

PERIARTERITIS NODOSA: ESTUDIO DE LA AFECTACION PULMONAR BASADO EN 41 CASOS

J. MORERA, R. ORRIOLS, LL. BERNARDO*,
J. PRUÑONOSA, F. MORELL, R. VIDAL**, C. RICHARD**
y M. SANS*

Sección de Neumología.
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón.
Universidad Autónoma. Barcelona.

Introducción

El estudio del primer caso de periarteritis nodosa (PAN) por Kussmaul y Maier, en 1866¹ reveló la indemnidad de los vasos pulmonares, sin que las ulteriores observaciones durante el siglo XIX² modificaran este concepto.

A principios del siglo presente se constató que si bien los vasos pulmonares no siempre estaban indemnes, se afectaban en menor grado que los de otros órganos, de forma que en 1923 Gruber³ estableció que la participación de las ramas bronquiales se producía en un 8 % y la de las pulmonares en un 3,6 %.

La escasa importancia de los pulmones en la PAN se cuestionó progresivamente hasta el punto que a principios de 1950 los trabajos de Rose y Spencer⁴⁻⁶ habían invertido los primeros juicios, proponiendo que en una tercera parte de los casos de PAN la participación pulmonar era un hecho principal, que incluso condicionaba una peor gravedad y pronóstico, soportando la corriente de opinión que la PAN se podía clasificar según si cursaba con o sin afectación pulmonar. Estos con-

ceptos penetraron profundamente en la literatura, hasta la actualidad.

Este viraje se habría producido seguramente porque entre los casos comunicados de PAN por Rose y Spencer se incluían otras formas de angéitis necrotizantes (AN), como la granulomatosis de Wegener (GW) y la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss (GA) que ya habían sido descritas con anterioridad^{7,8} y que sí efectivamente tenían una predilección por el aparato respiratorio.

Si bien en la actualidad se vuelve a considerar que la PAN afecta sólo raramente al pulmón^{9,10} la polémica de ninguna forma se puede considerar cerrada, debido a que no existe unanimidad sobre si la GA es una entidad bien individualizada o no lo es¹¹⁻¹⁶. En cierto sentido varias de las disciplinas que contemplan el problema de periarteritis nodosa tienen puntos de vista distintos como resultado de una perspectiva de la especialidad, perspectiva que en nuestra opinión no siempre ha prevalecido en el campo de la neumología¹⁷.

Aunque los aspectos clínicos prácticamente han quedado ya superados¹⁸, pensamos que respecto a la clínica respiratoria, manifestaciones radiológicas, etc., existen puntos de confusión. Con la finalidad de adquirir en lo posible una experiencia propia sobre la frecuencia con que la PAN lesiona el pulmón, en qué grado y con qué manifestaciones, hemos revisado retrospectivamente la casuística de nuestro centro.

* Servicio de Anatomía Patológica.

** Departamento de Medicina.

Recibido el día 19 de septiembre de 1981.

Material y métodos

1. *Pacientes.* Se revisaron 41 casos que durante el período de enero de 1971 al diciembre de 1979 fueron diagnosticados de PAN, sin incluir a los pacientes de edad inferior a los siete años. Algunos de ellos ya habían sido publicados previamente¹⁹. Se descartaron aquellos casos que no reunían información suficiente para el presente estudio, y los que no reunían criterios mínimos para el diagnóstico de PAN. Se consideraron criterios mínimos los siguientes: a) clínica compatible, b) histología diagnóstica mediante una o más biopsias y/o estudio necróptico, y c) exclusión en lo posible de otras AN.

No se incluyen cuatro casos cuya catalogación fue de GA vistos durante este período de tiempo, sin que ello presuponga que los autores la consideren una entidad diferente que la PAN²⁰.

2. *Estudios.* A todos ellos se les había practicado historia clínica, exploración física, radiografía de tórax, y analítica de rutina amplia. Dependiendo de la época en que se habían visto a los pacientes se les había investigado crioglobulina y Ag HB.

A prácticamente la totalidad de enfermos se les había practicado múltiples exploraciones complementarias, dependiendo de su clínica (electrocardiograma, velocidad de conducción, arteriografía, etc.). A todos ellos se les había practicado estudio histológico de al menos un tejido y/o estudio necróptico.

