

## Revisión

## Afectación pulmonar de las vasculitis

Natalia Martín-Suñé y Juan José Ríos-Blanco\*

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 17 de marzo de 2012

Aceptado el 9 de abril de 2012

On-line el 6 de junio de 2012

## Palabras clave:

Vasculitis

Asociada a anticuerpos citoplasmáticos

antineutrófilo

Enfermedades pulmonares

## RESUMEN

La afectación del tracto respiratorio es frecuente en algunos tipos de vasculitis, fundamentalmente en las asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. La presentación clínica, radiológica e histopatológica también es heterogénea y condiciona la evolución. Es necesaria, por tanto, una orientación clínica y diagnóstica precoz ya que, gracias a los nuevos tratamientos, y a pesar de ser enfermedades potencialmente graves, su pronóstico ha mejorado de manera considerable en los últimos años.

En el presente trabajo se realiza una actualización del diagnóstico y las nuevas opciones terapéuticas de las vasculitis pulmonares.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Pulmonary Affectation of Vasculitis

## ABSTRACT

Respiratory tract affectation is frequent in some types of vasculitis, fundamentally in those associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. The clinical, radiological and histopathological presentation is also heterogeneous and conditions the evolution. It is therefore necessary to establish an early diagnosis based on the symptoms because, thanks to new treatments, and despite them being potentially serious diseases, their prognosis has improved considerably in recent years.

The present paper updates the diagnosis and the new therapeutic options for pulmonary vasculitis.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Vasculitis

Anti-neutrophil cytoplasmic

antibody-associated vasculitis

Lung diseases vasculitis

## Introducción

Las vasculitis sistémicas son un grupo muy heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una inflamación de la pared de los vasos. Se ha descrito la presencia de un infiltrado inflamatorio, agudo o crónico, que conduce a la desestructuración de los vasos sanguíneos con disminución del flujo sanguíneo a los tejidos<sup>1,2</sup>. Pueden afectar a uno o a varios órganos o sistemas dependiendo del tamaño y de la localización de los vasos afectados, y la presentación clínica, por tanto, puede ser proteiforme.

Históricamente las vasculitis se han clasificado en función de su histopatología (figs. 1 y 2)<sup>3</sup>. En la conferencia de Chapel Hill<sup>4</sup> se propuso una nomenclatura y una definición para las vasculitis sistémicas (tabla 1). Esta clasificación se basa en el tamaño de los vasos implicados e incorpora la existencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). La vasculitis de células gigantes,

poliarteritis nudosa y enfermedad de Kawasaki incluidas en dicha clasificación, raramente presentan afectación pulmonar<sup>4,5</sup>. Por el contrario, otras vasculitis no incluidas en la clasificación de Chapel Hill, pero que sí tienen afectación pulmonar, son las asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas, como la enfermedad de Behçet o el lupus eritematoso sistémico. El consenso de Chapel Hill aún está vigente, ya que ofrece un marco útil para clasificar las vasculitis según el tamaño del vaso dañado, que permite una aproximación a las diferentes presentaciones clinicopatológicas.

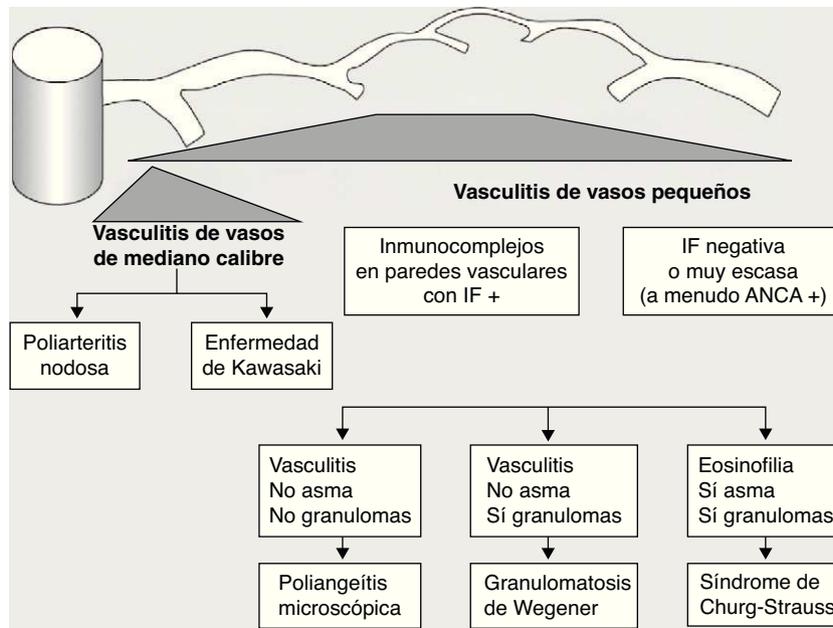
El aparato respiratorio puede verse afectado en las vasculitis sistémicas, aunque de manera más frecuente en las vasculitis asociadas a ANCA, como veremos a continuación.

## Formas de afectación pulmonar en las vasculitis

Las vasculitis pulmonares comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades muy diferentes en su presentación tanto clínica como radiológica, y que se asocian frecuentemente con la presencia de afectación sistémica<sup>6</sup>. A pesar de incluir entidades tan diferentes, existen síntomas y signos comunes que son sugestivos y que,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanjo.rios@gmail.com](mailto:juanjo.rios@gmail.com) (J.J. Ríos-Blanco).



**Figura 1.** Clasificación de las vasculitis. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; IF: inmunofluorescencia. (Tomada de Gómez-Román<sup>3</sup>).

junto con los datos biológicos, permiten aventurar un diagnóstico diferencial más específico<sup>7-9</sup>.

