagerar la importancia de estas asociaciones del grupo, puesto que se basa sobretodo en observaciones aisladas, pero también tiene interés tenerlas presentes porque en nuestra experiencia cuando se ven, inducen fácilmente al sobrediagnóstico de vasculitis pulmonares, omitiéndose el diagnóstico de la enfermedad respiratoria básica.

Enfermedades pulmonares con fenómenos de vasculitis

En este grupo incluimos a entidades poco relacionadas entre ellas, neumológicas esencialmente, cuya expresión anatomopatológica reúne alguno de los criterios histológicos de vasculitis —o inflamación o necrosis— y que por lo tanto, si el clínico no aporta suficientes datos al patólogo, o los aporta determinadamente orientados, pueden ser clasificadas como VP. En algunos casos, como la granulomatosis broncocéntrica fueron incluidas en otro momento como *verdaderas* vasculitis, y en otros casos, no se incluyen dentro del grupo por motivos casi de *tradición*, como por ejemplo el síndrome de Goodpasture, que presenta muchos hechos en común con la VP.

La NEC¹⁰²⁻¹⁰⁴ es un complejo clínico-radiológico, que en un 30 % incide en asmáticos, y en un 70 % con eosinofilia. En un 50 % presentan lesiones inflamatorias perivasculares, sobretodo de venulitis, muy raramente con necrosis. La coincidencia de todos estos hechos, la convierte en una enfermedad especialmente difícil de diferenciar de la GA. En la NEC no existen otros síntomas de generalización que los constitucionales y una posible hepatoesplenomegalia con ligera elevación de enzimas. La IgE suele estar elevada. En la actualidad estos pacientes no requieren biopsia pulmonar, que antiguamente se realizaba para descartar o confirmar la GA. Su pronóstico es totalmente benigno, mejora espectacularmente con dosis incluso no elevadas de corticoides, y aunque tienen tendencia a la recidiva, no precisan períodos demasiado prolongados de tratamiento. No hay duda que durante un cierto tiempo estas entidades se confundieron, y aún algunos autores aceptan el posible paso de NEC a vasculitis.

La *hipertensión arterial pulmonar primaria*²⁹, presenta necrosis de la pared de los vasos, pero no lesiones inflamatorias. En cierto sentido es la réplica de las lesiones pseudo-vasculíticas que se producen en la hipertensión arterial (sistémica) maligna, y en los vasos abdominales des-

pues de la *liberación* quirúrgica de una coartación aórtica. Su etiología es desconocida. Además de las lesiones histológicas, dos circunstancias la acercan más a las vasculitis: una, que se asocian con frecuencia a fenómeno de Raynaud, y otra que es que la mayoría de las colagenosis pueden cursar con manifestaciones muy parecidas.

La enfermedad *venooclusiva pulmonar*, es una situación extraordinariamente rara, que seguramente se debe a diversas causas²⁷², alguna de ellas quizá de naturaleza inmunológica^{272,273}. Sus manifestaciones son de hipertensión pulmonar, junto a edema y hemorragia pulmonar.

La *granulomatosis broncocéntrica* fue descrita inicialmente⁴⁵ como una variante de GW, y sólo dos años más tarde, el mismo grupo de trabajo pudo atribuir la mitad de los casos a patología aspergilar asociada a asma bronquial²⁷⁴. Su patogenia en la actualidad no se conoce si es por lesión directa del hongo, o está mediada por una reacción inmunológica. Las lesiones arteríticas granulomatosas eran extravasculares, pero tienden a englobarlos y a afectarlos. Es un ejemplo de cómo los avances en la interpretación de una enfermedad producen el desplazamiento de su catalogación nosológica, en este caso con solo dos años de diferencia entre su descripción y su modificación. Se confunde con las restantes formas de GW.

El *síndrome de Goodpasture*, es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza por insuficiencia renal progresiva, hemóptisis, y hemorragia pulmonar. En su patogenia interviene la lesión de la pared alveolar, incluida la del capilar alveolar. Su rasgo diagnóstico más firme lo proporciona la positividad de los anticuerpos antimembrana basal glomerular^{275,276} y/o inmunofluorescencia positiva, lineal en el membrana basal, y en la pared del alveolo. Las restantes alteraciones histológicas son menos específicas. Se han publicado muchos casos de S. de Goodpasture que no cumplían estos requisitos, y que seguramente estaban producidos por otras enfermedades como el GW, la esclerodermia, el lupus sistémico^{277,279}, que se manifestaban como síndrome neuromorrenal. Su diagnóstico no tiene tan sólo un interés académico, sino también terapéutico, porque el tratamiento de elección del síndrome de Goodpasture es la plasmaféresis²⁸⁰.

Las lesiones *pseudovasculíticas* que puede originar la *sarcoidosis*, ya se han comentado. La enfermedad vascular granulomatosa producida por la contaminación de la heorina o la metadona, por talco sobre todo que se inyectan los pacientes drogadictos, en la actualidad no plantea demasiados problemas diagnósticos, gracias a los antecedentes y al hallazgo de partículas birefringentes²⁸¹.

La *alveolitis alérgica extrínseca*, está muy alejada de las AN, tanto clínica, como conceptualmente, pero en los primeros días de la enfermedad se han descrito lesiones de vasculitis²⁸², tal como se acompañan las otras lesiones que son expresión de fenómeno de Arthus. A pesar de que no se puede contemplar como una AN, su interés de agruparla en este apartado es de que en un ejemplo de lesión pulmonar producida por inhalación de antígeno, combinándose localmente con anticuerpos circulantes.

En las reacciones por hipersensibilidad a la nitafurantoína también se han descrito fenómenos de *vasculitis*²⁸³.

En las *neumonías intersticiales*, sobre todo en sus fases iniciales es posible que tengan un origen vasculítico por inmunocomplejos, como lo sugerirían algunos hechos²⁸⁴⁻²⁸⁶.

