> REVISIÓN
Vasculitis y hemorragia pulmonar

Carmen Montero Martínez, Iria Vidal Garcia, Sergio Varela Vales
Servicio de Neumología. Complexo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

1. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son procesos que se caracterizan por la inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos y pueden ser primarias o secundarias. Las secundarias son debidas a otra enfermedad bien definida (endocarditis, neoplasias, enfermedades del colágeno, etc.). Las vasculitis primarias son un grupo amplio de enfermedades sistémicas cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen del tamaño de los vasos afectados y de los órganos involucrados[1].

La clasificación es compleja debido al solapamiento de las manifestaciones clínicas y a que las alteraciones histológicas y los marcadores serológicos no tienen suficiente especificidad. La clasificación y definición ideal no existe pero ha mejorado en las últimas décadas debido a los avances en el conocimiento de la patogenia.

En 1990 la *American Collage of Rheumatology (ACR)* elaboró una nueva clasificación basada en datos de pacientes diagnosticados de vasculitis. Posteriormente en la conferencia de Chapell Hill se creó un consenso para la definición y clasificación de las vasculitis sistémicas que tiene en cuenta criterios histopatológicos, fundamentalmente el tamaño de los vasos afectados, la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y manifestaciones clínicas[2]. Esta clasificación es la aceptada actualmente (Tabla 1).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las vasculitis sistémicas son enfermedades muy raras. La epidemiología es difícil de conocer porque se basa en series largas que proceden de hospitales terciarios y que no hacen referencia a la población. Por otra parte los criterios diagnósticos han cambiado a lo largo de los años y esto también dificulta la interpretación de los datos epidemiológicos. Así observamos que la incidencia de la granulomatosis de Wegener (GW) aumentó de 0,5-0,7 casos por millón de habitantes desde 1980 a 2,8 casos/millón de habitantes en las últimas décadas, pero no sabemos si esto expresa un verdadero aumento de la enfermedad o únicamente un mayor número de diagnósticos.

Un estudio reciente en Galicia mostró que la incidencia anual de vasculitis era de 13 casos por millón de habitantes y la incidencia de GW fue de 2,9 casos/millón de habitantes, 7,9 la de poliarteritis microscópica (PAM) y 1,31 la del Síndrome de Churg-Strauss (SCHS). La mayor incidencia se observó entre los 55-64 años[3].

Tabla 1

Clasificación de vasculitis (Consenso de Chapell Hill)
Vasculitis de vasos grandes:
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos de tamaño medio:
Poliarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasa
Vasculitis de vasos pequeños:
Granulomatosis de Wegener
Poliangeítis microscópica
Síndrome de Churg Strauss
Púrpura de Henoch-Schölein
Crioglobulinemia esencial
Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Correspondencia: Carmen Montero Martínez
Correo electrónico: carmen_montero@canalejo.org

Otro aspecto epidemiológico importante es la predilección étnica que existe en ciertas vasculitis. La GW afecta fundamentalmente a blancos y del norte de Europa mientras que en el sur de Europa y en la población mediterránea parece que es más frecuente la PAM. La enfermedad de Behçet predomina en población asiática y en Turquía.

3. ETIOPATOGENIA

En general se acepta que las vasculitis se producen por un mecanismo inmunológico que ocurre ante ciertos estímulos antigénicos, aunque no disponemos de pruebas directas para sustentar esta hipótesis. Además no se conoce la razón de que algunos individuos desarrollen vasculítis en respuesta a ciertos antígenos y otros no. Lo más probable es que en la expresión final de un síndrome vasculítico participen varios factores: causas genéticas, ambientales y mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria a ciertos antígenos[4,5]. Los posibles mecanismos de lesión vascular en los síndromes vasculíticos se expresan en la tabla 2 y de forma resumida se expone a continuación.

3.1. Formación de inmunocomplejos

El mecanismo más aceptado de vasculitis por inmunocomplejos es el depósito de estos en la pared de los vasos, aunque esto no se ha demostrado claramente. Hay muchos pacientes con vasculitis en actividad en los que no se demuestran inmunocomplejos circulantes ni depósito de estos en los vasos. Además, solo raramente se ha identificado el antígeno que forma parte del complejo inmunitario. Se sabe que hay un subgrupo de pacientes con poliarteritis nudosa en los que el antígeno de la hepatitis B forma parte del complejo inmunitario que se deposita en los vasos y que circula en la sangre. Asimismo, también se ha observado que en la crioglobulinemia mixta esencial se puede encontrar el antígeno de la hepatitis C. El papel de otros virus como el Parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el desarrollo de vasculitis no está totalmente demostrado.

Tabla 2

Mecanismos posibles de lesión vascular en los síndromes vasculíticos
Formación o depósito de inmunocomplejos:
Púrpura de Henoch-Schölein
Crioglobulinemia esencial vinculada a hepatitis C
Vasculitis leucocitoclástica cutánea
Poliarteritis nudosa vinculada a hepatitis B
Enfermedad del suero y vasculitis cutánea
Producción de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos:
Granulomatosis de Wegener
Poliangeítis microscópica
Síndrome de Churg Strauss
Respuesta patógena de linfocitos T y formación de granulomas:
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg Strauss

3.2. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

Los ANCA son una clase de anticuerpos dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de los polimorfonucleares. Se han clasificado en tres grupos según el patrón de tinción mediante inmunofluorescencia indirecta: C (citoplasmáticos), P (perinucleares) y A (atípicos).

El término ANCA citoplasmático (c-ANCA) se refiere a un patrón difuso y granular con el que se tiñe el citoplasma y se observa con el microscopio inmunofluorescente. El antígeno principal de los cANCA es la proteinasa-3 (PR3), que es una proteína neutra presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Este patrón es frecuente en pacientes con vasculitis de pequeño vaso: GW, PAM y glomerulonefritis necrotizante en semiluna[6,7,8].

El término ANCA perinuclear (p-ANCA) se refiere al patrón de tinción perinuclear o nuclear que presentan los neutrófilos. El antígeno principal en este patrón es la mieloperoxidasa (MPO) y se observa en la PAM, glomerulonefritis, SCHS, Síndrome de Goodpasture y GW. También hay otros antígenos localizados en los neutrófilos que originan un patrón p-ANCA: la elastasa, captesina G, lactoferrina, lisozima y la proteína bactericida y amplificadora de la permeabilidad (PBAP). Estas proteínas las utilizan los neutrófilos para su función microbicida y ello sugiere que la infección podría tener un papel en la etiología de las vasculitis. Este patrón de p-ANCA no mieloperoxidasa específico se ha observado en enfermedades inmunológicas reumáticas y no reumáticas, infecciones como la endocarditis o infecciones respiratorias bacterianas en pacientes con fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal y con ciertos medicamentos.