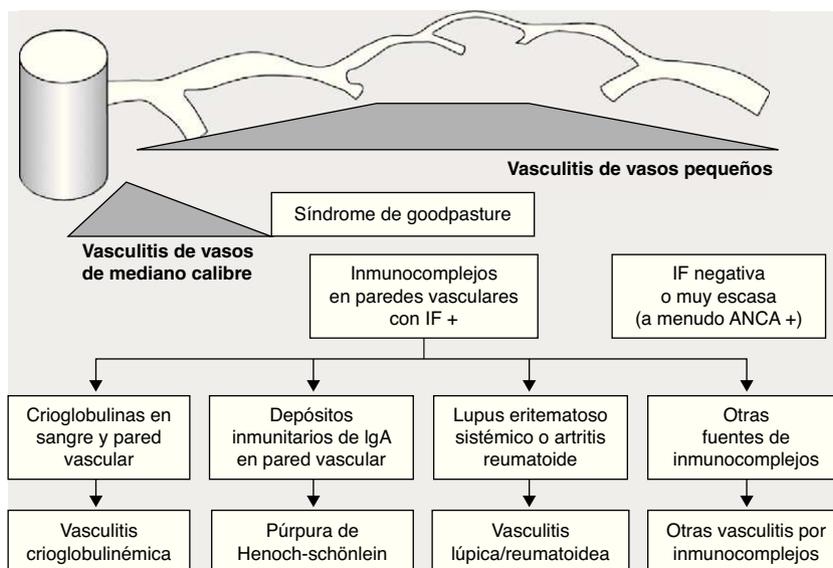
Pueden afectar a los pequeños vasos del pulmón (capilaritis pulmonar) y ocasionar una hemorragia alveolar difusa, caracterizada por la triada de infiltrados alveolares difusos, hemoptisis y caída en el hematocrito y/o hemoglobina<sup>10</sup>. También se ha asociado con algunos tipos de vasculitis pulmonares (vasculitis ANCA) las presencia en las pruebas de imagen de cavidades o nódulos, así como inflamación de los grandes vasos pulmonares que conlleva la aparición de aneurismas y trombosis<sup>11</sup>.

*Hemorragia alveolar difusa*

La afectación pulmonar de las vasculitis puede desarrollarse en cualquier vaso, independientemente del tamaño. La vasculitis de la microvasculatura pulmonar se conoce como capilaritis pulmonar. Aunque se trata de un diagnóstico patológico, su presencia hace

necesario descartar algún tipo de enfermedad subyacente<sup>12</sup>, ya que puede ser la primera manifestación, y es frecuente encontrarla en las vasculitis que presentan ANCA o enfermedades autoinmunes sistémicas. La complicación más grave de la capilaritis pulmonar, consecuencia del daño en la microcirculación, es la hemorragia pulmonar. Aunque la hemorragia alveolar pulmonar puede deberse a un daño alveolar difuso por múltiples etiologías, en el caso de las vasculitis es consecuencia de la inflamación de los propios capilares pulmonares<sup>13</sup>.

Se caracteriza por la presencia de un infiltrado intersticial con neutrófilos y necrosis fibrinoide en la pared de los capilares<sup>14</sup>. Secundariamente a esa inflamación y a la presencia de neutrófilos, se produce una pérdida de integridad en la membrana basal de la unión alveolocapilar con disrupción de la misma y extravasación de hematíes a los espacios alveolares. Es muy típica la presencia de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar, ya que los macrófagos alveolares fagocitan los eritrocitos que fluyen a través



**Figura 2.** Clasificación de las vasculitis (continuación). ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; IF: inmunofluorescencia. (Tomada de Gómez-Román<sup>5</sup>).

**Tabla 1**  
Clasificación de las vasculitis sistémicas según el consenso de Chapel Hill

<i>Vasculitis de grandes vasos</i>	
Arteritis de células gigantes	
Arteritis de Takayasu	
<i>Vasculitis de mediano vaso</i>	
Poliarteritis nodosa	
Enfermedad de Kawasaki	
<i>Vasculitis de pequeño vaso</i>	
Granulomatosis de Wegener <sup>a</sup>	
Síndrome de Churg-Strauss <sup>a</sup>	
Poliangeítis microscópica <sup>a</sup>	
Púrpura de Schönlein-Henoch	
Crioglobulinemia	
Angiitis cutánea leucocitoclástica	

<sup>a</sup> Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

de la lesión en la membrana basal del endotelio vascular hasta el alvéolo<sup>15</sup>.

La hemorragia pulmonar se ha descrito como la manifestación más grave de las vasculitis asociadas a ANCA y es más frecuente en la poliangeítis microscópica (PAM)<sup>16,8</sup> y en la granulomatosis de Wegener<sup>17-20</sup>. También se ha asociado, aunque con menor frecuencia, al síndrome de Goodpasture<sup>21</sup>, al síndrome de Churg-Strauss<sup>22-25</sup>, a la púrpura de Schönlein-Henoch<sup>26-28</sup>, a la arteritis de Takayasu, a la arteritis de células gigantes, a la crioglobulinemia, a la poliarteritis nudosa o a la enfermedad de Behçet<sup>29,30</sup> (tabla 2)<sup>31</sup>. Desde el punto de vista clínico se define como un síndrome caracterizado por la presencia de hemoptisis —aunque puede no estar presente en un tercio de los casos<sup>32</sup>—, anemia, insuficiencia respiratoria aguda e infiltrados alveolares pulmonares de aparición brusca<sup>33</sup>. Es una complicación potencialmente mortal y con una evolución clínica impredecible. Asimismo, pueden aparecer otros síntomas más inespecíficos, como dolor torácico, tos, fiebre o síndrome general semanas o meses antes.

La radiografía de tórax es inespecífica, muestra infiltrados alveolares localizados o difusos y en muchas ocasiones requiere la realización de tomografía computarizada de tórax de alta resolución para definir y confirmar los hallazgos. Las pruebas de función respiratoria se caracterizan por un aumento en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), aunque en ocasiones no es factible si el paciente se encuentra en situación crítica<sup>34</sup>. La realización de una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar es obligada, si la situación clínica del enfermo lo permite, ya que ayuda a establecer el diagnóstico y a descartar otras entidades. La presencia de más de un 20% de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar es diagnóstica de hemorragia alveolar pulmonar incluso en los casos con presentación subclínica.

El abordaje terapéutico de los pacientes con hemorragia alveolar pulmonar dependerá de la gravedad de la misma, así como de las manifestaciones extrapulmonares del cuadro de vasculitis. En los casos de gravedad puede ser necesario el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos con soporte respiratorio.

**Tabla 2**  
Afectación pulmonar y vasculitis

Vasculitis con afectación pulmonar frecuente	Enfermedad de Churg-Strauss Enfermedad de Wegener Poliangeítis microscópica
Vasculitis con afectación pulmonar infrecuente	Púrpura de Schönlein-Henoch Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes Crioglobulinemia Poliarteritis nudosa Enfermedad de Behçet

Adaptado de Fishbein<sup>31</sup>.

Se han propuesto diferentes sistemas de clasificación en función de la gravedad, y de esta depende la intensidad del tratamiento. En todos los casos se realiza un tratamiento de inducción que trata de controlar la actividad de la vasculitis y alcanzar un estado de remisión en unas semanas, seguido de una fase de mantenimiento para prevenir las recaídas<sup>35</sup>.