BIBLIOGRAFIA

- CHRISTIAN, C. L. y SERGENT, J. S.: Vasculitis syndromes: clinical and experimental models. *Am. J. Med.*, 61: 385, 1976.
- WOLFF, K. y WINKELMANN, R. K.: Vasculitis. Ed. Lloyd-luke. London, 1980.
- ALARCON SEGOVIA, D.: The necrotizing vasculitis. Ed. por Alarcon Segovia. Saunders. London, 1980.
- FAUCI, A. S., HAYNES, B. F. y KATZ, P.: The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.*, 89: 660, 1978.
- HUNDER, G. G. y CONN, D. L.: Necrotizing Vasculitis en Textbook of Rheumatology. Ed. Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S., Sledge, C. B., pags. 1.175-1.188. Saunders Co. Philadelphia, 1981.
- FAUCI, A. S.: Vasculitis en Clinical Immunology. Ed. Parker, Ch. W., pags. 473-519. Saunders Co. Philadelphia, 1980.
- WINKELMANN, R. K.: Pathology of Vasculitis en Vasculitis. Ed. Wolff, K., Winkelmann, R. K. Lloyd, pags. 31-48. London, 1980.
- ACKERMAN, A. B.: Vasculitis en Histologic diagnosis of inflamatory skin disease, pags. 333-383. Lea-Febiger, 1978.
- ALARCON-SEGOVIA, D.: The necrotizing Vasculitides. A new pathogenic classification. *Med. Clin. North Am.*, 61, 240, 1977.
- ZVAIFLER, N. J.: Vasculitides: Classification and pathogenesis. *Aust. N.Z.J. med.* (Suppl. 1.) 8: 134, 1978.
- PARONETTO, F.: Systemic nonsuppurative necrotizing angiitis en Textbook of Immunopathology Ed. Miescher, P. A., Muller, H. J., pags. 1.013-1.024. Grune-Stratton. New York, 1976.
- HUGHES, G. R. V.: Connective tissue diseases. Ed. Blackwell. Oxford, 1977.
- WINKELMANN, R. K.: Classification of vasculitis en Vasculitis. Ed. Wolff, K., Winkelmann, R. K., pags. 1-24. Lloyd-Luke. London, 1980.
- RYAN, T. J.: Microvascular injury. Saunders Co. London, 1976.
- COCHRANE, CH. G. y DIXON, F.: Immune complex injury en Immunological diseases. Ed. Samter, M. 3.ª edición, pags. 210-229. Little-Brown, 1978.
- KOHLER, P. F.: Immune complexes and allergic disease en Allergy. Principles and Practice. Ed. Middleton, E., Reed, Ch., Ellis, E. F., pags. 155-176. Mosby Co. St. Louis, 1978.
- LAWLEY, TH. J. y FRANK, M. M.: Immune complexes and immune diseases en Clinical Immunology. Ed. Parker, Ch., pags. 143-172. Saunders Co. Philadelphia, 1980.
- GOCKE, D. J. y HEALEY, L. A.: Polyarteritis and other primary vasculitides en Immunological diseases. Ed. Samter, M. 3.ª Edición, pags. 993-1.001. Little-Brown. Co., 1978.
- WASKMAN, B. H.: Cellular Hypersensitivity and Immunity: Inflammation and cytotoxicity en Clinical Immunology. Ed. Parker, Ch., pags. 173-218. Saunders Co, 1980. Philadelphia.
- FAUCI, A. S., KATZ, P., HAYNES, B. F. y WOLFF, J. M.: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N. Eng. J. Med.*, 301: 235, 1979.
- KUSSMAUL, A. y MAIER, R.: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienkrankung (periarteritis nodosa) die mit Morbus Briightii und rapid forschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1: 484, 1866.
- RYAN, T. J.: Nineteenth Century Observations en Microvascular injury. Saunders. Co. London, 1976.
- GRUBER, G. B.: Zur Frage der Periarteritis nodosa. *Virchows Arch. Path. Anat.*, 258: 441, 1925.
- WEGENER, F.: Ueber generalisierte septische Gefasserkrankungen. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 29: 202, 1936.
- CHURG, J. y STRAUSS, L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.*, 27: 227, 1951.
- ROSE, G. A. y SPENCER, H.: Polyarteritis nodosa. *Q. J. Med.*, 26: 43, 1957.
- ROSE, G. A.: Clinical features of polyarteritis nodosa with lung involvement. *Br. J. Tub. Dis. Chest*, 51: 113, 1957.
- SPENCER, H.: Pulmonary lesions in polyarteritis nodosa. *Br. J. Tub. Dis. Chest.*, 51: 123, 1957.
- WAGENVOORT, C. A., WAGENVOORT, N.: Pathology of Pulmonary Hypertension. New York, Wiley, 1977.
- HARRIS, P. y HEATH, D.: The human pulmonary circulation. Ed. Churchill-Livingstone. Edinburgo, 1977.
- MOSEK, K. M.: Pulmonary vascular diseases. Marcel Dekker Inc. New York, 1979.
- SPENCER, H.: Pathology of the lung. Pergamon Press. Oxford. 3.ª Edición, 1977.
- FIHMAN, A. P.: Pulmonary diseases and disorders, pags. 918-919. McGraw-Hill. New York, 1980.
- BADER, R. A. y BADER, M. E.: Thoracic manifestations of collagen diseases. Ed. Baum, G. L. 2.ª Edición, pags. 467-472. Little-Brown Co., 1974.
- RUBIN, E. H. y SIEGELMAN, S. S.: The lungs in systemic diseases, pags. 69-73. Ch. C. Thomas Pub, Springfield Illinois, 1969.
- FRASER, R. G. y PARE, J. A. P.: Diagnosis of diseases of the chest, pags. 910-920. 2.ª Edición Saunders Co. Philadelphia, 1978.
- CATTERALL, M.: Lung function in patients with cutaneous vasculitis. XIII congressus Internationalis dermatologiae. Excerpta Medica. Amsterdam, pp. 1.215.
- ROSENBERG, D. M., WEINBERGER, S. E., FULLMER, J. D., FLYE, M. W., FAUCI, A. S. y CRYSTAL, R. G.: Correlaciones funcionales de la afección pulmonar en la granulomatosis de Wegener: empleo de las pruebas funcionales para establecer el estadio y para el seguimiento. (Versión en esp.). *Am. J. Med.*, 69: 387, 1980.
- McCOMBS, R. P.: Diseases due to immunologic reactions in the lungs. *N. Eng. J. Med.*, 286: 1.186, 1972.
- SCHATZ, M., PATTERSON, R. y FINK, J.: Immunologic lung disease. *New Engl. J. Med.*, 300: 1.310, 1979.
- JOHNSON, K. J., CHAPMAN, W. E. y WARD, P. A.: Immunopathology of the lung. *Am. J. Pathol.*, 95: 795, 1979.
- ANURAS, J., CHENG, F. y RICHESON, H. B.: Experimental leukocyte-induced pulmonary vasculitis with inquiry into mechanism. *Chest*, 71: 383, 1977.