Un estudio del grupo de Cambridge ha mostrado la pre-

sencia de BPAB-ANCA en un 80-90 % de pacientes con fibrosis quística y los títulos fueron más altos en aquellos con peor función pulmonar. Seis de estos pacientes tenían vasculitis secundaria y títulos más altos de BPAB-ANCA[9]. Otros autores también demostraron que una infección puede desencadenar una exacerbación de vasculitis sistémica y que ser portadores crónicos de staphilococcus aureus en las fosas nasales predispone a la exacerbación de vasculitis. La hipótesis infecciosa también la apoyaría la respuesta al septrin en pacientes con GW.

3.3. Respuesta de los linfocitos T y formación de granulomas

Otros mecanismos inmunopatogénicos que pueden contribuir a las lesiones vasculares son la hipersensibilidad retardada y la inmunidad celular como se expresa en el cuadro histológico de las vasculitis granulomatosas. Las células endoteliales de los vasos pueden expresar moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de la clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (INFγ) y participar en las reacciones inmunitarias mediante la interacción con los linfocitos T CD4+. Además, las células endoteliales pueden secretar interleucina 1 (IL-1) que activa los linfocitos T e inicia y propaga los procesos inmunitarios en el interior de la pared vascular. La IL-1 y el TNF-alfa son potentes inductores de las moléculas de adherencia del leucocito al endotelio (ELAM-1) y de las moléculas de adherencia a las células vasculares 1 (VCAM-1), que favorecen la unión de los leucocitos a la pared vascular.

En algunas vasculitis se han sugerido otros mecanismos como la citotoxicidad celular directa, anticuerpos dirigidos contra los componentes de los vasos o la citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos. Estos mecanismos no se han demostrado en ninguno de los síndromes vasculíticos conocidos.

4. VASCULITIS PULMONARES

Las vasculitis pueden producir varias lesiones a nivel del aparato respiratorio: afectación de la vía aérea superior (sinusitis, otitis y estenosis de la vía aérea), alteraciones en estructuras mediastínicas, en la pleura y, más frecuentemente, lesiones pulmonares. Estas vasculitis incluyen la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis microscópica, el Síndrome de Churg-Strauss y otras vasculitis que afectan al pulmón con menos frecuencia: la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behçet.

4.1. GRANULOMATOSIS DE WEGENER

En 1954 Godman and Churg describieron 29 casos de GW y acuñaron la tríada clásica de GW: inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis generalizada necrotizante afectando a arterias pequeñas y vénulas y glomerulonefritis necrotizante. Posteriormente Carrigton y Liebow introdujeron el término de GW limitada al pulmón como una forma de GW menos grave.

En 1990 la ACR[10] elaboró los criterios para la clasificación de GW (Tabla 3). La finalidad de estos criterios es fundamentalmente el diagnóstico diferencial con otras vasculitis. En el consenso de Chapell Hill se aceptaron estos criterios y se enfatizó que el diagnóstico de GW depende de la correlación de datos clínicos, hallazgos histológicos y pruebas de laboratorio[2].

4.1.1. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la GW suelen iniciarse en el tracto respiratorio y pueden persistir limitados a este órgano durante tiempo, con poca morbilidad. Cuando progresa a una forma generalizada el órgano afectado determina el cuadro clínico y el pronóstico. Durante la forma limitada hay pocos síntomas sistémicos y los marcadores de actividad inflamatoria como la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva están poco elevados. En la enfer-

Tabla 3

Criterios de la ACR 1990 para el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener	
Criterio	Definición
Inflamación nasal u oral	Úlceras orales dolorosas o secreción nasal purulenta o sanguinolenta
Alteración en rx de tórax	Nódulos, cavidades o infiltrado persistente
Alteración del sedimento de orina	Microhematuria o cilindruria
Inflamación granulomatosa	Biopsia con granulomas o inflamación en la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular

medad generalizada hay síntomas sistémicos como mal estar general, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Las artralgias generalmente también son un signo de enfermedad generalizada. Aunque la mayoría de pacientes con formas limitadas progresan a enfermedad sistémica con afectación renal si no se tratan, esto no ocurre en todos los pacientes. La presencia de c-ANCAS es un indicador de progresión de la enfermedad[4,5,11].

Las principales manifestaciones clínicas y afectación de los diferentes órganos se resumen en la tabla 4 y a continuación explicamos las manifestaciones a nivel del tracto respiratorio.

El 99 % de pacientes con GW tiene manifestaciones en el oído, nariz y orofaringe. Las más frecuentes son la rinitis crónica, con o sin epistaxis, sinusitis crónica y otitis serosa. La afectación del cartílago nasal puede producir perforación del tabique y una deformidad nasal muy característica conocida como “silla de montar”.

Las manifestaciones de la vía aérea pueden producir síntomas que simulan asma. Las curvas flujo volumen pueden sugerir obstrucción de vía aérea y su localización. La inflamación de la tráquea o bronquios puede presentarse como ulceración de la mucosa, pseudotumor inflamatorio intrabronquial y, si hay afectación del cartílago, broncomalacia. La localización más frecuente es el área subglótica y, por razones que no conocemos, se observa con más frecuencia en pacientes jóvenes. Estas lesiones de la GW son iguales a las observadas en la PAM y difíciles de diferenciar de la policondritis recidivante[12,13,14].