A 11 pacientes de los 41 que constituyen la presente serie, se les había practicado necropsia. De todos ellos, dos patólogos revisaron preparaciones de al menos dos tejidos, que junto al protocolo previo macroscópico y microscópico permitía una correcta catalogación de los casos. De todos los casos necrópticos, dos patólogos revisaron las preparaciones pulmonares disponibles, y además se realizaron un número variable de cortes de los bloques de tejido pulmonar conservados, que en todos los casos comprendía parénquima presuntamente sano y presuntamente afecto en el momento de la necropsia.

En los 30 casos restantes se consiguieron 31 biopsias diagnósticas de PAN y en cuatro de ellos se detectaron aneurismas en la arteriografía. Se revisaron las biopsias de los casos en que el informe inicial no era totalmente concluyente y/o que por otros motivos se podían considerar dudosos, con el fin de una catalogación correcta. Ningunos de los tejidos estudiados mediante biopsia comprendía pulmón.

Resultados

De los 41 pacientes, 26 (63,4 %) fueron varones, y 15 (36,6 %) fueron mujeres.

La edad en el momento del diagnóstico osciló entre los 20 y 79 años, con un promedio de 51,4.

El tiempo de seguimiento que constaba oscilaba entre uno y 84 meses, con un promedio de 22 meses. Durante este período, 14 (34 %) fallecieron, siendo autorizada la necropsia en 11 de ellos.

En dos casos (4,8 %) existían antecedentes respiratorios bronquiales compatibles con BNCO. En sólo un caso (2,4 %) la clínica respiratoria tenía protagonismo, en forma de insuficiencia respiratoria y hemoptisis.

En 26 pacientes (63,4 %) la radiografía de tórax siempre fue normal. En otros 15 existía algún elemento patológico en al menos alguna radiografía de tórax que fuera constatable (36,6 %). En 11 casos las alteraciones halladas no se consideraron que pudieran estar directamente relacionadas con la vasculitis pudiéndose atribuir a tuberculosis antigua, derrame pleural por cirrosis, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, y otros como edema pulmonar, aspiración, sobreinfección u otras. En

tres casos (7,3 %) se observaron anomalías radiológicas probablemente relacionables con vasculitis, en forma de infiltrados que por diversos criterios clínicos se consideraron que no estaban relacionados con otros procesos intercurrentes. Sólo en un caso las anomalías radiológicas se consideraron que de forma segura estaban producidas por vasculitis, al comprobarse por necropsia. De esta manera, se consideró la afectación radiológica del tórax, en relación a la PAN, como segura, probable, no relacionada y nula (tabla I).

Las historias clínicas que se resumen a continuación ilustran ejemplos de dos casos, el primero, con afectación radiológica pulmonar considerada como segura y, el segundo, con afectación considerada como probable.

Caso 1. — J.R. P.M., varón de 51 años de edad con antecedentes personales de bronquitis crónica simple, que ingresó para estudio de un cuadro de febrícula, síndrome tóxico, constipación y dolor en hipocondrio derecho de un mes de evolución. A la exploración: paciente caquético, deshidratado, febricular (T:37,3° C), taquipneico, TA 120/80, taquicárdico a 100 x'. En abdomen: hepatomegalia de 6 cm por debajo del reborde costal de consistencia dura. Rigidez de nuca. Se practicó punción lumbar que dio salida a un líquido claro con cifras de proteínas y glucosa normales y sin células. La radiografía de tórax fue anodina. En la analítica: VSG de 60 mm a la 1.ª hora, Hto. 35 %, leucocitos 15.400 con 15C/60S/15L/10M, urea 340, creatinina 3,5, bilirrubina 2, GOT 50, GPT 60, FA

TABLA I

| RADIOGRAFIA DE TORAX | PACIENTES | % |
|---------------------------|-----------|------|
| Afectación segura | 1 | 2,4 |
| Afectación probable | 3 | 7,3 |
| Afectación no relacionada | 11 | 26,8 |
| Normal | 26 | 63,4 |