43. SCHERZER, S. y WARD, P. A.: Lung and dermal vascular injury produced by performed immune complexes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117: 551, 1978.
44. CONN, D. L. McDUFIE, F. C., HOLLEY, K. E. y SCHROETER, A. L.: Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, 51: 511, 1976.
45. LIEBOW, A. A.: Pulmonary Angiitis and granulomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 108: 1, 1973.
46. CARRINGTON, C. B. y LIEBOW, A. A.: Limited forms of angiitis and granulomatosis. *Am. J. Med.*, 41: 497, 1966.
47. LIEBOW, A. A., CARRINGTON, C. B. y FRIEDMAN, P. J.: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum. Pathol.*, 3: 457, 1972.
48. FAUCI, A. S.: Pulmonary Vasculitis en Immunologic and Infectious reactions in the lung, pags. 243-259. Ed. Kirkpatrick, Ch. H., Reynolds, H. Y. Edit. Marcel Dekker, Inc. New York, 1976.
49. HUNNINGHAKE, G. W. y FAUCI, A. S.: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: 471, 1979.
50. LIE, J. T.: Nosology of Pulmonary Vasculitides. *Mayo Clin. Proc.*, 52: 520, 1977.
51. DeREMEE, R. A., WEILAND, L. H. y McDONALD, T. J.: Respiratory vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, 55: 492, 1980.
52. TURNER-WARWICK, M.: Connective tissue disorders of the lung with or without necrotizing angiitis en Immunology of the Lungs, pags. 249-289. Edward Arnold. Londres, 1978.
53. MORERA, J.: Vasculitis Pulmonares. *Medicine (Barcelona)*, 2.6390, 1980.
54. BURTON, J. L. y BURTON, P. A.: Pulmonary eosinophilia associated with vasculitis and extravascular granulomata. *Br. J. Derm.*, 87: 412, 1972.
55. ZEEK, P. M.: Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N. Engl. J. Med.*, 248: 764, 1953.
56. ALARCON-SEGOVIA, D. y BROWN, A. L.: Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides and analytic approach to confused subject with critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin. Proc.*, 39: 25, 1964.
57. TREPO, C. y THIVOLET, J.: Antigène Australia, hépatite à virus et périartérite nouvelle. *Presse Méd.*, 78: 1.575, 1970.
58. GOCKE, D. J., HSU, K., MORGAN, M. M., BOMBARDIERI, S., LOCKSHIN, M. y CHRISTIAN, C. L.: Association between polyarteritis associated with Australia-Antigen positive hepatitis. *Lancet*, 2: 1.149, 1970.
59. PRINCE, A. M. y TREPO, C.: Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. *Lancet*, 1: 1.309, 1971.
60. BAKER, A. L., KAPLAN, M. M., BENZ, B. C., SIDEL, J. S. y WOLFE, H. J.: Polyarteritis associated with Australia Antigen positive hepatitis. *Gastroenterology*, 62: 105, 1972.
61. HEATHCOTE, E. J. L., DUDLEY, F. J. y SHERLOCK, S.: The association of polyarteritis and Australia antigen. *Digestion*, 6: 280, 1972.
62. SERGENT, J. S., LOCKSHIN, M. D., CHRISTIAN, C. L. y GOCKE, D. J.: Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long term observations in nine patients. *Medicine (Baltimore)*, 55: 1, 1976.
63. DUFFY, J., LIDSKY, M. D., SHARP, J. T., DAVIS, J. S., PERSON, D. A., HOLLINGER, F. B. y MIN, K. W.: Polyarthritides, polyarteritis and Hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*, 55: 19, 1976.
64. TREPO, C. G., ZUCKERMAN, A. J., BIRD, R. C. y PRINCE, A. M.: The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in periarteritis nodosa. *J. Clin. Pathol.*, 27: 863, 1974.
65. FYE, K. H., BECKER, M. J., TEOFILOPOULOS, A. N., MOUTSOPOULOS, H., FELDMAN, J. L. y TALAL, N.: Immune complexes in hepatitis B antigen associated periarteritis nodosa: detection by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and the Raji-Cell assay. *Am. J. Med.*, 62: 783, 1977.
66. MICHALAK, T.: Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.*, 90: 619, 1978.
67. PAULL, R.: Periarteritis nodosa (panarteritis nodosa) with report of proven four cases. *Arch. Pathol. Calif. Med.*, 67: 309, 1947.
68. MAWREY, F. H. y LUNDBERG, E. A.: The clinical manifestations of essential polyangiitis (periarteritis nodosa), with emphasis on the hepatic manifestations. *Ann. Int. Med.*, 40: 1.145, 1954.
69. REDEKER, A. G.: Viral hepatitis: Clinical aspects. *Am. J. Med. Sci.*, 270: 9, 1975.
70. THOMAS, L., DAVIDSON, M. y McCLUSKEY, R. T.: Studies of PPLO infection. I. Production of cerebral polyarteritis by *Mycoplasma gallisepticum* in turkeys: the neurotoxic property of the *Mycoplasma*. *J. Exp. Med.*, 123: 897, 1966.
71. OLDSTONE, M. B. A., DIXON, F. J., MITCHELL, G. F. y McDEWITT, H. O.: Histocompatibility-linked genetic control of disease susceptibility. Murine lymphocitic choriomeningitis virus infection. *J. Exp. Med.*, 137: 1.201, 1973.
72. SERGENT, J. S. y CHRISTIAN, C. L.: Necrotizing vasculitis after acute serous otitis media. *Ann. Int. Med.*, 81: 195, 1974.
73. CITRON, B. P., HALPERN, M., McCARRON, M., LUNDBERG, G., McCORMICK, R., PINCUS, I. J., TATTER, D. y HAVERBACK, B. J.: Necrotizing angiitis associated with drug abuse. *N. Engl. J. Med.*, 283: 1.003, 1970.
74. TANAKA, N., SEKIMOTO, K. y NAOE, S.: Kawasaki's disease. Relationship with infantile periarteritis nodosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100: 81, 1976.
75. LANDING, B. H. y LARSON, E. J.: Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics*, 59: 651, 1977.
76. HAMASHIMA, Y.: Kawasaki's disease en The necrotizing vasculitis. Ed. Alarcón-Segovia, D., pags. 319-338. Saunders. Philadelphia, 1970.
77. PHANUPHAK, P. y KOHLER, P. F.: Comienzo de la poliarteritis nodosa durante el tratamiento de hiposensibilización alérgica. (Versión Esp.). *Am. J. Med.*, 68: 479, 1980.
78. KOHLER, P. F.: Circulating immune complexes and the practicing allergist. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 63: 297, 1979.
79. COHEN, M. B., KLINE, B. S. y YOUNG, A. M.: The clinical diagnosis of periarteritis nodosa. *JAMA*, 107: 1.555, 1936.
80. RACKEMAN, F. M. y GREENE, J. E.: Periarteritis nodosa and asthma. *Tr. A. Am. Physicians*, 54: 112, 1939.
81. HARKAVY, J.: Vascular Allergy. *Arch. Intern. Med.*, 67: 709, 1941.
82. WILSON, K. S. y ALEXANDER, H. L.: The relations of periarteritis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitivity. *J. Lab. Clin. Med.*, 30: 195, 1945.
83. COCHRANE, C. G. y KOFFLER, D.: Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.*, 16: 185, 1973.
84. KNIKER, W. T. y COCHRANE, C. G.: The localization of circulating immune complexes in experimental serum sickness. *J. Exp. Med.*, 127: 119, 1968.
85. BENVENISTE, J., HENSON, P. M. y COCHRANE, C. G.: Leukocyte-dependent histamine release from rabbits platelets: the role of IgE, basophiles, and a platelet activating factor. *J. Exp. Med.*, 136: 1.356, 1972.
86. HENSEN, P. M. y COCHRANE, C. G.: Immune complex disease in rabbits. The role of the complement

and of a leukocyte-dependent release of vasoactive amines from platelets. *J. Exp. Med.*, 136: 1.392, 1972.

87. ARBESMAN, C. E. y REISMAN, R. E.: Serum sickness and human anaphylaxis. En *Immunological diseases*, Ed. Samter, M. 2.^a Edición. Little-Brown Boston, 1971.

89. KROUS, H. F., CLAUSEN, C. R. y RAY, G.: Elevated immunoglobulin E in infantile polyarteritis nodosa. *Pediatrics*, 84: 841, 1974.

90. CHURG, J., STRAUSS, L., GLABMAN, S.: Necrotizing angitis en Nephrology. Ed. Hamburger, J., Crosnier, J., Grunfeld, J. P., págs. 621-629. Edic.: Wiley-Flammarion. New York, 1979.