Tabla 4

Manifestaciones clínicas y ANCA en la GW, PAM y SCHS			
	GW	**PAM**	**SCHS**
Pulmón	Muy frecuente (70-95 %) Síntomas: tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis. Afectación endobronquial en el 10-15 %	Moderadamente frecuente (10-30 %) Hemorragia alveolar frecuente	Siempre asma. Infiltrados pulmonares / neumonía eosinófila
Riñón	GRP en el 50-90 %	GRP siempre	GRP en el 10-50 %
Vía aérea superior	Muy frecuente (70-95 %) Úlceras y lesiones destructivas de cartílago nasal	Frecuencia variable	Sinusitis en el 20-70 %, pero no lesiones destructivas
Síntomas constitucionales	Frecuentes: fiebre, pérdida de peso	Muy frecuentes y generalmente preceden la enfermedad	Frecuentes
Músculo-esquelético	Artralgias, artritis y mialgias en el 50 %	Artralgias y mialgias en el 50 %	Artralgias y mialgias en el 50 %
Oculares	Frecuentes (25-50 %). Uveítis y úlceras oculares	0-30 %	Infrecuente
Cardíacos	5-15 %	10-20 %	Frecuente (30-60 %) Alteraciones de la conducción. Disfunción sistólica / diastólica o afectación de coronarias. Es la principal causa de muerte
Gastrointestinales	Infrecuente	Frecuente (35-45 %) Pueden observarse aneurismas en vísceras	Frecuente (30-60 %) Hemorragia, dolor abdominal, infarto o perforación
Cutáneos	Frecuente. Púrpura, úlceras, nódulos o vesículas	Frecuente	Frecuente
Neurológicos	Enfermedad del SNC o periférico	Frecuente. Mononeuritis múltiple (10-50 %)	Frecuente. Mononeuritis múltiple en >50 %
Radiografía de tórax	Alteración en >80 %. Infiltrados, nódulos o masas cavitadas.	Infiltrados pulmonares (10-30 %)	Infiltrados en el 40-75 %. Cambios consistentes con asma grave
ANCA	cANCA positivos en >80 %	pANCA en 50-75 %	pANCA en 45-70 %

GRP (glomerulonefritis rápidamente progresiva)

Las lesiones en el pulmón pueden manifestarse como nódulos o masas cavitadas. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad metastásica, infecciones micóticas o por nocardia, granulomatosis linfomatoidea y granulomatosis sarcoidea necrotizante. Otra manifestación infrecuente es la hemorragia alveolar difusa (HAD) secundaria a capilaritis. Aunque la HAD puede ser el primer síntoma de la enfermedad, generalmente ocurre con afectación renal y, en este caso, si no hay otras alteraciones granulomatosas es difícil diferenciar esta entidad de la PAM o del síndrome de Goodpasture.

Otras alteraciones torácicas incluyen el derrame pleural, el pseudotumor inflamatorio pleural y adenopatías mediastínicas. El derrame pleural ocurre en menos del 10 % de los pacientes y generalmente es pequeño y clínicamente no significante. Las adenopatías mediastínicas habitualmente sólo se ven en la tomografía computada y no tienen significado clínico[4,6].

4.1.2. Pruebas de laboratorio

Los análisis de laboratorio deben incluir un recuento de células, bioquímica y sedimento de orina. Si el sedimento es patológico (microhematuria o presencia de cilindros) debe cuantificarse la función renal. Otras pruebas de gran utilidad son la VSG y la proteína C reactiva. Los cANCAS/PR3-ANCA son positivos en el 75-90 % de pacientes con GW y en el 10-50 % de la PAM. Contrariamente los pANCA/MPO-ANCA son positivos en el 80 % de pacientes con PAM y en el 20 % de GW. Más del 80 % de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss activo tienen pANCA/MPO-ANCA positivos.

Es importante conocer que la sensibilidad de los ANCA depende de la metodología, actividad de la enfermedad y extensión. Los falsos positivos son infrecuentes si se utiliza una metodología correcta. Los pANCA/MPO-ANCA pueden ser positivos en vasculitis de pequeño vaso no clasificadas, vasculitis inducida por drogas y raramente en pacientes con enfermedades del colágeno. Ocasionalmente cANCAS/PR3-ANCA se han observado en la endocarditis subaguda y en pacientes con destrucción del tabique nasal por inhalación de cocaína se han observado cANCA positivos indistinguibles de los cANCA obtenidos en la GW. En resumen los ANCA son una pieza importante en el diagnóstico de GW pero con un valor similar a las manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y datos histológicos. La exactitud diagnóstica de los ANCA depende de la probabilidad preprueba de la enfermedad.

4.1.3. Tratamiento

Inicialmente la GW se consideró una enfermedad mortal. Tras la introducción de tratamiento inmunosupresor con prednisona y ciclofosfamida el pronóstico ha mejorado radicalmente y en la actualidad la supervivencia media después del diagnóstico es de 20 años. En la última década los conceptos sobre el tratamiento han cambiado y la tendencia actual es a individualizarlo según el tipo de manifestación de la enfermedad, la extensión y la morbilidad que puede ocasionar[11].

4.1.3.1. Tratamiento de inducción

Para facilitar las decisiones terapéuticas durante la fase de inducción el European Vasculitis Study Group (EUVAS)[15] elaboró las opciones terapéuticas según la gravedad de la enfermedad (Tabla 5).

Los criterios de enfermedad limitada son: biopsia con granulomas y sin datos de vasculitis, no tener afectación de un órgano vital ni lesiones que ocasionen un daño irreversible. Sin embargo, si la sintomatología es por inflamación de vasos pequeños o capilares (glomerulonefritis, capilaritis pulmonar, mononeuritis múltiple, etc.), debe considerarse como enfermedad grave generalizada.

El tratamiento estándar en la forma generalizada es ciclofosfamida 2 mg/kg/día y prednisona 1mg/kg/día. Con este tratamiento se consigue una remisión completa en el 75-93 %. El tratamiento prolongado con ciclofosfamida y prednisona produce morbilidad y mortalidad, fundamentalmente infecciones, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga y mielodisplasia. También es importante la infertilidad en hombres y mujeres jóvenes. Para disminuir la toxicidad por ciclofosfamida se propusieron ciclos de tratamiento IV con altas dosis de ciclofosfamida y de prednisona oral. Los estudios sobre esta modalidad de tratamiento no son concluyentes. Un metaanálisis reciente[15] concluye que la ciclofosfamida en ciclos puede ser más efectiva para inducir la remisión y tiene menos efectos secundarios, pero no ha modificado la mortali-

Tabla 5

Opciones del tratamiento de inducción según la gravedad de la enfermedad EUVAS (European Vasculitis Study Group)				
Clasificación de la enfermedad	**Síntomas constitucionales**	**Función renal**	**Riesgo de alteración funcional de un órgano**	**Opciones de tratamiento**
Limitada	No	Creatinina en suero (<1.4mg/dL)	No	Corticoides o metotrexate o azatiopine
Generalizada precoz	Sí	Creatinina en suero (<1.4mg/dL)	No	Ciclofosfamida + corticoides o metotrexate + corticoides
Generalizada activa	Sí	Creatinina en suero (<5.7mg/dL)	Sí	Ciclofosfamida + corticoides
Grave	Sí	Creatinina en suero (>5.7mg/dL)	Sí	Ciclofosfamida + corticoides + cambio de plasma
Refractaria	Sí	Ninguna	Sí	Considerar uso de nuevos tratamientos

dad de la enfermedad ni el deterioro de la función renal y, por otra parte, parece que el porcentaje de recidivas es más alto. El tratamiento con ciclos de ciclofosfamida podría ser beneficioso en algunos pacientes, fundamentalmente cuando es crucial conservar la fertilidad.