El tratamiento de inducción en los casos en que el paciente presenta estabilidad y no precisa soporte ventilatorio se basa en regímenes de terapia combinada que incluyen inmunosupresores como glucocorticoides y ciclofosfamida, metotrexato<sup>36</sup> o rituximab<sup>37,38</sup>. Estos dos últimos fármacos han demostrado mayor eficacia y menos efectos secundarios que la primera, aunque es necesario más tiempo de tratamiento para lograr la remisión. El rituximab se está planteando recientemente como una alternativa a la ciclofosfamida, ya que se han demostrado tasas de eficacia similares con los dos inmunosupresores<sup>39</sup>. En los casos con afectación más grave, además del tratamiento anteriormente descrito, se ha planteado la plasmaféresis como opción terapéutica. Sin embargo, no existe evidencia científica sólida que la apoye. Para los casos refractarios al tratamiento previo se ha ensayado el uso de inmunoglobulinas y de rituximab, con buenos resultados<sup>40,41</sup>.

En el tratamiento de mantenimiento se han empleado glucocorticoides a dosis bajas, ya que se ha demostrado que previenen las recaídas<sup>42</sup>. Asociados a estos, para poder mantener dosis bajas, tras 3 a 6 meses de tratamiento con ciclofosfamida puede sustituirse esta por otro inmunosupresor, como el metotrexato o la azatioprina<sup>43</sup>. Otros tratamientos, como el micofenolato de mofetil o la leflunomida, han demostrado ser menos eficaces que la azatioprina para prevenir las recaídas<sup>44</sup>.

#### Enfermedad granulomatosa pulmonar

Las vasculitis que producen enfermedad granulomatosa pulmonar se caracterizan por la presencia de anticuerpos tipo ANCA. Producen una inflamación granulomatosa de las vías respiratorias, altas y bajas, con presencia de vasculitis necrosante y afectación renal con hematuria y proteinuria. En la mayoría de los casos los anticuerpos van dirigidos contra la proteinasa 3 citoplasmática (c-ANCA)<sup>45</sup>. En la patogenia de este tipo de afectación pulmonar se ha implicado una respuesta celular inflamatoria que deriva en la formación de granulomas formados por un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos<sup>18</sup>. Asimismo, la necrosis del propio parénquima pulmonar puede derivar en la formación de microabscesos o zonas con un centro necrótico rodeado de un anillo de histiocitos que ofrece una imagen radiológica típica (signo del halo). También se han descrito aumento de la trama broncovascular en el parénquima, adenopatías hiliares y derrame pleural asociado<sup>46</sup>. Cuando este tipo de lesiones aparecen en relación con una fase de actividad de la enfermedad se trata de lesiones inflamatorias activas que responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor<sup>47</sup>. Con dicho tratamiento los nódulos cavitados y los mayores de 3 cm, así como los infiltrados, tienden a desaparecer y dejan pequeñas líneas de fibrosis cicatricial<sup>48</sup>. El tratamiento en este tipo de afectación es similar al descrito previamente para la capilaritis con hemorragia alveolar.

#### Vasculitis con afectación pulmonar

El pulmón es un posible órgano diana de las vasculitis sistémicas, y algunas de ellas —como las asociadas a ANCA— son de muy frecuente afectación (tabla 3). El término «vasculitis pulmonares» no se refiere a una única entidad, sino al proceso clínico-patológico que tiene lugar en la génesis de las manifestaciones pulmonares de estas enfermedades. En España se ha descrito la incidencia a

**Tabla 3**

Características de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

	PAM	Wegener	Churg-Strauss
Pulmón/ORL	10-50%	70-95%	70%
Renal	80-100%	50-90%	10-50%
SNP-corazón	10%	10%	50-70%
Asma/rinitis	-	-	70-100%
Eosinofilia	-	-	+
Granulomas	-	+	+
ANCA	pANCA 50-75%	c-ANCA > 90%	p-ANCA 40-70%

PAM: poliangeítis microscópica; ORL: afectación otorrinolaringológica; SNP: sistema nervioso periférico; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

5 años para algunas de estas vasculitis: 2,95 casos/millón habitantes para la enfermedad de Wegener, 7,91 casos/millón habitantes para la PAM y 1,31 casos/millón habitantes para la enfermedad de Churg-Strauss<sup>49</sup>.

#### Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)

La granulomatosis de Wegener, actualmente conocida como granulomatosis con poliangeítis, es una vasculitis sistémica caracterizada por inflamación granulomatosa de la vía aérea con vasculitis necrosante en los vasos de pequeño calibre. En esta enfermedad pueden coexistir otro tipo de afectaciones, al igual que en otras vasculitis, como la renal o la nerviosa. Es muy típica la presencia de glomerulonefritis necrosante<sup>4</sup>.

La afectación del tracto respiratorio es bastante frecuente, tanto de la vía aérea superior como de la inferior<sup>50,51</sup>. En la vía aérea superior es frecuente la presencia de sensación de obstrucción nasal con rinorrea y úlceras, que en algunos casos provocan la perforación del tabique nasal. Las manifestaciones clínicas por afectación más baja son tos, disnea y/o hemoptisis con dolor torácico de características pleuríticas. Se han descrito estenosis traqueo-bronquiales que pueden condicionar la presencia de disnea y estridor en algunos pacientes<sup>52</sup>. Puede existir también derrame pleural, habitualmente unilateral<sup>53</sup>. Una complicación frecuente de la enfermedad de Wegener es la hemorragia alveolar pulmonar por capilaritis —que ya se ha descrito previamente— en un alto porcentaje de pacientes<sup>32</sup>. La presentación clínica puede ser subaguda o aguda, con disnea, hemoptisis y la presencia en la radiografía de tórax de infiltrados alveolares bilaterales de reciente aparición, a la vez que se detecta una caída en el hematocrito. Como se ha señalado, es característico un aumento en la capacidad de difusión de CO, así como la presencia de siderófagos en el lavado broncoalveolar<sup>54</sup>. Es muy típica, en esta vasculitis, la presencia de nódulos pulmonares múltiples, en ocasiones cavitados<sup>55</sup>, así como signos de obstrucción bronquial, infiltrados pulmonares o tractos fibróticos parenquimatosos. Los nódulos pulmonares en ocasiones presentan el signo del halo con un anillo de opacidad en vidrio deslustrado que los rodea<sup>56</sup> y que es característico. La radiología puede ayudar a orientar si la enfermedad se encuentra en una fase activa. La presencia de patrón en vidrio deslustrado junto con nódulos pulmonares mayores de 3 cm es indicativa de actividad de la enfermedad<sup>57</sup>. El diagnóstico no siempre es sencillo, ya que aunque los hallazgos radiológicos son evidentes, la rentabilidad de la biopsia transbronquial<sup>58</sup> o de la citología del lavado broncoalveolar es baja. El mejor método para llegar al diagnóstico es la biopsia abierta. Ante la presencia de infiltrados pulmonares o nódulos es posible encontrar granulomas necrosantes y vasculitis hasta en el 90% de los casos<sup>59</sup>. Aunque muchas de las lesiones parenquimatosas mejoran tras el tratamiento, es posible encontrar lesiones cicatriciales residuales en la mayoría de los pacientes.