91. CHURG, J. y STRAUSS, L.: (Letter). *New Eng. J. Med.*, 304: 611, 1981.

92. CHUMBLEY, L. C., HARRISON, E. G. y DeREMEE, R. A.: Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin. Proc.*, 52: 477, 1977.

93. ABUL-HAJ, S. K. y FLANAGAN, P.: Asthma associated with disseminated necrotizing granulomatous vasculitis, the Churg-Strauss syndrome: report of a case. *Med. Ann. D. C.*, 30: 676, 1961.

94. SOKOLOV, R. A., RACHMANINOFF, N. y KAINE, H. D.: Allergic granulomatosis. *Am. J. Med.*, 32: 131, 1962.

95. VARRIALE, P., MINOGUE, W. F. y ALFENITO, J. C.: Allergic granulomatosis. *Arch. Int. Med.*, 113: 235, 1964.

96. KINSELLA, D. L. y SIMPSON, H. N.: Löffler's pneumonia terminating in fatal periarteritis nodosa. *JAMA*, 202: 101, 1967.

97. MEDREA, B., PAPILLAN, V. V. y BICA-MARIN, M.: Angéite granulomateuse «allergique». *Sem. Hop.*, 45: 2.177, 1969.

98. DICKEN, CH. H., WINCKELMANN, R. K.: The Churg-Strauss granuloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 102: 576, 1978.

99. DIAZ, A. J., BARAT, A. y OLIVA, H.: Angéitis granulomatosas en angéitis necrotizantes, págs. 67-82. Ed. Salvat. Barcelona, 1980.

100. COGEN, F., MAYOCK, R. L. y ZWIMAN, B.: Chronic eosinophilic pneumonia followed by polyarteritis nodosa complicating the course of bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 60: 377, 1977.

101. KOSS, M. N., ANTONOVYCH, T. y HOCHOLZER, L.: Allergic granulomatosis. (Churg-Strauss syndrome) Pulmonary and renal morphologic findings. *Am. J. Surg. Path.*, 5: 21, 1981.

102. HENNEL, N. y SUSSMAN, M. I.: The roentgen features of eosinophilic infiltration in the lungs. *Radiology*, 44: 328, 1945.

103. CARRINGTON, C., ADDINGTON, W., GOFF, A., MADOFF, I., MARTS, A., SCHWABER, J. y GAENSLER, E.: Chronic eosinophilic pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 280: 787, 1969.

104. GAENSLER, E. y CARRINGTON, C.: Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia. The photographic negative of pulmonary edema. *Am. J. Roentgenol.*, 128: 1, 1967.

105. PLANS, C., MORELL, F., MORERA, J., BERNADO, LL., ORIOL, J., ORRIOLS, R.: Neumonía eosinófila crónica. Estudio de 8 casos. *Med. Clín. (Barcelona)* (En prensa).

106. CHUSID, M. J., DALE, D. C., WEST, B. C., WOLFF, S. M.: The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 57: 89, 1978.

107. KELALIS, HARRISON, E. G. y GREENE, L. F.: Allergic granulomas of the prostata in asthmatics. *JAMA*, 188: 963, 1964.

108. FIENBERG, R.: Pathergic granulomatosis. *Am. J. Med.*, 19: 829, 1955.

109. WEGENER, F.: About the so called Wegener's granulomatosis with special reference to the generalized vascular lesions. *Morgagni*: 1, 5, 1968.

110. CASSAN, S. M., COLES, D. T. y HARRISON, E. G.: The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am. J. Med.*, 49: 366, 1970.

111. KEDZIORA, J. A., WOLFF, M. y CHANG, J.: Limited form of Wegener's granulomatosis in ulcerative colitis. *Am. J. Roentgenol.*, 125: 127, 1975.

112. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 51-1979. *N. Engl. J. Med.*, 301: 1.387, 1979.

113. CALMETTE, A.: Tubercle bacillus infection and tuberculosis in man and animals. Pag. 191. Williams-Wilkins. Baltimore, 1948.

114. GROSS, P.: Tuberculous vegetations of the trunk of the pulmonary artery. *Am. J. Pathol.*, 9: 17, 1933.

115. BOHROD, M. G.: Periarthritis-like lesions in tuberculous meningitis. *N. Y. State J. Med.*, 48: 275, 1948.

116. DASTUR, D. K. y DAVE, P. U.: Ultrastructural basis of the vasculopathy in and around brain tuberculomas. *Am. J. Pathol.*, 89: 35, 1977.

117. SPENCER, H.: Pulmonary parasitic diseases. En *Pathology of the Lung*, 3.^a Edición, págs. 327-370. Pergamon Press. Oxford, 1977.

118. SMITH, R.: Actinomycosis presenting as Wegener's Granulomatosis. *JAMA*, 240: 247, 1978.

119. KLINGER, H.: Grenzformen der periarteritis nodosa. *Frankfurt Ztschr. Pathol.*, 42: 455, 1931.

120. FAUCI, A. S. y WOLFF, S. M.: Wegener granulomatosis and related diseases. *Dis. Month*. Abril 3, 1977.

121. WOLFF, S. M., FAUCI, A. S., HORN, R. G. y DALE, D. C.: Wegener's granulomatosis. *Ann. Int. Med.*, 81: 513, 1974.

122. HOWELL, S. B. y EPSTEIN, W. V.: Circulating immunoglobulin complexes in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Med.*, 60: 259, 1976.

123. HAYNES, B. F., FISHMAN, M. L., FAUCI, A. S. y WOLFF, S. M.: The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis: Fifteen years experience and review of the literature. *Am. J. Med.*, 63: 131, 1977.

124. CONN, D. L., GLEICH, G. J., DeREMEE, R. A. y McDONALD: Raised serum immunoglobulin E in Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 35: 377, 1976.

125. SHILLITOE, E. J., LEHNER, T., LESSOF, M. H. y HARRISON, D. F. N.: Immunological features of Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1: 281, 1974.

126. NIINAKA, T., OROCHI, T., WATANABE, Y., YAMAMURA, T. y YAMAMURA, Y.: Chemotactic defect in Wegener's granulomatosis. *J. Med.*, 8: 161, 1977.

127. GODMAN, G. C. y CHURG, J.: Wegener's granulomatosis: Pathology and review of the literature. *Arch. Pathol.*, 58: 533, 1954.

128. HU, C. H., OLOUHLIN, S. y WINCKELMANN, R. K.: Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arch. Dermatol.*, 113: 175, 1977.

129. DRACHMAN, D. A.: Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch. Neurol.*, 8: 145, 1963.

130. DE REMEE, R. A., McDONALD, T. J., HARRISON, E. G. y COLES, D. T.: Wegener's granulomatosis: anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin. Proc.*, 51: 777, 1976.

131. WALTON, E. W.: Giant-cell granuloma of the respiratory tracts. (Wegener's granulomatosis). *Br. Med. J.*, 2: 265, 1958.

132. ROGHAI, G. D. y ROSS, P.: Wegener's granulomatosis: Case reports. *Br. J. Radiol.*, 43: 216, 1970.

133. GONZALEZ, L. y VAN ORDSTRAND, H. S.: Wegener's granulomatosis: A review of 11 cases. *Radiology*, 107: 295, 1973.

134. GOHEL, V. K., DALINKA, M. K., ISRAEL, H. L. y LIBSHITZ, H. I.: The radiological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Br. J. Radiol.*, 46: 427, 1973.