En la enfermedad limitada el metotrexate ha desplazado a la ciclofosfamida. Con este tratamiento se consiguió la remisión en más del 70 % de los casos.

En todos los pacientes con GW y tratamiento inmunosupresor debe realizarse tratamiento con trimetropin-sulfametoxazol para prevenir la infección por neumocistis jirovecii[7,11].

4.1.3.2. Tratamiento de mantenimiento

Un estudio inicial demostró que el metotrexate podría utilizarse como alternativa al tratamiento prolongado con ciclofosfamida para mantener la remisión. Posteriormente se observó un alto porcentaje de recidivas con el metotrexate. El European Vasculitis Study Group y otros estudios sugieren que la azatioprina puede ser una alternativa al metotrexate[15,16]. Además, la seguridad de la azatioprina puede aumentarse si antes de iniciar el tratamiento detectamos los pacientes deficientes de tiopurin S-metiltransferasa. Para pacientes intolerantes a la azatioprina o que presentan recidiva con este tratamiento una alternativa puede ser el micofenolato.

4.1.3.3. Alternativas terapéuticas en no respondedores

Los pacientes que no responden al tratamiento inmunosupresor estándar son difíciles de manejar. Algunos estudios sugieren que pueden beneficiarse de plasmaféresis, fundamentalmente aquellos que tienen enfermedad renal y requieren diálisis. También se han realizado tratamientos con gamma globulina intravenosa y se observó remisión transitoria de la enfermedad en algunos pacientes mientras que en otros no se observó respuesta.

Otras alternativas terapéuticas más recientes son agentes modificadores de la respuesta inmune[1,7]. El infliximab y el etanercept son antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y éste tiene un papel importante en la formación de granulomas y en la preparación de linfocitos y neutrófilos para la acción de los ANCA.

Otro tratamiento en investigación para inducir la remisión en casos refractarios es el rituximab (anticuerpo monoclonal humanizado contra los receptores CD20 de los linfocitos B), que elimina los linfocitos B. Estos tratamientos son caros, no conocemos los efectos a largo plazo y por ello deben utilizarse con prudencia[11].

4.1.3.4. Tratamiento de las secuelas

Muchos pacientes presentan una reparación del órgano con secuelas después del proceso inflamatorio. Las

más frecuentes son la deformidad de las fosas nasales, la estenosis de la vía aérea y la insuficiencia renal.

La reconstrucción de la vía aérea puede realizarse durante la fase de remisión y ésta es segura y efectiva.

Las lesiones obstructivas de la vía aérea, fundamentalmente la estenosis subglótica, pueden tratarse mediante dilatación, reconstrucción traqueal y, en casos refractarios, colocación de prótesis de silicona. En la estenosis de la vía aérea fina puede recurrirse a la dilatación mediante balón[11,13].

En pacientes con insuficiencia renal y diálisis el trasplante renal mejora la calidad de vida. En un estudio de 217 pacientes con trasplante renal y vasculitis ANCA positivo se observó recidiva de la vasculitis en el 17 % y renal en el 9 %. Este porcentaje de recidivas es más bajo que la recidiva de vasculitis en pacientes no trasplantados y se atribuye al mantenimiento del tratamiento inmunosupresor tras el trasplante[17].

4.2. POLIARTERITIS MICROSCOPICA (PAM)

La PAM se definió en la conferencia de Chapell Hill como: vasculitis necrotizante sin depósitos de inmunocomplejos, afectando a pequeños vasos o vénulas. También puede observarse arteritis necrotizante de arterias de mediano tamaño. La glomerulonefritis necrotizante es muy frecuente y además puede ocurrir capilaritis pulmonar con hemorragia alveolar. Es una vasculitis asociada con ANCA positivo, generalmente cANCA, aunque también pueden observarse p-ANCA. Algunos pacientes pueden presentarse inicialmente con poliarteritis microscópica y posteriormente desarrollar lesiones granulomatosas, permitiéndose el diagnóstico posteriormente de GW. Esto ocurre con más frecuencia en el grupo de pacientes con c-ANCA[18].

A medida que se utiliza más la clasificación de Chapell Hill y la determinación de ANCA sabemos que la PAM es una enfermedad muy rara. En una serie de 85 pacientes se observó que la manifestación renal ocurre en el 79 % de los casos, seguida por la afectación cutánea (62 %), sistema nervioso periférico (57 %) y afectación gastrointestinal (30 %). La afectación pulmonar ocurre en el 25 % de los casos y menos del 50 % de ellos presentaron hemorragia pulmonar. Otras manifestaciones son vasculitis del sistema nervioso central, sordera sensitiva y ocasionalmente estenosis subglótica[19]. Estas manifestaciones son indistinguibles de la GW porque las lesiones histológicas afectan a pequeños vasos y capilares de la misma forma que en la GW.

4.2.1. Tratamiento

El consenso es tratar la PAM de forma similar a la GW. La supervivencia a los 5 años es del 74 %. Son marcadores de mal pronóstico la hemorragia alveolar y el subgrupo de pacientes con cANCA positivos. El tratamiento con ciclofosfamida y corticoides consigue la remisión en el 93 % de los casos, pero más del 25 % recidivan en los siguientes 2 años. En pacientes con hemorragia alveolar como primera manifestación la mortalidad supera el 30 %.

4.3. SÍNDROME DE CHURG - STRAUSS (SCHS)

El SCHS fue inicialmente definido como asma grave, fiebre, eosinofilia y vasculitis sistémica. La histopatologíca se caracteriza por necrosis con exudado eosinófilo y formación de granulomas que los autores llamaron “granuloma alérgico”. Estos granulomas pueden localizarse en el tejido conectivo de cualquier órgano o bien en la pared vascular. Lanham y col[20] observaron que los granulomas eosinófilos no los tenían todos los pacientes y que este tipo de alteración tampoco es patognomónico del SCHS. Estos autores, basándose en la experiencia de 154 casos, proponen una definición del síndrome que incluye: asma grave, eosinofilia sanguínea (1,5 x10(9)/L) y vasculitis sistémica afectando a dos o más órganos extrapulmonares. Además identifican tres fases de la enfermedad. El primer período consiste en síntomas alérgicos (rinitis alérgica, poliposis nasal y posteriormente asma). Esta fase puede persistir durante años. La segunda fase consiste en eosinofilia en sangre y en tejidos (Síndrome de Löefler, neumonía eosinófila o gastroenteritis eosinofílica). La eosinofilia puede remitir y recurrir de nuevo durante varios años hasta que ocurre la tercera fase que consiste en las manifestaciones de vasculitis afectando a varios órganos. Sin embargo, estas tres fases no tienen por qué suceder en este orden y en ocasiones el SCHS puede manifestarse como asma, eosinofilia y vasculitis[21,22,23]. La ACR propone que para el diagnóstico de SCHS se cumplan 4 de los 6 criterios que se muestran en la tabla 6[24].