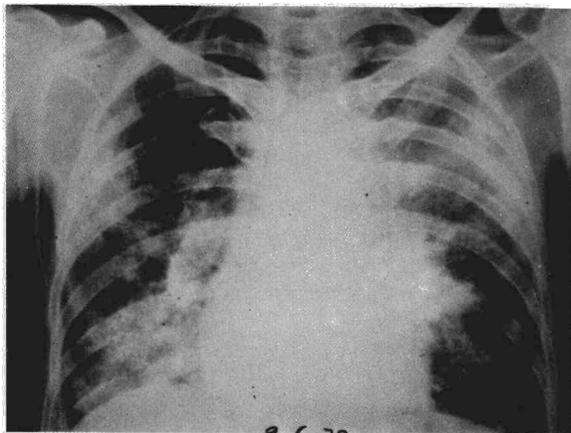


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax del paciente n.º 1. Extensos infiltrados pulmonares bilaterales.

200. Proteinuria 0,5 gr/24 h. Sedimento de orina: 50 hematíes por campo, 20 leucocitos por campo, cilindros granulosos. Resto de las determinaciones practicadas normales. La gammagrafía hepática mostró hepatomegalia sin imágenes frías.

Durante el primer día del ingreso el paciente presentó hemoptisis importante realizándose una broncoscopia que mostró sangrado de lóbulo superior izquierdo sin ninguna otra imagen sospechosa. Posteriormente, de forma progresiva, desarrolló insuficiencia respiratoria grave que obligó a intubación y ventilación mecánica, apareciendo en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares bilaterales difusos (fig. 1). Al segundo día del ingreso se constataron lesiones purpúricas en tórax y abdomen, entrando el paciente en oliguria. Le fueron practicadas biopsias de piel e hígado y, además de todas las medidas sintomáticas necesarias, se instauró tratamiento con prednisona (3 mg/Kg/día). A pesar de este tratamiento, la insuficiencia respiratoria se fue agravando hasta presentar paro cardiorrespiratorio irrecuperable. En la necropsia se

evidenciaron lesiones vasculíticas en hígado, bazo, piel, riñón, intestino y pulmón. Macroscópicamente el pulmón tenía un aspecto amoratado y había lesiones equimóticas en su superficie. Microscópicamente habían lesiones de vasculitis, en las arterias pulmonares de mediano y pequeño tamaño (fig. 2), así como en las ramas de las arterias bronquiales (fig. 3).

Caso 2. — M.A. S.M., paciente varón de 66 años de edad, con antecedentes personales de bronquitis crónica obstructiva, tuberculosis pulmonar e intervenido por glaucoma y cataratas. Su enfermedad actual se había iniciado hacia seis meses con febrícula, síndrome tóxico y cefalea. En la exploración física se halló hepatomegalia de dos centímetros por debajo del reborde costal siendo el resto normal. En la analítica se constató leucocitosis de 14.000 sin desviación a la izquierda, VSG de 60 mm a la 1.ª hora, y GT de 232 y FA de 430, siendo el resto de las determinaciones anodinas incluyendo el HB_sAg, la serología reumática y los anticuerpos antitejido. Los análisis bacteriológicos fueron negativos. En la radiografía de tórax habían sinequias pleurales. Se practicó una biopsia de la temporal que fue normal y una biopsia hepática hallándose granulomas no caseificados. Se orientó al paciente como portador de una arteritis de Horton y se instauró tratamiento con 1 mg/Kg/día de metilprednisolona, mejorando tanto clínica como analíticamente. Al intentar disminuir por dos veces la dosis de corticoides reapareció la sintomatología, la última vez acompañada de aumento de la disnea, lesiones máculo-papulosa en las rodillas e importante debilidad muscular. La analítica demostró, entonces, VSG de 70 mm a la 1.ª hora, leucocitosis de 20.000 leuc/mm³ con eosinofilia de 900 eosinof/mm³, y GT de 310, FA de 515, hematuria, cilindruria y proteinuria. En la radiografía de tórax se constató condensación alveolar en hemitórax izquierdo (fig. 4). Se practicaron biopsias de piel y músculo que mostraron le-