135. LANDMAN, S., y BURGNER, F.: Pulmonary manifestations in Wegener's granulomatosis. *Br. J. Radiol.*, 46: 427, 1973.

136. MCGREGOR, B. B. y SANDLER, G.: Wegener's granulomatosis. A clinical and radiological survey. *Br. J. Radiol.*, 37: 430, 1964.

137. MAGUIRES, R., FAUCI, A. S., DOPPMAN, J. L. y WOLFF, S. M.: Unusual radiographic features of Wegener's granulomatosis. *Am. J. Roentgenol.*, 130: 233, 1978.
138. RICHARDS, B., RAZAVI, M. y LEFTWICH, W. B.: Wegener's granulomatosis with severe hemoptysis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 85: 890, 1962.
139. HENSLEY, M. J.: Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure. An uncommon presentation of Wegener's granulomatosis. *Am. J. Med.*, 66: 894, 1979.
140. TALERMAN, A. y WRIGHT, D.: Laryngeal obstruction due to Wegener's granulomatosis. *Arch. Otolaryngol.*, 96: 376, 1972.
141. HECTOR, M. F.: Sputum cytology in two cases of Wegener's granulomatosis. *J. Clin. Pathol.*, 29: 259, 1976.
142. KANAN, M. W. y RYAN, T. J.: The localisation of granulomatous diseases and vasculitis in the nasal mucosa en Microvascular Injury, Ed. Ryan, T. J., pags. 195-220. Saunders Co. London, 1976.
143. CAUNA, N. y HINDERER, K. H.: Fine structure of blood vessels of the human nasal mucosa. *Annals of Otolaryngology, and Laryngology*, 78: 865, 1969.
144. REYES, M. P.: The aerobic gram-negative bacillary pneumonias. *Med. Clin. North Am.*, 64: 363, 1980.
145. HOLLANDER, D. y MANNING, R. T.: The use of alkilating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann. Int. Med.*, 67: 393, 1967.
146. RAITT, J. W.: Wegener's granulomatosis: Treatment with cytotoxic agents and adrenocorticoids. *Ann. Int. Med.*, 74: 344, 1971.
147. ALARCON-SEGOVIA, D.: Foreword en The necrotizing angitis. Clinics in rheumatic diseases. PP. 221. Saunders Co. London, 1979.
148. LIEBOW, A. A., CARRINGTON, C. B. y FRIEDMAN, P. J.: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum. Pathol.*, 3: 457, 1972.
149. ISRAEL, H. L., PATCHEFESKY, A. S. y SALDAÑA, M. J.: Wegener's granulomatosis. Lymphomatoid granulomatosis and Benign Angitis and granulomatosis of lung. Recognition and treatment. *Ann. Int. Med.*, 87: 691, 1977.
150. SALDAÑA, M. J., PATCHEFESKY, A. S., ISRAEL, H. I. y ATKINSON, G. W.: Pulmonary angitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement, and response to treatment. *Hum. Pathol.*, 8: 391, 1977.
151. KATZENSTEIN, A. A., CARRINGTON, C. B. y LIEBOW, A. A.: Lymphomatoid granulomatosis. A Clinico-pathologic study of 152 cases. *Cancer*, 43: 360, 1979.
152. WINKELMANN, R. K.: Granulomatous vasculitis. En Vasculitis. Ed. Wolff, k., Winkelmann, R. K., pags. 228-260. Lloyd-Luke. Londo, 1980.
153. KAY, S., FU, Y., MINARS, N. y BRADY, J. W.: Lymphomatoid granulomatosis of the skin: light microscopic and ultrastructural studies. *Cancer*, 34: 1.675, 1974.
154. FAUCI, A. S.: Granulomatous Vasculitides: Distinct but related. (Editorial). *Ann. Int. Med.*, 87: 782, 1977.
155. GIBBS, A. R., SEAL, R. M. E.: Primary lymphoproliferative conditions of lung. *Thorax*, 33: 140, 1978.
156. FEIGIN, D. S., SIEGELMAN, S. A., THEROS, E. G. y KING, F. M.: Non malignant lymphoid disorders of the chest. *Am. J. Roentgenol.*, 129: 221, 1977.
157. DE REMEE, R. A., WEILAND, L. H. y McDONALD, T. H.: Polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis: two diseases or one? *Mayo Clin. Proc.*, 53: 634, 1978.
158. EICHEL, B. S., HARRISON, E. G., DEVINE, K. D., SCANLON, P. W. y BROWN, H. A.: Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. *Am. J. Surg.*, 112: 597, 1966.
159. STEWART, J. P.: Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. *J. Laryngol. Otol.*, 48: 657, 1943.
160. ROSEN, Y., MOON, S., HUANG, C., GOURIN, A. y LYONS, H. A.: Granulomatous pulmonary angitis in sarcoidosis. *Arch. Path. Lab. Med.*, 101: 170, 1977.
161. CARRINGTON, C. B., GAENSLER, E. A. y MIKUS, J. P.: Structure and function in Sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 278: 265, 1976.
162. TURIAF, J., BATESTI, J. P., MARLAND, P., BASSET, F., AMOUROUX, F.: Sarcoidosis involving large pulmonary arteries. Eighth International Conference on Sarcoidosis and other granulomatous diseases. Ed.: Williams, W. J., Davies, B. H., pag. 3-8. Alpha-Omega Publishing Limited. Cardiff, 1979.
163. MICHAELS, L., BROWN, N. J. y CORY-BRIGHT, M.: Arterial changes in pulmonary sarcoidosis. *Arch. Pathol.*, 69: 741, 1960.
164. BOTTCHEER, E.: Disseminated sarcoidosis with a marked granulomatous arteritis. *Arch. Pathol.*, 68: 419, 1959.
165. KOSS, M. N., HOCCHOLZER, L., FEIGIN, D., GARANCIS, J. C. y WARD, P. A.: Necrotizing sarcoid-like granulomatosis: clinical, pathologic, and immunopathologic findings. *Hum. Pathol.*, 11 'suppl.): 510, 1980.
166. ZEEK, P. M.: Periarthritis nodosa. A critical review. *Am. J. Clin. Pathol.*, 22: 777, 1952.
167. KNOWLES, H. C., ZEEK, P. M. y BLANKENHORN, M. A.: Studies on necrotizing angitis. IV. Periarthritis nodosa and Hypersensitivity Angitis. *Arch. Int. Med.*, 84: 789, 1979.
168. CHING)SEN, L. y BRAZA, B.: Focal arteritis of uterus: a case report. *The Mount. Sinai J. M.*, 45: 402, 1978.
169. REMIGIO, P. y ZAINO, E.: Polyarteritis nodosa of the gallbladder. *Surgery*, 67: 427, 1970.
171. LIVOLSI, V. A., PERSIN, K. H. y PORTER, M.: Polyarteritis nodosa of the gallbladder presenting as acute cholecystitis. *Gastroenterology*, 65: 115, 1973.
171. DIAZ-PEREZ, J. L. y WINKELMANN, R. K.: Cutaneous periarthritis nodosa. *Arch. Derm.*, 110: 407, 1974.
172. CLARK, E. y KAPLAN, B. I.: Endocardial, arterial, and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man. *Arch. Pathol.*, 24: 458, 1937.
173. RICH, A. R.: The role of hypersensitivity in periarthritis nodosa. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 72: 65, 1943.
174. RICH, A. R. y GREGORY, J. E.: The experimental demonstration that periarthritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 72: 65, 1943.
175. DIXON, F. J., VAZQUEZ, J. J. WIGLE, W. O. y COCHRANE, C. G.: Pathogenesis of serum sickness. *Arch. Pathol.*, 65: 18, 1958.
176. GERMUTH, F. G., FLANAGAN, C. y MONTE-NEGRO, M. C.: The relationships between the chemical nature of the antigen, antigen dosage, rate of antibody synthesis and the occurrence of arteritis and glomerulonephritis in experimental hypersensitivity. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 101: 149, 1957.
177. NYDEGGER, U. E. y LAMBERT, P. H.: The role of Immune complexes in the pathogenesis of necrotizing vasculitides. En Necrotizing Vasculitides. Clinics in Rheumatic Diseases, 6: 255, 1980.
178. ARKIN, A.: A clinical and pathological study of periarthritis nodosa. A report of five cases, one histologically helaed. *Am. J. pathol.*, 6: 401, 1930.
179. FRONHERT, P. P. y SHEPS, S. G.: Long term follow-up study of periarthritis nodosa. *Am. J. Med.*, 43: 8, 1967.
180. SAIRANEN, E. y VASASTJERNA, C.: Periarthritis nodosa. A ten year follow-up of ten cases. *Acta. Med. Scand.*, 191: 501, 1972.
181. MORELL, F., RICHART, R., MORERA, J. MONCUNILL, J. y GUARDIA, J.: Periarthritis nodosa. *Rev. Clin. Esp.*, 142: 217, 1976.
182. SACK, M., CASSIDY, J. T. y BOLE, G. G.: Prognostic factors in polyarteritis nodosa. *J. Rheumatol.*, 2: 411, 1975.
183. GODEAU, P., TREPO, G., HERREMAN, G., GUILLERMIN, L., BLETRY, O., WESCHLER, B. y MERCIER, P.: Périartérite noueuse et antigène Australie. Etude comparative a propos de 54 cas. *Sem. Hop.*, 51: 2.415, 1977.