Tabla 6

Criterios de la ACR 1990 para el diagnóstico de Síndrome de Churg Strauss
Criterio
1. Asma 2. Eosinofilia 3. Mononeuritis o polineuritis atribuida a enfermedad sistémica 4. Alteraciones en senos paranasales 5. Infiltrados pulmonares 6. Biopsia con infiltrado de eosinófilos en tejido extravascular

ACR = *American Collegen of Rheumatology*
Diagnóstico de Churg Strauss si 4 o más de los criterios

4.3.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

En la fase prevasculítica el diagnóstico diferencial debe realizarse con otros síndromes de eosinofilia pulmonar, fundamentalmente neumonía eosinófila crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica o síndrome hipereosinófilo.

En la fase de vasculitis el diagnostico diferencial se plantea fundamentalmente con la PAM y la GW. La eosinofilia es menos frecuente en la PAM Y GW y en el SCHS las manifestaciones radiológicas suelen ser infiltrados migratorios o infiltrados alveolares y son menos frecuentes los infiltrados nodulares o la hemorragia alveolar (Tabla 4). Se detectan ANCA positivos en el 50-80 % de los pacientes y generalmente son p-ANCA. En una minoría de casos se observan cANCA lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la GW.

4.3.2. Tratamiento con antagonistas de los leucotrienos y síndrome de Churg Strauss

En los últimos años el tratamiento con antagonistas de los receptores de los leucotrienos forma parte del tratamiento estándar del asma. Coincidiendo con ello se han aportado varios casos de SCHS. El Nacional Institute of Health presentó sus datos y observó que en el 88 % de los casos el SCHS se manifestó coincidiendo con la disminución de corticoides, permitida al añadir este tratamiento u otros tratamientos antiasmáticos al tratamiento de asma y por ello se descartó cualquier tipo de relación entre este tratamiento y el SCHS[25].

4.3.3. Tratamiento

La vasculitis del SCHS generalmente responde bien a los corticoides. El beneficio del tratamiento con otros inmunosupresores no se ha demostrado pero algunos autores recomiendan utilizarlos en pacientes con afectación neurológica o cardíaca para inducir la remisión de la enfermedad. Un subgrupo de pacientes puede ser refractario a este tratamiento y el interferón-gamma puede ser de utilidad.

4.4. OTRAS VASCULITIS PULMONARES

4.4.1. ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES (ACG)

La ACG es la vasculitis más frecuente pero la afectación pulmonar es muy rara (4-9 % de pacientes). Es una vasculitis granulomatosa que afecta a vasos de tamaño grande o mediano y a pacientes mayores de 50 años (media de 70 años). Los síntomas inespecíficos son mal estado general y fiebre. Otros síntomas más específicos son cefalea, dolor de arterias temporales, polimialgia reumática, claudicación mandibular y alteraciones visuales o ceguera.

Los síntomas respiratorios incluyen tos, molestias de garganta y disfonía[26]. Estos síntomas responden bien al tratamiento con corticoides. Aunque pueden ocurrir con frecuencia en la ACG, la evidencia de afectación pulmonar es rara y deben excluirse otras causas. Hay algunos casos aportados de nódulos pulmonares y de enfermedad intersticial en los que se han documentado granulomas en la pared bronquial y el intersticio mediante biopsia transbronquial, pero no se ha podido documentar vasculitis. En un caso de nódulos pulmonares se ha documentado afectación granulomatosa con necrosis y afectación de arterias y venas, pero también había granulomas peribronquiales.

4.4.2. ARTERITIS DE TAKAYASU (AT)

La AT es una forma de vasculitis granulomatosa que afecta a la aorta y sus ramas principales. Las alteraciones vasculares pueden ser de tipo estenosis o aneurismáticas. Es una enfermedad más frecuente en mujeres jóvenes. Los síntomas más habituales son por insuficiencia vascular en extremidades superiores e inferiores, hipertensión, isquemia cerebral e insuficiencia cardíaca.

La afectación pulmonar más frecuente es a nivel de arterias pulmonares principales y de mediano tamaño. El paciente puede estar asintomático o presentar hemoptisis. Las alteraciones radiológicas más frecuentes están en relación con la afectación sistémica (alteraciones de la aorta y cardiomegalia). Algunos autores encontraron alteraciones en la arteriografía pulmonar que incluyen estenosis y dilatación aneurismática postestenótica a nivel de arterias segmentarias y subsegmentarias[27]. La AT puede cursar con la formación de trombos y el diagnóstico diferencial con la enfermedad tromboembólica crónica es difícil[28]. Algunos autores han observado pacientes con arteritis de células gigantes de la vasculatura pulmonar sin evidencia de afectación de la aorta o ramas principales. Esta entidad se denominó Arteritis de Takayasu pulmonar aislada.

4.4.3. ENFERMEDAD DE BEHÇET

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de etiología desconocida y caracterizada por la tríada clásica de úlceras orales recidivantes, úlceras genitales y uveítis. Posteriormente se describieron otras manifestaciones clínicas (Tabla 7). Ahora sabemos que es una enfermedad sistémica con vasculitis como principal hallazgo histopatológico[29].

Tabla 7

Frecuencia de manifestaciones clínicas en la enfermedad de Behçet

Lesión	Frecuencia (%)
Úlceras orales	96-100
Lesiones cutáneas:	
Foliculitis	40-50
Eritema nodoso	25-80
Test de patergia positivo	10-50
Úlceras genitales	65-90
Lesiones oculares	35-70
Artritis	30-80
Lesiones neurológicas	10-50
Alteraciones gastrointestinales	5-60
Alteraciones vasculares	5-30
Afectación pulmonar	1-8

La distribución es mundial pero la prevalencia es más alta en Turquía y ciudades asiáticas que en Europa y USA. La edad de presentación es entre los 20-30 años con distribución similar entre sexos. Varios estudios han obtenido una asociación entre esta enfermedad y el alelo HLA-B51. El riesgo relativo de la enfermedad en portadores de este alelo es de 13,3 en Turquía y 1,3 en USA[30].