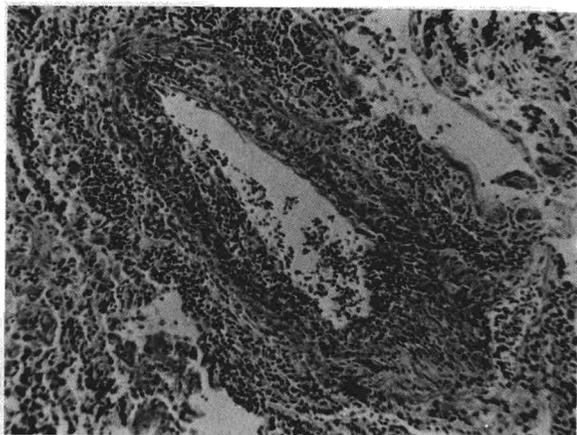


Fig. 2. Angeítis necrotizante de arteriola pulmonar correspondiente a necropsia del paciente n.º 1.

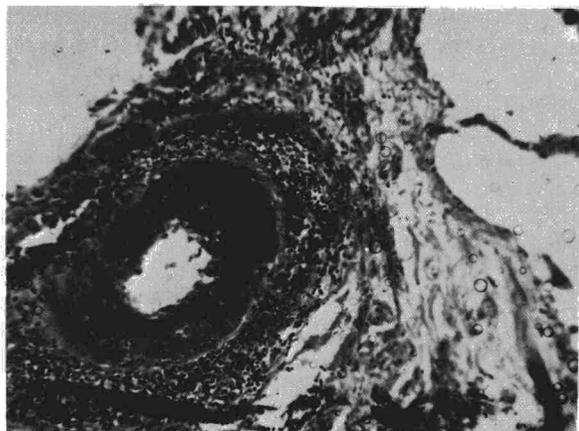


Fig. 3. Angeítis necrotizante de arteriola bronquial correspondiente a necropsia del paciente n.º 1.

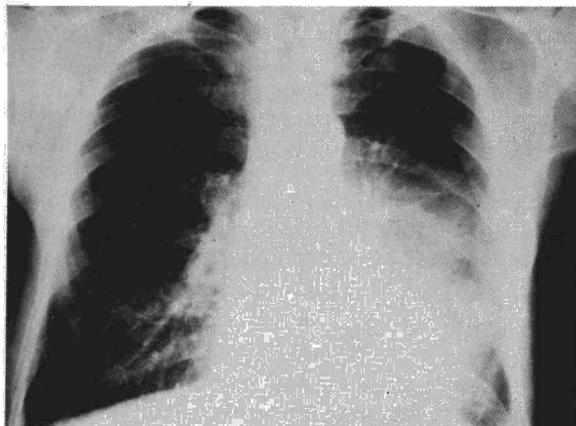


Fig. 4. Radiografía posteroanterior de tórax con condensación alveolar en pulmón izquierdo, correspondiente al paciente n.º 2.

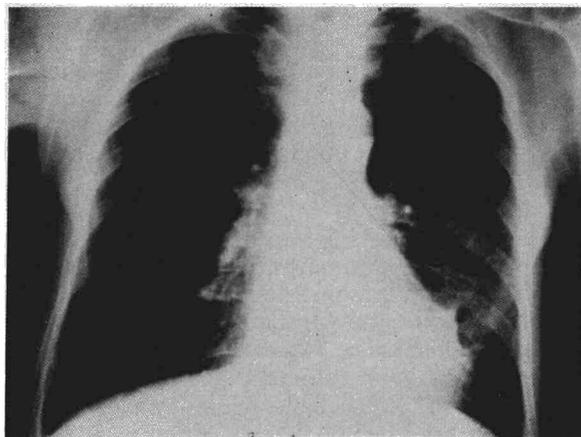


Fig. 5. Radiografía posteroanterior de tórax con evolución favorable, al mes de ser practicada la de la fig. 4.

siones vasculíticas en ambas preparaciones. Tras instaurar tratamiento con metil-prednisolona a 40 mg/24 h (días alternos) y ciclofosfamida a 2 mg/Kg/día el paciente mejoró clínicamente, desapareciendo la imagen radiológica pulmonar (fig. 5). En la actualidad, un año después de haber instaurado el tratamiento, el paciente está prácticamente asintomático.