184. VERTZMAN, L.: Polyarteritis Nodosa en The necrotizing vasculitides Clinics in Rheumatic Diseases, 6: 297, 1980.
185. MORERA, J., ORRIOLS, R., MORELL, F., PRUÑONOSA, J., RICHART, R., VIDAL, R.: Participación respiratoria en la Periarteritis Nodosa. Estudio de 41 casos, en prensa.
186. KAWASAKI, T.: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jap. J. Allergy*, 16: 178, 1967.
187. CHESON, B. D., BLUMING, A. Z. y ALROY, J.: Cogan's syndrome: a systemic vasculitis. *Am. J. Med.*, 60: 549, 1976.
188. HAYNES, B. F., KAISER-KUPFER, M. I., MASON, P. y FAUCI, A. S.: Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long term follow-up, and a review of the literature. *Medicine*, 59: 426, 1980.
189. HUSTON, K. A., COMBS, J. J., LIE, J. T. y GUILLIANI, E. R.: Left atrial myxoma simulating peripheral vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, 53: 752, 1978.
190. LEONHARDT, E. T. G. y KULLENBERG, K. P. G.: Bilateral atrial mixomas with multiple arterial aneurysms a syndrome mimicking polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.*, 62: 792, 1977.
191. DAHL, E. V., BAGGENTOSS, A. H. y DEWERED, J. H.: Testicular lesion of periarteritis nodosa with special reference to diagnosis. *Am. J. Med.*, 43: 465, 1960.
192. BRON, K. M., STROTT, C. A. y SHAPIRO, A. P.: The diagnostic value of angiographic observations in polyarteritis nodosa. *Arch. Intern. Med.*, 116: 450, 1965.
193. BRON, K. M. y GAJARAJ, A.: Demonstration of hepatic aneurysms in polyarteritis nodosa by arteriography. *N. Eng. J. Med.*, 282: 1.024, 1970.
194. HERSCHMAN, A., BLUM, R. y LEE, Y. C.: Angiographic findings in polyarteritis nodosa. Report of a case. *Radiology*, 94: 147, 1970.
195. HALPERN, M. y CITRON, PH.: Necrotizing angitis associated with drug abuse. *Am. J. Roentgenol.*, 30: 663, 1971.
196. FISHER, R. G., GRAHAM, D. Y., GRANMAYEH, M. y TRABANINO, J. G.: Polyarteritis nodosa and hepatitis-B surface antigen: role of angiography in diagnosis. *J. Clin. Invest.*, 32: 49, 1976.
197. TRAVERS, R. L., ALLISON, D. J., BRETTLE, R. P. y HUGHES, G. R.: Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Seminars in Arthritis and rheumatism*, 8: 184, 1979.
198. HELENON, C. H., BIGOT, J. M., JAERI, P., SRAER, D., MIGNON, F. y RICHET, G.: Aspectes de l'artériographie au cours de l'évolution des lésions de la périartérite noueuse. *J. de Radiol. Electrol.*, 58: 45, 1977.
199. COMPARATO, E.: A case of polyarteritis associated with pulmonary hipertensión. *Minerva Med.*, 68: 2.963, 1977.
200. SYMMERS, W.: Necrotizing pulmonary arteriopathy associated with pulmonary hipertension. *J. Clin. Path.*, 5: 36, 1951.
201. MANNIK, M. y AREND, W. P.: Fate of performed immune complexes in rabbits and Rhesus monkeys. *J. Exp. Med.*, 134: 19, 1971.
202. FISHER, E. R. y BORK, J.: Effect of hypertension on vascular and other lesions of serum sickness. *Am. J. Pathol.*, 39: 665, 1961.
203. TUMA, S., CHAIMOVITZ, C., SZILMAN, P., GELLEI, B. y KAZMIER, F. J.: Periarteritis nodosa in the kidney: recovery following immunosuppressive therapy. *JAMA*, 235: 280, 1976.
204. FAUCI, A. S., DOPPMAN, J. L. y WOLFF, S. M.: Ciclophosphamide-induced remission in advanced polyarteritis nodosa. *Am. J. Med.*, 64: 890, 1978.
205. ZWEIMAN, B.: A new therapeutic strategy in systemic vasculitis. *N. Eng. J. Med.*, 301: 266, 1979.
206. SUN, N. C. J., CONN, D. L., SCHROETER, A. L. y KAZMIER, F. J.: Skin fibrinolytic activity in cutaneous and systemic vasculitis. *Mayo Clin. Proc.*, 51: 216, 1976.
207. MCCOMBS, R. P.: Systemic Allergic Vasculitis. *JAMA*, 194: 157, 1965.
208. WINKELMANN, R. K. y DITTO, W. D.: Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing allergic angitis: a study of 38 cases. *Medicine (Baltimore)*, 43: 59, 1964.
209. BRAVERMAN, I. M.: The angitides en Skin signs of systemic diseases. Saunders. Phil., 1970, pp. 199-238.
210. GILLIAM, J. N. y SMILEY, J. D.: Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. *Ann. Allergy*, 37: 328, 1976.
211. SOTER, N. A. y AUSTEN, F.: Cutaneous Necrotizing angitis en «Vasculitis» ed. by Wolff, K., Winkelmann, R. K. Lloyd-Luke. London, 1980, pp. 173-181.
212. SOTER, N. A. y AUSTEN, F.: «Cutaneous necrotizing angitis» en «Immunologic diseases» ed. by Samter, M. Third ed. Little-Brown. Co. 1978. Ch. 58, pp. 993-1.001.
213. SAMS, W. M., THORNE, E. G., SMALL, P., MASS, M. F., RAWLE, M. y STANFORD, R. E.: Leukocytoclastic Vasculitis. *Arch. Dermat.*, 112: 219, 1976.
214. CREMA, J. J.: Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis. *Quart. J. Med.*, 178: 255, 1976.
215. BRAVERMAN, I. M. y YEN, A.: Demonstration of immune complexes in spontaneous and histaine-induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angitis. *J. Inv. Dermatol.*, 64: 105, 1975.
216. CREAM, J. J., GUMPEL, J. M. y PEACHEY, R. D. G.: Schonlein-Henoch purpura in the adult. *Q. J. Med.*, 39: 461, 1970.
217. LINDENAUER, S. M. y TANK, E. S.: Surgical aspects of Henoch-Schonlein Purpura. *Surgery*, 59: 982, 1966.
218. LEVY, M., BROYER, M., ARSAN, A., LEVY-BENTOLILA, D. y HABIB, R.: Anaphilactic purpura nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. *Adv. Nephrology*, 6: 183, 1976.
219. DE LA PAVA, S., NIGOGOSYAN, G. y PICKREN, J. V.: Fatal glomerulonephritis after receiving horse anti-human cancer serum. *Arch. Int. Med.*, 109: 391, 1962.
220. HONIGSMANN, H. y WOLFF, K.: Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). En «Vasculitis», by Wolff, K., R. K. Winkelmann, Lloyd-Luke, 1980, pp. 307-316.
221. WELLS, G. C.: Eosinophilic Cellulitis. En «Vasculitis» ed. by Wolff, K., Winkelmann, R. K. Lloyd-Luke, 1980, pp. 317-321.
222. DE SHAZO, R. D., LEVINSON, A. I., LAWLESS, O. J. y WISSBAUM, G.: Systemic vasculitis with coexistent large and small vessel involvement. *JAMA*, 238: 1.940, 1977.
223. WEISMAN, M. H. y ZVAIFLER, N. J.: «Vasculitis in Connective Tissue Diseases», *Clinics in Rheumatic Diseases*, 6: 351, 1980.
224. WALKER, W. C. y WRIGHT, V.: Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine*, 47: 501, 1968.
225. ATHREYA, B. H., DOUGHTY, R. A., BOOKSPAN, M., SCHUMACHER, H. R., SEWELL, E. M. y CHATTEN, J.: Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Clinics in chest Medicine*, 1: 361, 1980.
226. NAEYE, R. L.: Pulmonary vascular lesions in systemic sclerosis. *Dis. Chest*, 44: 368, 1963.
227. TRELLE, E. y LINDSTROM, C.: Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 390, 1971.
228. SLAMA, R., CREVELIER, A., COUMEL, P. y SNANOUDJ, S.: Hypertension artérielle pulmonaire primitive et lupus éritemateux disseminé. *Presse Méd.*, 75: 967, 1967.
229. CALDWELL, I. W. y AITCHISON, J. D.: Pulmonary hypertension in dermatomyositis. *Brit. Heart J.*, 18: 273, 1956.
230. BANKER, B. Q. y VICTOR, M.: Dermatomyositis (systemic angypathy) of clidhood. *Medicine (Baltimore)*, 45: 261, 1966.