La enfermedad de Behçet no tiene síntomas patognomónicos ni pruebas de laboratorio específicas. Así, el diagnóstico de enfermedad de Behçet se hace en base a los criterios propuestos por el grupo de estudio para la enfermedad de Behçet en 1990[31] (Tabla 8). Según estos criterios debe haber úlceras orales recurrentes y dos o más de los siguientes manifestaciones: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares y test de patergia positivo.

4.4.3.1. Manifestaciones pulmonares y torácicas

Hay más de 200 casos aportados de enfermedad de Behçet con afectación pulmonar. La afectación vascular pulmonar es la más frecuente después de la de aorta. La formación de aneurismas es más frecuente que la trombosis. Otras manifestaciones pulmonares son infartos pulmonares, neumonía recurrente, neumonía organizativa y pleuritis. Los aneurismas se observan fundamentalmente en hombres jóvenes y la ruptura de un aneurisma con erosión en el bronquio puede producir hemoptisis masiva. En ocasiones los aneurismas se manifiestan como una masa hiliar polilobulada u opacidades redondas en el parénquima pulmonar. Durante un brote y si hay hemoptisis los bordes de las lesiones aneurismáticas son mal definidos, pero el TAC helicoidal da excelentes imágenes vasculares con muy poca cantidad de contraste. Los aneurismas son dilataciones saculares o fusiformes que se rellenan de contraste de forma simultánea a las arterias pulmonares. Se localizan más frecuentemente en las arterias lobares del lóbulo inferior derecho y en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda. La resonancia nuclear magnética es también de ayuda en el diagnóstico pero menos sensible para demostrar aneurismas de tamaño pequeño que lo es el TAC helicoidal. La trombosis venosa de las extremidades inferiores es frecuente en pacientes con aneurismas pulmonares, pero el tromboembolismo pulmonar es infrecuente porque el trombo suele estar fuertemente adherido a la pared vascular inflamada.

Tabla 8

Criterios diagnósticos de enfermedad de Behçet. Grupo internacional de estudio de la Enfermedad de Behçet
Úlceras orales recurrentes (aftas o herpetiformes) durante tres veces en un año
Y dos o más de los siguientes:
Úlceras genitales recurrentes
Lesiones oculares: uveítis anterior uveítis posterior vasculitis de la retina
Lesiones cutáneas: Eritema nodoso Pseudofoliculitis Lesiones papulopostulosas o nódulos tipo acné Test cutáneo patergia positivo

Otras manifestaciones torácicas son la obstrucción de la vena cava superior, a veces acompañada de trombosis de vena subclavia y de la innominada. También se han descrito pseudoaneurismas del arco aórtico y subclavia. El derrame pleural puede ser secundario a trombosis de la cava o vasculitis de la pleura.

4.4.3.2. Pronóstico y tratamiento

El sexo masculino y la manifestación en edad joven son marcadores de mal pronóstico[30,31]. La formación de aneurismas pulmonares tiene muy mal pronóstico y es una de las principales causas de muerte (el 30 % fallecen en los primeros dos años de diagnóstico por hemoptisis masiva).

El tratamiento es empírico con antiinflamatorios e inmunosupresores. En pacientes con aneurismas pulmonares la combinación más frecuente es prednisona y ciclofosfamida, aunque no hay estudios controlados que midan la eficacia de esta pauta. También puede plantearse el tratamiento anticoagulante porque la trombosis venosa profunda es frecuente en pacientes con aneurismas pulmonares. La anticoagulación tiene un riesgo alto y en caso de realizarse debe iniciarse después del tratamiento inmunosupresor. Si la trombosis no es extensa puede valorarse tratamiento antiagregante plaquetario con bajas dosis de aspirina. Además pueden ser necesarios otros tratamientos paliativos como la embolización o resección quirúrgica del aneurisma en casos de hemoptisis masiva[31].

En 1959 Hughes y Stovin[32] describieron dos pacientes que fallecieron de hemoptisis masiva debido a la ruptura de aneurismas en las arterias pulmonares segmentarías. En estos pacientes se detectó trombosis venosa recurrente e hipertensión intracraneal probablemente por trombosis venosa de vasos intracraneales. En la autopsia se observaron datos inflamatorios de las paredes vasculares. Ninguno de estos pacientes ni otros casos descritos posteriormente por otros autores presentaban criterios de enfermedad de Behçet. El Síndrome de Hughes-Stovin no sabemos si es una vasculitis específica o una variante de la enfermedad de Behçet.

5. HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

La Hemorragia alveolar difusa (HAD) es un síndrome que se caracteriza por sangrado en el espacio alveolar. Las manifestaciones clínicas principales son hemoptisis, anemia e infiltrados pulmonares. La hemoptisis no se observa en todos los casos, incluso cuando la hemorragia es importante.

Las causas de la HAD constituyen cada día un grupo más numeroso. En la tabla IX se agrupan según cursen con o sin capilaritis.

Las alteraciones histológicas se pueden clasificar en tres patrones: capilaritis, hemorragia pulmonar sin signos inflamatorios y daño alveolar difuso[4,5,33,34]. La capilaritis es la alteración más frecuente cuando la enfermedad subyacente es una vasculitis sistémica o autoinmune. En la HAD sin datos inflamatorios a nivel intersticial sólo se observa hemorragia alveolo-intersticial e hiperplasia de células epiteliales de tipo II. El patrón de daño alveolar difuso se observa en muchas situaciones clínicas y generalmente los síntomas que predominan son los de la lesión alveolar difusa. Son ejemplos de ello el daño alveolar difuso en pacientes con trasplante de médula ósea, la inhalación de cocaína, toxicidad por drogas y neumonía intersticial aguda en enfermedades del colágeno.

5.1. Presentación clínica y abordaje diagnóstico

La HAD puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica o presentarse en pacientes con una

enfermedad sistémica ya conocida previamente. El principal síntoma para sospecharla es la hemoptisis pero este síntoma no se observa en 1/3 de pacientes o es intermitente durante varias semanas y pasa desapercibido. En estos casos la HAD suele sospecharse al realizar el lavado broncoalveolar (LBA), observar anemia y progresión de los infiltrados pulmonares.

La exploración física generalmente es inespecífica, pero debe enfocarse a buscar datos de enfermedad sistémica como púrpura, artritis, uveítis, etc.