La enfermedad de Wegener se caracteriza por asociarse con la presencia de ANCA, que a su vez se utilizan para monitorizar

la respuesta al tratamiento<sup>60</sup>. Se han descrito títulos elevados de c-ANCA en más del 90% de los pacientes con enfermedad activa generalizada, y del 40-70% de los pacientes con enfermedad activa localizada<sup>60,61</sup>. Más del 90% de los pacientes con enfermedad de Wegener presentan ANCA contra la proteinasa 3, y el 10% restante contra la mieloperoxidasa<sup>62</sup>. El cambio en los títulos de estos anticuerpos se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, pueden persistir elevados en el 40% de los pacientes tras alcanzar la remisión clínica.

#### Poliangeítis microscópica

La PAM es una vasculitis de pequeño vaso no granulomatosa asociada a la presencia de ANCA. Es muy frecuente la afectación renal en forma de glomerulonefritis necrosante, así como la afectación respiratoria, de presentación ya sea simultánea o aislada<sup>63</sup>. Forma parte de los síndromes renopulmonares, al igual que la granulomatosis de Wegener, y puede iniciarse así o presentarla a lo largo de su evolución<sup>64</sup>. La forma de presentación pulmonar más frecuente es la hemorragia alveolar por capilaritis, con una prevalencia en torno al 15-30%<sup>65</sup>, dependiendo de las series. La evolución de la hemorragia alveolar difusa es rápidamente progresiva en la mayoría de los pacientes, aunque una minoría pueda tener un comienzo más insidioso. Los síntomas pueden preceder al diagnóstico en uno de cada 4 pacientes<sup>63</sup>. La PAM puede afectar simultáneamente a otros órganos o sistemas, como el sistema nervioso o el musculoesquelético, pero también al tracto gastrointestinal o al corazón. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en función de la gravedad y del patrón de afectación orgánica.

#### Enfermedad de Churg-Strauss

La enfermedad de Churg-Strauss, también conocida como granulomatosis alérgica con angeítis, es un síndrome caracterizado por una inflamación granulomatosa con abundantes eosinófilos y vasculitis necrosante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, fundamentalmente del pulmón<sup>66</sup>, y que se asocia con asma y eosinofilia<sup>19</sup>.

El curso evolutivo de la enfermedad suele presentar varias fases. En un primer momento es típica la presencia de asma alérgica con rinitis y, en ocasiones, sinusitis y poliposis nasal. Posteriormente aparece eosinofilia en sangre periférica, para finalmente presentar manifestaciones de vasculitis sistémica. La presencia de asma es casi constante, y está presente en el 95% de los pacientes<sup>67</sup>. Al ser una enfermedad que ocurre en distintas fases, el asma puede preceder a la vasculitis en varios años<sup>68</sup>. En la mayoría de los casos el asma remite tras hacerlo la vasculitis pero puede persistir años después, precisando de tratamiento corticoideo durante largas temporadas o de otros fármacos añadidos para lograr disminuir la dosis de corticoides<sup>69,70</sup>. Otras manifestaciones pulmonares menos frecuentes son la hemorragia alveolar difusa<sup>71</sup> y la presencia de derrame pleural<sup>72</sup>. Asimismo, puede afectar a otros órganos diferentes del pulmón, como los sistemas nervioso y cardiovascular, la piel<sup>73</sup> o el sistema musculocutáneo en forma de polimiositis<sup>74</sup>.

En la etiopatogenia de la enfermedad antiguamente se había implicado la presencia de inmunocomplejos en las paredes vasculares, pero más recientemente se ha visto que subyace una vasculitis mediada por ANCA<sup>75</sup>.

La presentación histopatológica en el pulmón puede combinar la presencia de granulomas extravasculares, vasculitis y neumonía eosinofílica<sup>76</sup>, aunque la coexistencia de las 3 lesiones es infrecuente. Los granulomas están formados con un centro de eosinófilos rodeados de un infiltrado de histiocitos y la vasculitis se caracteriza también por un infiltrado de eosinófilos en la íntima y la media de los vasos.

La radiografía de tórax muestra la presencia de infiltrados pulmonares evanescentes y parcheados sin una clara distribución lobar, así como nódulos pulmonares, raramente cavitados, u otras alteraciones como engrosamiento septal, patrón en vidrio deslustrado o derrame pleural<sup>77</sup>.

Los datos de laboratorio apoyan el diagnóstico clínico con la presencia de leucocitosis con marcada eosinofilia, aumento de reactantes de fase aguda y de IgE, que frecuentemente se correlaciona con la actividad de la enfermedad<sup>68</sup>. En la enfermedad de Churg-Strauss los ANCA son positivos en el 40-60% de los casos<sup>78</sup>. El patrón suele ser p-ANCA, al contrario que en la granulomatosis de Wegener. Con el tratamiento se observa un aumento en la supervivencia de estos pacientes<sup>79</sup>.

#### Otras vasculitis

##### *Poliarteritis nudosa*

La poliarteritis nudosa (PAN) clásica es una vasculitis de arterias de mediano calibre, arteriolas, capilares o vénulas. Es poco frecuente la afectación del sistema respiratorio<sup>80</sup>. Se ha descrito la presencia de hemorragia alveolar pulmonar en algún caso de PAN asociada a virus de la hepatitis B, así como de infiltrados intersticiales difusos<sup>81-83</sup>. También se ha documentado algún caso con nódulos pulmonares no asociados a ANCA<sup>84</sup>. Las arterias pulmonares se afectan raramente, al contrario que las bronquiales. En estudios previos sobre la afectación pulmonar de esta vasculitis<sup>81</sup> se describió la lesión de las arterias bronquiales con daño alveolar junto con datos de fibrosis.