231. OXENHANDLER, R., HART, M., CORMAN, L., ADELSTEIN, E. y SHARP, G.: Histologic pathology of skeletal muscle in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.*, 50: 985, 1977.
232. WHALEY, K. y BUCHANAN, W. W.: «Sjogren's syndrome and associated diseases.» en *Clinical Immunology*. Ed. by Parker, Ch. W. Edit. Saunders. Philadelphia, 1980. Ch. 20. pp. 633-666.
233. ISHIKAWA, K.: Natural history and classification of occlusive thromboaropathy. (Takayasu's disease). *Circulation*, 57: 27, 1978.
234. LUPI, E., SANCHEZ, C., HORWITZ, S. y GUTIERREZ, E.: Pulmonary involvement in Takayasu's Arteritis. *Chest*, 67: 69, 1975.
235. LUPI, E., SANCHEZ, G., MARCUSHAMER, J., MISPIRETA, J., HORWITZ, S. y ESPINO, J.: Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Amer. Heart J.*, 93: 94, 1977.
236. UEDA, H., SAITO, Y., ITO, I., YAMAGUCHI, H. y TAKEDA, T. y MOROOKA, S.: Further immunological studies of aortitis syndrome. *Jpn. Heart J.*, 12: 1, 1971.
237. NASU, T.: Takayasu's truncarteritis in Japan: A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol. Microbiol. (Basel)*, 43: 140, 1975.
238. DEGOS, R. y KALIS, B.: La papulose atrophique maligne. *Ann. Méd. Interne*, 125: 217, 1974.
239. STROLE, W. Jr., CLARK, W. y ISSELBACHER, K.: Progressive arterial occlusive disease. (Kohlmeier-Degos). *New Eng. J. Med.*, 276: 195, 1967.
240. GEVER, S., FREEMAN, R. y KNOX, J.: Degos's disease (papulosis atrophicans maligna): Report of a case with degenerative disease of the central nervous system. *South. Med. J.*, 55: 56, 1962.
241. PIERCE, R. N. y WALKER, G. J.: Intrathoracic manifestations of Degos' disease (Malignant atrophic papulosis). *Chest*, 73: 79, 1978.
242. GAJDUSEK, D., GIBBS, C. y EARLE, K.: Transmission of subacute spongiform encephalopathy to the chimpanzee and squirrel monkey from a patient with papulosis atrophicans maligna of Kohlmeier-Degos. Proceedings of the Tenth International Congress of Neurology. Amsterdam. Excerpta Medica, 1974. Ed. by Subirana, A., Espadaler, J. Burrows, E., 1974, pp. 390-392.
243. CHAJEK, T. y FAINARU, M.: Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Balt)*, 54: 179, 1975.
244. CHAJEK, T. y FAINARU, M.: «Behçet's disease». En «Clinical Immunology» Ed. by Parker, Ch. W. Saunders, Co. Philadelphia, 1978. Ch. 21. pp. 667-676.
245. LEHNER, T.: Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet syndrome: Light, electron and fluorescence microscopy. *J. Pathol.*, 97: 481, 1969.
246. CADMAN, E. C., LUNDBERG, W. B. y MITCHELL, M. P.: Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome, case report and review of the literature. *Arch. Int. Med.*, 136: 944, 1976.
247. WILLIAMS, B. D. y LEHNER, T.: Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulceration. *Br. Med. J.*, 2: 1.387, 1977.
248. McADAM, L. P., O'HANLAN, M. A., BLUESTONE, R. y PEARSON, C. M.: Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine*, 55: 193, 1976.
249. GIBSON, G. J. y DAVIS, P.: Respiratory Complications of relapsing polychondritis. *Thorax*, 29: 726, 1974.
250. CIPRIANO, P. R., ALONSO, D. R., BALTAJE, H. A., GAY, W. A., Jr. y SMITH, J. P.: Multiple aortic aneurysms, in relapsing polichondritis. *Am. J. Cardiol.*, 37: 1.097, 1976.
251. DALY, J. F.: Relapsing polychondritis of the larynx and trachea. *Arch. Otolaryngol.*, 84: 570, 1977.
252. HAMILTON, C. R., SHELLEY, W. M. y TUMULTY, P. A.: Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine*, 50: 1, 1971.
253. HUNDER, G. G. y HAZLEMAN, B. L.: «Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica.» En «Textbook of Rheumatology». Ed. by Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S., Sledge, c. B. Saunders Co. Philadelphia, 1981. Ch. 73. pp. 1.189-1.196.
254. OSTBERG, G.: Temporal arteritis in a large necropsy series. *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 224, 1971.
255. HEALEY, L. A. y WILSKIE, K. R.: The systemic manifestations of temporal arteritis. New York, 1978. Gurne-Stratton.
256. TALLGREN, L. G. y VONKNORRING, J.: Renal vascular involvement in a case of polymyalgia rheumatica with temporal arteritis. *Acta. Med. Scand.*, 185: 421, 1969.
257. SPROUL, E. E.: A case of temporal arteritis. *N. Y. J. Med.*, 42: 345, 1942.
258. LIE, J. T.: Disseminated visceral giant-cells arteritis a new pathologic entity? (Abstract). *Am. Clin. Pathol.*, 67: 213, 1977.
259. PLANTEYDT, H. T.: Arteritis Temporalis. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 103: 190, 1959.
260. BRANDRUP, F., OSTERGAARD, P. A.: Alfa₁-antitrypsin associated with persistent cutaneous vasculitis. *Arch. Dermatol.*, 114: 921, 1978.
261. MILLER, F. y KUSCHNER, M.: Alpha antitrypsin deficiency, emphysema necrotizing angiitis and glomerulonephritis. *Am. J. Med.*, 46: 615, 1969.
262. MOROZ, S. P., CUTZ, E. y BALFE, J. W.: Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with alpha - 1 - antitrypsin deficiency. *Pediatrics*, 57: 232, 1976.
263. SOTER, N. A., MIHM, M. C. y COLTEN, H. R.: Cutaneous necrotizing vasculitis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 95: 197, 1979.
264. PARISH, W. E.: «Microbial antigens in vasculitis» en «Vasculitis» ed. by Wolff, K., Winkelmann, R. K. Lloyd-Luke. London, 1980. Ch. 14, pp. 129-150.
265. DELIRE, M. y MASSON, P. L.: The detection of circulating immune complexes in children with recurrent infections and their treatment with human immunoglobulins. *Clin. Exp. Immunol.*, 29: 385, 1977.
266. DANIELE, R., McMILLAN, L. J., DAUBER, J. H. y ROSSMAN, M. D.: Immune-complexes in sarcoidosis. A correlation with activity and duration of disease.
267. BADRINAS, F.: Comunicación personal.
268. TURNER-WARWICK, M.: Immunology of the lung, pág. 94. Edward Arnold. Londres, 1978.
269. RODNAN, G. P. y CAMMARATA, R. J.: The association of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma) with coal miers's and other formas of pneumoconiosis. *Arthr. and Rheum.*, 6: 294, 1963.
270. HAWLEY, P. R., JOHNSTON, A. W. y RANKIN, J. T.: Association between digital ischemia and malignant disease. *Br. Med. J.*, 3: 308, 1967.
271. WAGENVOORT, V. A.: Pulmonary venoocclusive disease: entity or syndrome. *Chest*, 69: 82, 1976.
272. SANDERSON, J. E., SPIRO, S. G., GENFRY, A. T.: A case of pulmonary venoocclusive disease responding to treatment with azathioprine. *Thorax*, 32: 140, 1977.
273. CARRINGTON, C. B., LIEBOW, A. A.: Pulmonary veno-occlusive disease. *Hum. Pathol.*, 1: 322, 1970.
274. KATZENSTEIN, A., LIEBOW, A. A. y FRIEDMAN, J.: Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction and hypersensitivity reaction to lung. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 497, 1975.
275. SCHEER, R. L. y CROSSMAN, M. A.: Immune aspects of glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *Ann. Int. Med.*, 60: 1.009, 1964.
276. McPHAUL, J. J. y DIXON, F. J.: The role of anti-glomerular membrane antibodies in peripheral blood. *J. Immunol.*, 103: 1.168, 1969.
277. SCHACHTER, E. N., FINKELSTEIN, F. O., BASTL, C. y SMITH, G. J. W.: Diagnostic problems in pulmonary renal syndromes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 115: 155, 1977.
278. MARTINEZ, J. E. y KOHLER, P. F.: Variant Goodpasture's Syndrome? The need for immunologic criteria