En ocho casos (19,5 %) se detectó una cifra de eosinófilos, al menos en una determinación, superior a 400/mm³. En cinco (14,3 %) de 35 pacientes a los que se había practicado, se detectó HB_sAg.

Sólo en el caso descrito como n.º 1, se comprobaron extensas lesiones vasculíticas en las ramas de mediano y pequeño calibre de la circulación pulmonar (figs. 2 y 3) así como, en las ramas de las arterias bronquiales. En otro caso se observaron lesiones vasculíticas aisladas en arteriolas bronquiales de un paciente que no había presentado clínica respiratoria ni alteraciones en la radiografía de tórax. Se observaron otras alteraciones histológicas pulmonares como edema pulmonar, zonas de fibrosis localizadas, infartos por tromboembolismo, focos hemorrágicos y membranas hialinas, en varios de ellos, y fueron considerados sin relevancia.

En ninguno de los casos con afectación pulmonar radiológica (segura o probable) o/e histológica pudo detectarse algún elemento que orientara hacia una posible etiología: en ninguno de ellos el antígeno Australia fue positivo, ninguno tenía antecedentes significativos de ingesta de fármacos, ni antecedentes de asma bronquial.

Discusión

La PAN clásica es una vasculitis necrotizante que afecta a arterias de mediano calibre, en ocasiones a venas adyacentes y vasos de menor calibre, con predilección en las bifurcaciones arteriales y

con capacidad de producir microaneurismas y lesiones en distintos estadios. Deben ser excluidas otras formas de angeítis por criterios clínicos e histológicos⁹.

La información disponible para el neumólogo respecto a la frecuencia y a la forma como la PAN afecta al pulmón es contradictoria y, en muchos casos, confusa. En nuestra opinión son varios los factores que la han fomentado: 1.º: Al principio el término PAN se utilizó para incluir todas las variantes de vasculitis que posteriormente se han ido individualizando; 2.º: La nomenclatura anatómica en algunas publicaciones han sido ambiguas, utilizándose en ocasiones el término «tipo PAN»; 3.º: Cuando se comenta la afección pulmonar en las series amplias de PAN no se documenta suficientemente si los síntomas y manifestaciones radiológicas eran atribuibles a lesiones directas o a complicaciones, y 4.º: La controversia sobre la individualidad de la granulomatosis alérgica.

A partir de 1970, en que Treppe y cols.²¹ y Gocke y cols.²², establecieron la relación entre la infección por el virus de la hepatitis (HB_sAg) y la PAN, y de que posteriormente se haya diversamente demostrado el papel de los inmunocomplejos por HB_sAg en la patogenia de la PAN²¹⁻³⁰ puede considerarse que la periarteritis nodosa ha dejado de ser una entidad de etiología desconocida. También durante la década de los 70 se han podido relacionar casos de PAN con otitis serosa³¹, adicción a la anfetamina³² y se ha comprobado que la PAN infantil casi siempre se corresponde con la enfermedad de Kawasaki probablemente causada por una rickettsia.

En esta línea de progresos, hay que colocar el trabajo de Phanuphak y cols.³⁶, que al estudiar seis casos de PAN y antecedentes de asma bronquial y/o rinitis alérgica, descubrieron que todos ellos habían sido sometidos a terapia desensibilizante.

La posible relación entre asma bronquial y PAN fue insinuada por primera vez por Cohen y cols. en 1936³⁷, y posteriormente consolidada por Rackeman y cols.³⁸ y Harkavy y cols.³⁹, 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 autores⁴⁰. La única diferencia constante que estos autores detectaron entre la PAN asociada a asma bronquial y las restantes, era la eosinofilia que ocurría e en el 94 % de los casos, cuando en los no asmáticos esto ocurría sólo en un 65 %.

En 1951, Churg y Strauss⁸ describieron una variante de la PAN, la granulomatosis alérgica, que se caracterizaba por presentarse en pacientes asmáticos con eosinofilia y por la presencia de granulomas extravasculares, además de otras peculiaridades. Recientemente Churg y Strauss^{41,42} se han reafirmado en la individualidad de la entidad. Sólo

Chumbley y cols. en 1975⁴³, después de un caso vacío de 25 años, han publicado una serie suficientemente numerosa.