##### *Crioglobulinemia*

La crioglobulinemia es una vasculitis de pequeño vaso que se asocia a la presencia en suero de crioglobulinas y en muchos casos a virus de la hepatitis C. La afectación más frecuente es la cutánea, seguida de la renal, en forma de glomerulonefritis<sup>4</sup>. La afectación pulmonar, cuando está presente, suele ser leve. Los pacientes presentan tos, disnea de esfuerzo o dolor torácico pleurítico<sup>85</sup>. Aunque menos habitual, se ha descrito el desarrollo de hemorragia alveolar pulmonar, consecuencia de capilaritis pulmonar<sup>86-88</sup>.

En las pruebas de imagen es posible no encontrar hallazgos o, por el contrario, mostrar datos de fibrosis intersticial<sup>89</sup>, derrame pleural o infiltrados pulmonares<sup>90</sup>. Todos estos hallazgos se traducen en las pruebas de función respiratoria en una afectación restrictiva con disminución en la difusión de CO<sup>91</sup>. El lavado broncoalveolar de estos pacientes muestra un aumento de linfocitos T, consecuencia de la alveolitis subyacente.

##### *Schönlein-Henoch*

La enfermedad de Schönlein-Henoch es una vasculitis de pequeño vaso debida al depósito de inmunocomplejos IgA. Es una enfermedad típica de la infancia, aunque se han descrito casos en adultos<sup>92</sup>. Las afectaciones más frecuentes son la cutánea, la renal y la intestinal. La afectación pulmonar es muy poco frecuente, aunque se han descrito casos de neumonía intersticial usual, así como casos de hemorragia alveolar pulmonar más graves<sup>93,94</sup>. Como en otras vasculitis, en presencia de daño alveolar se han descrito alteraciones de la DLCO, aumentada en el caso de la hemorragia alveolar. En la histopatología se han reportado, además de necrosis de las paredes de los capilares pulmonares, depósitos de IgA en los alvéolos próximos a las zonas de capilaritis<sup>92</sup>.

##### *Arteritis de células gigantes*

La arteritis de células gigantes es una vasculitis granulomatosa que afecta típicamente a vasos de gran calibre, como la aorta y sus ramas. Su presentación es característica de la edad avanzada, y es frecuente que se asocie con la presencia de polimialgia reumática.

La afectación pulmonar es infrecuente<sup>95</sup>. Puede presentar además síntomas generales como fiebre y astenia, tos seca<sup>96</sup>, dolor torácico pleurítico, disnea<sup>97</sup> y, en ocasiones, derrame pleural o enfermedad intersticial pulmonar<sup>98,99</sup>. Radiológicamente la presentación es variada. Puede oscilar entre infiltrados intersticiales, nódulos pulmonares o, en los casos más graves, infiltrados alveolares debidos a hemorragia pulmonar<sup>100-102</sup>. En cualquier caso, la afectación más característica de esta vasculitis son los aneurismas vasculares, que pueden detectarse mediante pruebas de imagen y que en caso de disección conllevan una alta mortalidad<sup>103</sup>. La histopatología de esta enfermedad muestra datos de vasculitis con inflamación en la adventicia y la media de grandes vasos con presencia de células gigantes, que condiciona una necrosis fibrinoide con destrucción de la pared vascular<sup>104</sup>.

##### *Takayasu*

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa que afecta a vasos de gran calibre, como la de células gigantes. Al contrario que esta, afecta predominantemente a personas jóvenes. La exploración física en esta enfermedad es crucial, ya que puede sospecharse en un paciente joven con hipertensión arterial y asimetría en la exploración de los pulsos periféricos<sup>105</sup>.

La afectación pulmonar suele ser subclínica, aunque en los casos con síntomas es típica la tos o la disnea de esfuerzo como manifestaciones iniciales<sup>106</sup>. Son pocos los casos en que se ha descrito la presencia de hemorragia pulmonar por capilaritis, hipertensión pulmonar o rotura de microaneurismas<sup>107-109</sup>. Se han descrito otras manifestaciones pulmonares menos frecuentes, como derrame pleural, infiltrados pulmonares o hemorragia pulmonar<sup>110</sup>.

La histopatología muestra un infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares y células gigantes que generan granulomas y condicionan la fragmentación de la media, elástica y, por tanto, de la pared vascular. Posteriormente pueden aparecer fenómenos trombóticos con obliteración de la luz del vaso y fibrosis<sup>111</sup>. Al igual que en otras vasculitis —como la de células gigantes—, la resonancia magnética<sup>112</sup> y la tomografía con emisión de positrones (PET) han demostrado gran utilidad para el diagnóstico, así como para monitorizar la actividad de la enfermedad. En concreto, la PET es capaz de demostrar el grado de inflamación y la extensión de la misma con una alta sensibilidad<sup>113</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis con afectación pulmonar habitualmente incluye el uso de corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores. Hay que tener en cuenta que cualquier tratamiento de este tipo tiene potenciales efectos adversos, por lo que deben utilizarse en función del grado de afectación de la enfermedad y así evitar posibles toxicidades.

Para clasificar el grado de actividad de estas enfermedades se han propuesto diversos sistemas. El Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis (EUVAS) ha propuesto una clasificación basada en 5 niveles: enfermedad localizada, enfermedad precoz generalizada, enfermedad generalizada, enfermedad grave y enfermedad refractaria. Lógicamente, se emplearán tratamientos más agresivos cuanto mayor sea el grado de actividad o de gravedad de la enfermedad. Con la introducción del tratamiento inmunosupresor la mortalidad a 5 años de los pacientes con vasculitis ha disminuido del 50 al 12% desde los años setenta<sup>50</sup>.

##### *Tratamiento de inducción*

Como tratamiento de inducción de primera línea habitualmente se utilizan los corticoides asociados a otro inmunosupresor, casi

siempre ciclofosfamida. Este fármaco se utiliza en dosis de 2-3 mg/kg/día<sup>114,115</sup>, que puede ajustarse en función de la aparición de los efectos adversos o de la respuesta del paciente. En las últimas décadas diversos estudios han demostrado un beneficio en la aplicación de este fármaco en pulsos cada 3-4 semanas<sup>116</sup>.

Como alternativa a la ciclofosfamida se han ensayado otros fármacos, como el metotrexato, que también ha demostrado ser un buen tratamiento inductor aunque puede no estar indicado en pacientes con afectación renal por la vasculitis. El metotrexato ha demostrado ser tan efectivo como la ciclofosfamida para la inducción, pero a su vez se han descrito mayor número de recaídas tras un año de tratamiento<sup>36</sup>.