ria for rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic pneumonitis. *Ann. Intern. Med.*, 1971: 75, 67.

279. EAGEN, J. W., MEMOLI, V. A., ROBERTS, J. L., MATTHEW, G. R., SCHWARTZ, M. M. y LEWIS, E. J.: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erithematosus. *Medicine*, 57: 545, 1978.

280. ROSSEN, R. D., HERSH, E. M., SHARP, J. T., MCCREDIE, K. B., GIORKEY, F., SUKI, W. N., EKNOYAN, A. y REISBERG, M. A.: Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisone. *Am. J. Med.*, 63: 674, 1977.

281. PARE, J. A. P., FRASER, R. G., HOGG, J. C., HOWLETT, J. G. y MURPHY, S. B.: Pulmonary mainline Granulomatosis: Talcosis of Intravenous Methadone abuse. *Medicine*, 58: 229, 1979.

282. GHOSE, T., LANDRIGAN, P., KILLEEN, R. y DILL, J.: Immunopathological studies in patient with farmer's lung. *Clin. Allergy*, 4: 119, 1974.

283. SOVIJARVI, A. R. A., LEMOLA, M., STENTIUS, B. e IDANPAAN-HEIKKILA, J.: Nitrofurantoin-induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. A report of 66 cases. *Scand. J. Resp. Dis.*, 58: 41, 1977.

284. NAGAYA, H., ELMORE, M. y FORD, C. D.: Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. An immune complex disease? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 107: 826, 1973.

285. DREISIN, R. B., SCHWARZ, M. I., TEOFILOPOULOS, A. N. y STANFORD, R. E.: Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N. Engl. J. Med.*, 298: 353, 1978.

286. BRENTJENS, J. R., O'CONNELL, D. W., PAWLOWSKI, I. B., HSU, K. C. y ANDRES, G. A.: Experimental immune complex disease of the lung. The pathogenesis of a laboratory model resembling certain human interstitial lung disease. *J. Exp. Med.*, 140: 105, 1974.

287. JOHNSON, K. J. y WARD, P. A.: Acute immunologic pulmonary alveolitis. *J. Clin. Invest.*, 54: 349, 1974.