En 1957, Rose y Spencer⁴, basándose en un extenso estudio retrospectivo de 111 casos de vasculitis, clasificadas como PAN, observaron que un 30 % de ellas se presentaban con síntomas y/o lesiones preferentemente respiratorias. Debido a que la historia natural de estos casos parecía distinta de la de aquellos que respetaban el pulmón, se creyó oportuno dividir a las angiitis necrotizantes en base a la presencia o no de participación respiratoria. En este trabajo se habían incluido entidades o variantes como la GW, y la GA que previamente ya habían sido individualizadas^{7, 8}.

Otros trabajos, además del anterior, contribuyeron a la confusión sobre la participación pulmonar en la PAN. En ocasiones⁴⁴⁻⁴⁵ se mezclaron conceptos anatómo-patológicos distintos o no se definieron adecuadamente y, en otros⁴⁶⁻⁴⁸, no se mencionaban si los cambios apreciados en la radiografía de tórax eran debidos a complicaciones o a lesiones producidas directamente por la vasculitis.

Nosotros hemos pretendido adquirir una experiencia propia a partir de la casuística de PAN clásica de nuestro centro, excluyendo los casos de granulomatosis alérgicas, sin que ello suponga que se trate de una entidad distinta de la PAN²⁰, de granulomatosis de Wegener⁷, y de neumonía eosinófila crónica⁴⁰, etc., y correlacionar las manifestaciones respiratorias —clínicas o radiológicas— con la vasculitis, por criterios patológicos cuando nos ha sido posible, o por criterios clínicos, con el fin de evitar en lo posible los factores de error mencionados.

Entre 41 casos de PAN revisados, 11 de ellos con estudio necrótico, hemos observado: *a.* la participación pulmonar debida a vasculitis en la PAN pudo correlacionarse clínica-radiológica e histológicamente sólo en un caso (2,4 %), siendo el órgano más importantemente afecto, con participación tanto de arteriolas bronquiales como pulmonares; *b.* aunque la radiografía de tórax alterada fue un hecho frecuente, sólo en cuatro (9,8 %) hubo una sospecha fundamentada de que lo era debido a lesiones directas producidas por la PAN, incluyendo el citado previamente; *c.* en dos casos (4,8 %) existieron alteraciones de las arterias bronquiales que no habían originado ni clínica ni radiología; y *d.* en ninguno de los cinco casos con HB_sAg existió afectación pulmonar.

En base a estos resultados creemos que la sintomatología y la afectación de la radiografía de tórax por lesiones producidas directamente por la vasculitis en la PAN clásica son poco frecuentes, hecho que se comprende, por la también poca afectación patológica de los vasos pulmonares.

La rareza con que se afectan los pulmones se podría deber, por una parte, a que después del

hígado y, junto al bazo, tienen una máxima función de «clearance» de inmunocomplejos⁵⁰, y por otra, por ser la circulación pulmonar un circuito de presiones más bajas que las de la circulación sistémica, lo cual también les podría proteger⁵¹.

Resumen

La información disponible para el neumólogo respecto a la frecuencia y forma como la PAN afecta al pulmón es confusa.

Se discuten los factores que han podido contribuir a ello y se revisan retrospectivamente 41 casos de PAN (11 de ellos con estudio necrótico) con el fin de adquirir una opinión.

Se concluye: *a.* la sintomatología respiratoria fue poco frecuente y no hubo ningún caso con asma bronquial; *b.* aunque la radiografía de tórax alterada fue un hecho frecuente, sólo en cuatro (9,8 %) hubo sospecha fundamentada de que lo era debido a lesiones directas producidas por la periarteritis nodosa; *c.* la participación pulmonar debido a vasculitis pudo correlacionarse clínica-radiológica e histológicamente sólo en un caso (2,4 %) siendo, el órgano más afecto, con participación tanto de las arterias bronquiales como pulmonares; *d.* además del anterior, en otro caso (4,8 %) existieron alteraciones vasculíticas de las arterias bronquiales que no habían originado ni clínica ni radiología, y *e.* en ninguno de los cinco casos con HB_sAg existió afectación pulmonar.