#### Tratamiento de mantenimiento

Una vez conseguida la remisión, existen varias opciones para el tratamiento de mantenimiento. La azatioprina y el metotrexato han demostrado ser equivalentes<sup>117</sup> tanto en eficacia como en las tasas de recidiva de la enfermedad. Otra opción terapéutica es el micofenolato de mofetilo, que aunque ha demostrado ser un buen fármaco inductor, en un estudio en el que se lo comparó con la azatioprina no demostró superioridad respecto a ésta<sup>118</sup>, y por el contrario sí presentó mayores tasas de recidiva que la azatioprina.

#### Plasmaféresis

La plasmaféresis se introdujo por primera vez en los años setenta para eliminar los inmunocomplejos circulantes en la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular<sup>119</sup>.

El planteamiento de esta técnica se basa en el descubrimiento de anticuerpos circulantes (ANCA) asociados a vasculitis que producen daño renal y pulmonar. Además de la retirada de la circulación sistémica de dichos anticuerpos, se han visto otros aspectos beneficiosos de esta técnica, como retirada de otros factores como complemento, fibrinógeno, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión y capacidad de reposición de factores de coagulación. Además, se ha visto que puede mejorar la función renal de estos pacientes evitando su paso a diálisis.

Se han realizado estudios en los diferentes tipos de vasculitis. En pacientes con granulomatosis de Wegener se ha demostrado mejor función renal en los sometidos a plasmaféresis<sup>120</sup>, así como un aumento en la supervivencia asociada a causa renal. En pacientes con PAM existen pocos datos, aunque algunos trabajos recientes han mostrado una inducción a la remisión más rápida en pacientes con plasmaféresis asociada a inmunosupresión<sup>121</sup>.

Donde existe más evidencia sobre el uso de plasmaféresis es en los casos de hemorragia alveolar pulmonar, aunque no existen ensayos clínicos controlados. Se han reportado algunos datos contradictorios. Algunos trabajos mostraron buenos resultados, con resolución de la hemorragia alveolar difusa en el 100% de los pacientes, aunque un tercio de ellos no presentaban afectación renal por la vasculitis<sup>122</sup>. En otro trabajo, en cambio, el tratamiento con plasmaféresis se asoció con un 50% de mortalidad tras 2 años<sup>123</sup>.

Con todo esto, la plasmaféresis podría ser un tratamiento adyuvante a la inmunosupresión durante la fase aguda en las vasculitis con afectación moderada-grave, así como en los casos de enfermedad refractaria. Se recomienda la combinación de plasmaféresis, corticoides y ciclofosfamida en el tratamiento de enfermedad con afectación grave tras los datos aportados por el estudio MEPEX<sup>124</sup>, desarrollado en pacientes con vasculitis ANCA y afectación renal. Aquellos en los que se realizó plasmaféresis (69%) presentaron menor tasa de mortalidad y menor necesidad de diálisis.

#### Fármacos antifactor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se encuentra sobreexpresado en las vasculitis. Debido a esto, se ha ensayado el tratamiento con fármacos biológicos frente a este receptor. El infliximab, aprobado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, ha demostrado buenos resultados en la inducción a la remisión en pacientes con enfermedad refractaria<sup>125,126</sup>. Sin embargo, no se ha visto que sea un tratamiento eficaz para el mantenimiento a medio o largo plazo<sup>127</sup>.

Son pocos los trabajos realizados sobre él, y se precisa una mayor experiencia clínica. En algún estudio con adalimumab únicamente se han visto requerimientos menores de corticoides en el tratamiento conjunto con ciclofosfamida en pacientes con vasculitis ANCA y afectación grave<sup>128</sup>. Con este grupo de tratamientos, paradójicamente, hace poco se ha descrito la aparición de algunos casos de vasculitis secundaria a fármacos<sup>129</sup>.

#### Inmunoglobulinas intravenosas

Se han empleado inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento, único o tras el tratamiento estándar previo, para los casos de vasculitis con enfermedad persistente, con el fin de mantener la remisión. El efecto de las inmunoglobulinas intravenosas es limitado en el tiempo y podría ser útil cuando existe contraindicación al resto de terapias<sup>130</sup>. Hay trabajos con buenos resultados en vasculitis ANCA, con remisiones en torno al 50% de la enfermedad en combinación con corticoesteroides y/o otros inmunosupresores<sup>131,132</sup>. Estudios más recientes ofrecen buenos datos, con tasas de remisión del 60% en la administración mensual de inmunoglobulinas junto con terapia estándar en vasculitis con enfermedad recidivante<sup>133</sup>. A la vista de estos resultados, y dada la buena tolerancia de las mismas, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, junto con el tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores, puede ser recomendable en pacientes con una recidiva de su vasculitis<sup>60</sup>.

#### Anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab)

Los linfocitos B tienen un papel importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, incluidas las vasculitis con ANCA<sup>134</sup>. Es conocido que el número de linfocitos circulantes se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B. Existen pocos trabajos sobre su uso en vasculitis, pero con buenos resultados<sup>135</sup>. Se ha empleado como tratamiento de inducción comparándolo con la ciclofosfamida en vasculitis ANCA positivas, y demostró no ser inferior a la ciclofosfamida incluso en pacientes con hemorragia alveolar<sup>136</sup>, y ha demostrado eficacia y pocos efectos secundarios en su uso como agente único<sup>137,138</sup>. Estos buenos datos clínicos hacen que este tratamiento represente en la actualidad una de las principales vías de estudio clínico para el tratamiento de estas enfermedades.