La radiografía de tórax muestra infiltrados de tipo alveolar, que inicialmente pueden ser unilaterales y progresar a bilaterales. En los casos de HAD recidivante podemos observar infiltrados intersticiales persistentes. Las líneas B de Kerley sugieren estenosis mitral o enfermedad venoclusiva. También se han descrito en enfermedades del colágeno que presentan miocarditis y disfunción del ventrículo izquierdo. En estos pacientes y en aquellos en los que no hay una causa clara de HAD debe realizarse ecocardiograma e incluso valorar cateterismo cardíaco.

En la analítica se observa anemia y, si la HAD es recidivante, ferropenia. También es frecuente observar leucocitosis y trombocitosis. La plaquetopenia sugiere púrpura trombocitopénica, lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome antifosfolipídico. Otros datos como el aumento de la VSG o proteína C son inespecíficos, pero sugieren enfermedad sistémica. El sedimento de orina puede mostrar datos de glomerulonefritis, que habitualmente es de tipo focal segmentaria y puede evolucionar rápidamente a fracaso renal. La presencia de insuficiencia renal en el contexto de HAD requiere tratamiento inmediato y agresivo[1,6,7].

Además de la analítica general deben realizarse pruebas serológicas para identificar posibles enfermedades sistémicas. Estas incluyen ANCA, Anti-MBG, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, complemento, enzimas musculares, inmunoglobulinas, crioglobulinas y otros estudios más específicos como la determinación en sangre de opiáceos si por ejemplo sospechamos inhalación de cocaína.

La función pulmonar suele estar muy alterada. Generalmente hay hipoxemia severa, que en ocasiones requiere ventilación mecánica. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es una prueba muy sensible para detectar HAD[35] pero no puede realizarse en pacientes graves. Una alternativa más sencilla a esta prueba es la determinación seriada de óxido nítrico exhalado, que mostraría una disminución progresiva si hay datos de HAD activa[36]. La monitorización de la DLCO es válida para detectar recidivas precoces en pacientes estables y el aumento del 30 % con respecto a valores previos sugiere HAD aguda. En la HAD recidivante también puede observarse enfermedad restrictiva secundaria a fibrosis pulmonar y se han descrito casos de enfermedad obstructiva.

La broncoscopia tiene poco valor para confirmar el diagnóstico etiológico de la HAD. La biopsia de lesiones endobronquiales puede confirmar el diagnóstico de GW. La biopsia transbronquial suele ser insuficiente e inespecífica, aunque en algunos casos permitió el diagnóstico de vasculítis[37]. El objetivo del BAL es confirmar el origen alveolar de la hemorragia (aumento progresivo de la hemorragia en las alícuotas del BAL) y el diagnóstico de infecciones. En pacientes sin hemoptisis es importante el recuento de hemosiderófagos, sugiriendo HAD si el porcentaje es mayor del 20 %.

La biopsia de lesiones en la piel, senos u otras zonas muy accesibles suele realizarse porque tiene poca morbilidad, pero la probabilidad de obtener un diagnóstico definitivo es baja.

La necesidad de biopsia renal o biopsia pulmonar debe valorarse de forma individual en cada paciente y teniendo en cuenta el riesgo beneficio. Generalmente se realiza biopsia renal percutánea ya que, aunque la histología generalmente no permite el diagnóstico específico del tipo de vasculitis, el hallazgo de glomerulonefritis focal segmentaria indica una enfermedad sistémica. Además de la biopsia es imprescindible realizar estudio de inmunofluorescencia, que en ocasiones aporta un diagnóstico definitivo[7].

5.2. Conceptos generales sobre el tratamiento

En la mayoría de los casos el tratamiento no debe retrasarse hasta obtener las pruebas serológicas específicas o el resultado de una biopsia[11]. Si sospechamos un proceso inmunológico y excluimos infección debe iniciarse tratamiento con altas dosis de corticosteroides (metilprednisolona 1.000 mg/24h durante 3-5 días) y si la situación clínica no se estabiliza debe iniciarse plasmaféresis, fundamentalmente si la sospecha es síndrome

de Goodpature, vasculitis con ANCA positivos o síndrome antifosfolipídico catastrófico[7,38,39]. La ciclofosfamida tiene pocos beneficios inmediatos porque el efecto antiinflamatorio es retardado. En caso de utilizarse puede iniciarse por vía oral. El uso de ciclofosfamida IV en la unidad de cuidados intensivos es controvertido. Algunos autores consideran que el riesgo de infecciones que entraña la leucopenia supera el beneficio[34].

5.3. Causas específicas de hemorragia alveolar difusa

5.3.1. Vasculitis asociadas a ANCA

Las vasculitis asociadas a ANCA son las que causan HAD con más frecuencia. En la GW y la PAM la frecuencia oscila entre el 12-18 % y habitualmente la HAD se asocia a glomerulonefritis activa. En pacientes con ANCA positivos y HAD la biopsia pulmonar no es necesaria si se ha excluido infección y si la determinación de ANCA ha sido realizada según las guías de consenso internacional.

El pronóstico de pacientes con HAD y vasculitis asociada a ANCAS es malo. En muchos casos la mortalidad fue por complicaciones del tratamiento (sepsis) y no por la enfermedad. Los pacientes con cANCA tienen mayor mortalidad, más recidivas y el deterioro de la función renal es más rápido[34].

Ocasionalmente en pacientes con HAD se observan en suero ANCA positivos y simultáneamente anticuerpos anti-MBG[40]. El significado clínico de esta concurrencia no está claro pero la experiencia clínica muestra que los pacientes con niveles altos de MPO-ANCA o PR3-ANCA tienen un curso clínico consistente con vasculitis[41].

5.3.2. Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno.

LA HAD es una complicación poco frecuente en el LES (3,4 % de los casos) pero con una mortalidad muy alta[33]. Esta complicación generalmente se presenta en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y, en consecuencia, el diagnóstico diferencial con una infección es difícil. También se observó HAD en pacientes con otras colagenosis: artritis reumatoide, poliomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo[42,43].

5.3.4. Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico puede ocurrir en pacientes con LES, vasculitis sistémicas, neoplasias, por drogas y de forma idiopática o primaria. Se caracteriza por trombosis arterial y venosa recurrente con la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o ambos. Las manifestaciones pulmonares son múltiples y generalmente pueden estar en relación con fenómenos trombóticos (embolismo pulmonar, infarto pulmonar e hipertensión pulmonar) y en pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico puede observarse daño alveolar agudo. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y la hemoptisis es infrecuente. LA HAD puede ser la consecuencia de trombosis, capilaritis o daño alveolar difuso[39].