Summary

PERIARTERITIS NODOSA: A STUDY OF THE PULMONARY FORM BASED ON 41 CASES

The data on pulmonary involvement in periarteritis nodosa are confusing as to frequency and form.

Possible factors influencing the appearance of periarteritis nodosa in the lung are reviewed and 41 cases with the disorder (11 with necropsy data) were analyzed in an attempt to obtain personal information.

The following conclusions were reached:

a) There were very few symptoms of respiratory disease and none of bronchial asthma.

b) Although chest x-rays frequently showed alterations, in only four cases (9.8 %) were they suspected to signal lesions caused by periarteritis nodosa.

c) In only one case (2.4 %) could a correlation be established between clinical, radiologic and histological findings indicating pulmonary involvement due to vasculitis with both bronchial and pulmonary artery involvement.

d) Furthermore, there was one other case besides the one mentioned above, with alterations due to bronchial artery vasculitis without either clinical or radiological symptoms and signs (4.8 %).

e) There was no pulmonary involvement in any of the 5 cases with HB_sAg.

BIBLIOGRAFIA

1. Kussmaul A, Maier R: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis Nodosa) die mit Rorbus Briiightii und rapid fortschreitender allge einer Muskellahmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866; 1: 484.
2. Ryan TJ: Nineteenth Century Observations en: Microvascular injury. Saunders Co., London 1976; 1-13.
3. Gruber GB: Zur Frage der Periarteritis Nodosa. *Wirchows Arch Path Anat* 1925; 258: 441.
4. Rose GA, Spencer H: Polyarteritis nodosa. *QJ Med* 1957; 26: 43.
5. Rose GA: Clinical features of polyarteritis nodosa with lung involvement. *Br J Tub and Dis Chest* 1957; 51: 113.
6. Spencer H: Pulmonary lesions in polyarteritis nodosa. *Br J Tub and Dis Chest* 1957; 51: 123.
7. Wegener F: Uber generalisierte septische Gefaesserkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936; 29: 202.
8. Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 227.
9. Fauci AS, Haines BF, Katz P: The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic and therapeutic considerations. *Ann Int Med* 1978; 89: 660.
10. Hunder GG, Con DL: Necrotizing Vasculitis. En *Textbook of Rheumatology*. Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Saunders Co. Philadelphia, 1981; 72: 1175-1188.
11. Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471.
12. Fauci AS: Pulmonary vasculitis. En *Immunologic and infectious reactions in the lung*. Kirkpatrick ChH, Reynolds HY. Ed. Marcel Dekker Inc. New York, 1976; 243-259.
13. Lie JT: Nosology of pulmonary vasculitides. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 520.
14. Alarcón-Segovia D: The necrotizing vasculitides. A new pathogenic classification. *Med Clin North Am* 1977; 61: 240.
15. Paronetto F: Systemic nonsuppurative necrotizing angiitis. En *Textbook of Immunopathology*. Ed. Miescher PA, Muller HJ, Grune-Straton, New York, 1976; 58: 1013-1024.
16. Myers AR: Pulmonary manifestations of collagen-vascular diseases. En: *Pulmonary diseases and disorders*: Fishman AP. Ed. McGraw-Hill Book Company, New York, 1980; 909-921.
17. Rubin EH, Siegelman SS: The lung in systemic diseases. *ChC Thomas Pub*, 1969; 69-73.
18. Vertzman L: Polyarteritis nodosa. En *The necrotizing vasculitides*. *Clinic in rheumatic diseases* 1980; 6: 297-317.
19. Morell F, Richart R, Morera J, Moncunill J, Guardia J: Periarteritis nodosa. *Rev Clin Esp* 1976; 142: 217.
20. Morera J: Vasculitis pulmonares. *Arch Bronconeum* (en prensa).
21. Trepo C, Thivolet J: Antigène Australia, hépatite à virus et périartérite nouense. *Presse Méd* 1970; 78: 1575.
22. Gocke DJ, Hsu K, Morgan MM, Bombardieri S, Lockshin M, Christian CL: Association between poyarteritis associated with Australia antigen positive hepatitis. *Lancet* 2: 1970; 1149.