#### Conclusión

La afectación del tracto respiratorio es frecuente en algunos tipos de vasculitis, fundamentalmente en las asociadas a ANCA. La presentación clínica, radiológica e histopatológica también es variada y condiciona la evolución. Es necesario, por tanto, una orientación clínica y diagnóstica precoz ya que, gracias a los nuevos tratamientos, y a pesar de ser enfermedades potencialmente graves, el pronóstico de estos enfermos ha mejorado de manera considerable<sup>137</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1978;89:660-76.
- Gross WL. Immunopathogenesis of vasculitis. En: Klippel JH, Dieppe PA, editores. *Rheumatology*. 2.<sup>a</sup> ed. Londres: Mosby; 1998. p. 1-8.
- Gómez-Román JJ. Diffuse alveolar hemorrhage. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:428-36.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92.
- Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:48-57.
- Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging in pulmonary vasculitis [revisión]. *Radiology*. 2010;255:322-41.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53:743-53.
- Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42:421-30.
- Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, Mrowka C, Gross WL. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum*. 1995;38:633-7.
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006;129:452-65.
- Ramsey J, Amari M, Kantrow SP. Pulmonary vasculitis: clinical presentation, differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:420-8.
- Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:430-5.
- Mark EJ, Ramirez JF. Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109:413-8.
- Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5:309-19.
- Cordire JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:310-21.
- Akikusa B, Sato T, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis: incidence, histopathogenesis, and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:144-9.
- Myers JL, Katzenstein AL. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:895-8.
- Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:702-8.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis: review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:315-33.
- Yoshimura N, Matsubara O, Tamura A, Kasuga T, Mark EJ. Wegener's granulomatosis: associated with diffuse pulmonary hemorrhage. *Acta Pathol Jpn*. 1992;42:657-61.
- Lombard CM, Colby TV, Elliott CG. Surgical pathology of the lung in ant basement membrane antibody-associated Goodpasture's syndrome. *Hum Pathol*. 1989;20:445-51.
- Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:763-71.
- Clutterbuck EJ, Pusey CD. Severe alveolar haemorrhage in Churg-Strauss syndrome. *Eur J Respir Dis*. 1987;71:158-63.
- Lai R-S, Lin S-L, Lai NS, Lee PC. Churg-Strauss syndrome presenting with pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:230-2.
- Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1286-94.
- Kathuria S, Cheifec G. Fatal pulmonary Henoch-Schönlein syndrome. *Chest*. 1982;82:654-6.
- Chen SY, Chang KC, Yu MC, Asueh S, Ou LS. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:305-12.
- Markus HS, Clark JV. Pulmonary haemorrhage in Henoch-Schönlein purpura. *Thorax*. 1989;44:525-6.
- Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF, Boyer WJ. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am J Med*. 1979;66:1031-9.
- Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behçet's disease: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:779-88.
- Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: pathology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:254-63.
- Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000;55:502-10.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137:1164-71.
- Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JM. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake: application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med*. 1976;295:1391-6.
- Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:335-45.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2461-9.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211-20.
- Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25 1, Suppl. 44:S23-7.
- Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:179-85.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. A systemic review and meta-analysis of relapses in ANCA-associated vasculitis: what is the effect of low-dose corticosteroids? *J Am Soc Nephrol*. 2007;19:PO919.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36-44.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-8.
- Framssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, De Jong PE, Hoorntje SJ, et al. Antiproteinase-3 and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2000;57:2195-206.
- Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990;97:906-12.
- Reuter M, Schnabel A, Wesner F, Tetzlaff K, Risheng Y, Gross WL, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest*. 1998;114:500-6.
- Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2003;13:36-42.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003;49:388-93.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983;98:76-85.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-98.
- Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:522-6.
- Bambery P, Sakhyja V, Behera D, Deodhar SD. Pleural effusions in Wegener's granulomatosis: report of five patients and a brief review of the literature. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:445-7.
- Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:S48-59.
- Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:21-38.
- Seo JB, Im JG, Chung JW, Song JW, Goo JM, Park JH, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol*. 2000;73:1224-31.
- Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2003;13:36-42.
- Lynch III JP, White E, Tazelaar H, Langford CA. Wegener's granulomatosis: evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:491-521.
- Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:475-82.
- Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:17-24.

61. Boomsma MM, Stegerman CA, Van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2025-33.
62. Villiger PM, Guillemin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev.* 2010;9:812-9.
63. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev.* 2010;9:657-60.
64. Takahashi K, Hayashi S, Ushiyama O, Sueoka N, Fukuoka M, Nagasawa K. Development of microscopic polyangiitis in patients with chronic airway disease. *Lung.* 2005;183:273-81.
65. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillemin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage: a study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires. Medicine (Baltimore).* 2000;79:222-33.
66. Pagnoux C, Guilpan P, Guillemin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:25-32.
67. Lanham JC, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine.* 1984;63:65-81.
68. Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine.* 1999;78:26-37.
69. Tawi A, Diab K, Arayssi T. Leukotriene antagonists and the Churg-Strauss syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:218-27.
70. Cooper SM, Libman BS, Lazrovich M. Churg-Strauss syndrome in a group of patients receiving fluticasone for asthma. *J Rheumatol.* 2002;29:2651-2.
71. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambucetti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology.* 2002;41:1286-94.
72. Hirasaki S, Kamei T, Iwasaki Y, Miyatake H, Hiratsuka I, Horiike A, et al. Churg-Strauss syndrome with pleural involvement. *Intern Med.* 2000;39:976-8.
73. Martínez-Marín MA, Soria-Navarro J, Ruiz-Ruiz FJ, Tieso-María E, Conejero-Del Mazo R. Síndrome de Churg-Strauss asociado a síndrome de Wells. *Rev Clin Esp.* 2012;212:e7-10.
74. Tutor-Ureta P, Martín Jiménez ML, Bellas C, Goizueta San Martín G, Yebra-Bango M, Vargas JA. Polimiositis como forma de presentación de síndrome de Churg-Strauss. *Rev Clin Esp.* 2011;211:e25-7.
75. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143:632-8.
76. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:767-72.
77. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome. Radiologic and clinical findings. *Chest.* 2000;117:117-24.
78. Conron M, Huw LCB. Churg-Strauss syndrome. *Thorax.* 2000;55:870-7.
79. Prakash UBS. Vasculitis syndromes. En: Baium GL, Crappo JL, Celli BR, Karlinsky JB, editores. *Textbook of pulmonary disease.* 6.ª ed. Filadelfia, PA: Lippincott-Raven; 1998. p. 1043-5.
80. Nick J, Tuder R, May R, Fisher J. Polyarteritis nodosa with pulmonary vasculitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:450-3.
81. Guo X, Gopalan R, Ugbarugba S, Stringer H, Heisler M, Foreman M, et al. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa complicated by pulmonary hemorrhage. *Chest.* 2001;119:1608-10.
82. Menon Y, Singh R, Cuchacovich R, Espinoza LR. Pulmonary involvement in hepatitis B-related polyarteritis nodosa. *Chest.* 2002;122:1497-8.
83. Naniwa T, Maeda T, Shimizu S, Ito R. Hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa presenting with multiple lung nodules and cavitory lesions. *Chest.* 2010;138:195-7.
84. Matsumoto T, Homma S, Okadam M, Kuwabara N, Kira S, Hoshi T, et al. The lung in polyarteritis nodosa: A pathologic study of 10 cases. *Hum Pathol.* 1993;24:717-24.
85. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol.* 1997;36:360-5.
86. Rodríguez-Vidal FF, Roig Figueroa V, Pérez-Lucen E, Ledesma Jurado V, Ramírez Gurruchaga P, Aguilar Escobar FJ, et al. Alveolar hemorrhage in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *An Med Interna.* 1998;15:661-3.
87. Gómez-Tello V, Onoro-Canaveral JJ, De la Casa-Monje RM, Gómez-Casero RB, Moreno Hurtrez JL, García-Montes M, et al. Diffuse recidivant alveolar hemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Intensive Care Med.* 1999;25:319-22.
88. Amital H, Rubinow A, Naparstek Y. Alveolar hemorrhage in cryoglobulinemia—an indicator of poor prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:616-20.
89. Viegli G, Fornai E, Ferri C, Di Munno O, Begliomini E, Vitali C, et al. Lung function in essential mixed cryoglobulinemia: a short-term follow-up. *Clin Rheumatol.* 1989;8:331-8.
90. Zackrisson LH, Katz P. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with essential mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1627-30.
91. Suzuki R, Morita H, Komukai D, Hasegawa T, Nakao N, Ideura T, et al. Mixed cryoglobulinemia due to chronic hepatitis C with severe pulmonary involvement. *Intern Med.* 2003;42:1210-4.
92. García-Purrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:149-56.
93. Usui K, Ochiai T, Muto R, Abe I, Aikawa M, Kikushima K, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage as a fatal complication of Schönlein-Henoch purpura. *J Dermatol.* 2007;34:705-8.
94. De la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Saus Sarrías C, Morey Molina A. Schönlein-Henoch nephritis complicated with pulmonary renal syndrome. *An Med Interna.* 2005;22:441-4.
95. Machado EBV, Michet CJ, Ballard DJ. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum.* 1988;31:745-9.
96. Walsh SJ, Mc Clelland JJ, Owens CG, Callender ME. Fever and dry cough in a patient with a prosthetic heart valve. An interesting presentation of temporal arteritis. *Rheumatology.* 2001;40:714-5.
97. Larson TS, Hepper NGG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1984;101:594-7.
98. Karachalios G, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Pleural effusion in temporal arteritis. *In Vivo.* 2003;17:151-2.
99. Karam GH, Fulmer JD. Giant cell arteritis presenting as interstitial lung disease. *Chest.* 1982;82:781-4.
100. Le Thi Huong D, Andreu MR, Duhaut P, Godeau P, Piette JC. Intra-alveolar haemorrhage in temporal arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:189-90.
101. Garrouste C, Sailler L, Astudillo L, Lavyssièrre L, Cointault O, Borel C, et al. Fulminant alveolar hemorrhage: evolution of giant cell arteritis to ANCA-positive vasculitis? *Rev Med Interne.* 2008;29:232-5.
102. Huong Dle T, Andreu MR, Duhaut P, Godeau P, Piette JC. Intra-alveolar haemorrhage in temporal arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:189-90.
103. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJK, Mc Clelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complications (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. A population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3532-7.
104. Ladanyi M, Fraser RS. Pulmonary involvement in giant cell arteritis. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111:1178-89.
105. Roubin SR, Lamela AV, Pardo CB, Juanatey JR. Diagnóstico de arteritis de Takayasu a los 64 años: ¿vale la pena pararse en la exploración física? *Rev Clin Esp.* 2011;211:611-2.
106. Neidhart B, Koseck R, Bachmann LM, Stey C. Exertional dyspnea as initial manifestation of Takayasu's arteritis — A case report and literature review. *BMC Pulmonary Medicine.* 2001;1:3.
107. Savage BJ, Gupta RK, Angle J, Okusa MD. Takayasu arteritis presenting as a pulmonary-renal syndrome. *Am J Med Sci.* 2003;325:275-81.
108. Koyabu S, Isaka N, Yada T, Konishi T, Nakano T. Severe respiratory failure caused by recurrent pulmonary hemorrhage in Takayasu's arteritis. *Chest.* 1993;104:1905-6.
109. Cilli A, Ozdemir T, Ogü C. Takayasu's arteritis presenting with bilateral parenchymal consolidations and severe respiratory failure. *Respiration.* 2001;68:628-30.
110. Matsubara O, Yoshimura N, Tamura A, Kasuga T, Yamada I, Numano F, et al. Pathological features of the pulmonary artery in Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:18-25.
111. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels.* 1992; Suppl. 7:S11-7.
112. Yagüe-Romeo D, Angulo-Hervías E, Hueso-del Río LE. Utilidad de la tomografía computarizada y de la resonancia magnética en el diagnóstico de la arteritis de Takayasu. *Rev Clin Esp.* 2010;210:e11-2.
113. Webb M, Chambers A, Al Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:627-34.
114. Guillemin L, Cohen P, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Puechal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum.* 2003;49:93-100.
115. Guillemin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187-98.
116. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80.
117. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-803.
118. Hiemstra I, Walsh M, de Groot K, Hauser T, Mahr A, Pagnoux C, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil vs azathioprine for maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis (IMPROVE). *APMIS.* 2009;117 Suppl 127:77-8.
119. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB, et al. Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet.* 1976;1:711-5.
120. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine. A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis: a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:206-13.
121. Isoda K, Nuri K, Shoda T, Kotani T, Satoh T, Ishida S, et al. Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and hemorrhage: a case report and review of literature. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2010;33:111-5.

122. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1149–53.
123. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single center experience. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:42–7.
124. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomised trial of plasma exchange or high dose methyl prednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180.
125. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1126.
126. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNF $\alpha$  blockade with infliximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:717.
127. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquieres G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis Sep.* 2008;67:1343–6.
128. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNF blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3307–14.
129. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Cuadrado M, Khamashta M. BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* 2010;3:188–93.
130. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93:433.
131. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1991;337:1137–9.
132. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, openlabel study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:308–17.
133. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity: insights from the clinic. *Immunity.* 2004;20:517–27.
134. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262–8.
135. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Lugmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–20.
136. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32.
137. Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:622.
138. Specks U. Rituximab for ANCA-associated vasculitis (the RAVE-trial). *Proceedings of the 14th international vasculitis and ANCA workshop. APMIS.* 2009;117 Suppl. 127. A22.73.