23. Prince AM, Trepo C: Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. *Lancet* 1971; 1: 1309.
24. Baker AL, Kaplan MM, Benz BC, Sidel JS, Wolfe HJ: Polyarteritis associated with Australia antigen positive hepatitis. *Gastroenterology* 1972; 62: 105.
25. Heathcote EJJ, Dudley FJ, Sherlock SA: The association of polyarteritis and Australia antigen. *Digestion* 1972; 6: 280.
26. Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL, Gocke DJ: Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long term observations in nine patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 1.
27. Duffy J, Lidsky MD, Sharp JT, Davis JS, Person DA, Hollinger FB, Min KW: Polyarthritits, polyarteritits and hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 19.
28. Trepo CG, Zuckerman AJ, Bird RC, Prince AM: The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in periarteritis nodosa. *J Clin Pathol* 1974; 27: 863.
29. Fye KH, Becker MJ, Teophilopoulos AN, Moutso-poulos H, Feldman JL, 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* 1977; 62: 783.
30. Michalack T: Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1978; 90: 619.
31. Sergent JS, Christian CL: Necrotizing vasculitis after acute serous otitis media. *Ann Int Med* 1974; 81: 195.
32. Citron BP, Halpern M, McCarron M, Lundberg C, McCormick R, Pincus IJ, Tatter D, Haverback BJ: Necrotizing angiitis associated with drug abuse. *N Eng J Med* 1970; 283: 1003.
33. Tamaka N, Sekimoto K, Naoe S: Kawasaki's disease. Relationship with infantile periarteritis nodosa. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 81.
34. Landing BH, Larson EJ: 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* 1977; 59: 651.
35. Hamashima Y: Kawasaki's disease. En *The necrotizing vasculitis*. Ed. Alarcón-Segovia D. Saunders, Philadelphia, 1970; 319-338.
36. Phanuphak P, Kohler PF: Comienzo de la poliarteritits nodosa durante el tratamiento de hiposensibilización alérgica (versión esp.). *Am J Med* 1980; 68: 479.
37. Cohen MB, Kline BS, Young AM: The clinical diagnosis of periarteritis nodosa. *JAMA* 1936; 107: 1555.
38. Rackman FM, Greene JE: Periarteritis nodosa and asthma. *Tr A Am Physicians* 1939; 54: 112.
39. Harkavy J: Vascular allergy. *Arch Int Med* 1941; 67: 709.
40. Wilson KS, Alexander HL: The relations of periarteritis nodosa to bronchial asthma and other forma of human hypersensitiveness. *J Lab Clin Med* 1945; 30: 195.
41. Churg J, Strauss L, Glabman S: Necrotizing angiitis. En *Nephrology*. Ed. Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP. Ed. Wiley-Flammarion, New York, 1979; 621-629.
42. Churg J, Strauss L: (Letter). *New Eng J Med* 1981; 304: 611.
43. Abul-Haj SK, Flanagan P: Asthma associated with disseminated necrotizing granulomatous vasculitis, the Churg-Strauss syndrome: report of a case. *Med Ann DC* 1961; 30: 676.
44. Pagel W: Poliarteritis nodosa and the «rheumatic» diseases. *J Clin Path* 1951; 4: 137-155.
45. Dollory CT: Polyarteritis nodosa. *Brti MJ* 1969; 1: 827-829.
46. Garland LM, Sisson MA: Roentgen findings in the «collagen» diseases. *Amer J Roentgenol* 1954; 71: 581-598.
47. Ellman Paud Cudkowicz L: Pulmonary manifestations in the diffuse collagen diseases. *Thorax* 1954; 9: 46-57.
48. Sullivan MA, Miller DK: Pulmonary manifestations in collagen disease 1962; 110: 769-781.
49. Plans C, Morell F, Morera J, Bernadó LL, Oriol J, Orriols R: Neumonia eosinófila crónica. *Estudio de ocho casos*. *Medicina Clínica* 1981; 77: 8-17.
50. Mannik M, Arend WP: Fate of performed immune complexes in rabbits and Rhesus monkeys. *J Exp Med* 1971; 134: 19.
51. Fisher ER, Bork J: Effect of hypertension on vascular and other lesions of serum sickness. *Am J Pathol* 1961; 39: 665.