5.3.5. Capilaritis pulmonar pauci-inmune aislada

En raras ocasiones la HAD ocurre en pacientes con capilaritis pulmonar sin serología ni síntomas de otra enfermedad sistémica. Los estudios de inmunofluorescencia del tejido pulmonar tampoco muestran depósito de inmunocomplejos. Estos pacientes responden a corticoides e inmunosupresores, pero la recidiva es frecuente. El diagnóstico debe realizarse por exclusión[44].

5.3.6. Enfermedad antimembrana basal del glomérulo (anti-MBG)

La enfermedad anti-MBG es un proceso autoinmunitario en el que los autanticuerpos se dirigen contra la cadena α3 del colágeno tipo IV de la membrana basal del pulmón y del riñón.

A nivel pulmonar es importante la exposición a otros agentes nocivos[45]. Así, la HAD o las exacerbaciones se relacionaron con infección por virus influenza, exposición a hidrocarburos volátiles y fumar cigarrillos. En un grupo de pacientes con enfermedad anti-MBG desarrollaron HAD el 100 % de los fumadores, mientras que en los no fumadores sólo se observó en el 10 %[46].

Los enfermos son generalmente varones jóvenes (< de 40 años) y hay otro pico de incidencia sobre los 60 años. En este grupo de edad es menos frecuente la HAD.

En el 60-80 % de los casos la enfermedad pulmonar y renal ocurren simultáneamente. En el 10-30 % la glomerulonefritis es la única manifestación. En el 5-10 % sólo ocurre enfermedad pulmonar y la glomerulonefritis nunca se manifiesta clínicamente[45]. En este caso los anticuerpos en suero son negativos y el diagnóstico se realiza por biopsia pulmonar, aunque se observó que en pacientes sin datos de glomerulonefritis la biopsia renal puede mostrar depósitos de anticuerpos anti-MBG[47].

Los anticuerpos anti-MBG en suero son positivos en más del 90 % de los casos, pero no son totalmente específicos. El título de anticuerpos en suero correlaciona con el grado de afectación renal y es útil para detectar recidivas y monitorizar la enfermedad. El diagnóstico definitivo requiere demostrar depósitos lineales de IgG en tejido pulmonar o renal. Generalmente el diagnóstico se realiza mediante biopsia renal percutánea. El tratamiento precoz con corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis es fundamental para conseguir un buen pronóstico.

5.3.7. Hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI)

La HPI es una enfermedad de la edad pediátrica pero también puede observarse en un 10 % de los adultos entre los 20-40 años y predominantemente en varones.

Las manifestaciones pulmonares son similares a las de la HAD que se observan en otras enfermedades y pueden oscilar desde mínimos síntomas a insuficiencia respiratoria grave que requiere ventilación mecánica[48]. Los pacientes con episodios recidivantes de HAD pueden evolucionar a fibrosis pulmonar con enfermedad restrictiva y disminución de la DLCO.

En la analítica podemos observar anemia ferropénica. Todas las pruebas serológicas para detectar enfermedad inmunológica deben ser negativas, así como el sedimento de orina. El diagnóstico definitivo debe realizarse mediante biopsia por toracoscopia para descartar fundamentalmente enfermedad anti-MBG limitada al pulmón o datos de capilaritis pulmonar aislada[48].

El tratamiento incluye medidas de soporte ventilatorio, corticoides e inmunosupresores. La plasmaféresis puede plantearse en casos graves. Solo se ha realizado en algunos pacientes.

Tabla 9

Causas de hemorragia alveolar difusa	
Con capilaritis	**Sin capilaritis**
Vasculitis primarias Vasculitis asociadas a ANCA Granulomatosis de Wegener Poliarteritis microscópica Síndrome de Churg-Strauss Enfermedad de Behçet Púrpura de Henoch-Schönlein Capilaritis pulmonar aislada puci-inmune Vasculitis secundaria Enf. Colágeno-vasculares Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Enf. mixta del tejido conectivo Poliomiositis Síndrome antifosfolipídico Vasculitis por drogas	Inhalación de tóxicos Estenosis mitral Coagulopatía severa Infecciones Endocarditis Síndrome de inmunodeficiencia humana Neoplasias Linfangioleiomiomatosis Esclerosis tuberosa Enfermedad veno-oclusiva Hemangiomatosis capilar pulmonar Daño alveolar difuso Enf. Antimembrana basal glomerular Lupus eritematoso sistémico Hemosiderosis pulmonar idiopática Drogas

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomeer M, Bacon P A, Blockmans D. Clinical manifestation, approach to diagnosis and treatment of pulmonary vasculitis. Eur Respir Mon. 2006; 34: 69-90.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37: 187-92
3. González-Gay MA, García-Porrúa C, Guerrero 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.
4. Thomeer M, Harper L, Heeringa P. Classification and new developments in the pathogenesis of vasculitis. Eur Respir Mon. 2006; 34: 50-68.
5. E.K.Verbeken. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and immune complexes vasculitis. Eur Respir Mon. 2006; 34: 91-101.
6. Burns A. Pulmonary Vasculitis. Thorax. 1998; 53: 220-227.
7. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. Chest. 2006; 129: 452-65.
8. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am J Med. 2004; 117: 39-50.
9. Zhao MH, Jayne DR, Ardiles L. Autoantibodies against bactericidal permeability increasing protein (BPI) in cystic fibrosis. Clin Exp Inmunol. 1995; 101 (Abstra): 38.
10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1101-7.
11. Linch J, White E, Tazelaar H. Wegener ´s Granulomatosis: Evolving Concepts in treatment Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25: 491-521.

12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992; 116: 488-98.
13. Daum TE, Specks U, Colby TV. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 522-26.
14. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 1996; 7: 23-32.
15. De Groot, Adu D, Savage CO. EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associeated vasculitis. Metanalisis and critical review. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:2018-2027.
16. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003; 349: 36-44.
17. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. Kidney Int. 1999; 56: 1544-50.
18. Smyth L, Gaskin G, Pusey CD. Microscopic polyangiitis. Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25: 523-533.
19. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum. 1999; 42: 421-30.
20. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore). 1984; 63: 65-81.
21. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet. 2003; 361: 587-94.
22. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore). 1999; 78: 26-37.
23. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. Semin Respir Crit . Care Med. 2004; 25: 535-45.
24. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990; 33: 1094-100.
25. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 175-83.
26. Larson TS, Hall S, Hepper NG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. Ann Intern Med. 1984; 101: 594-7.
27. Sharma S, Kamalakar T, Rajani M. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. Clin Radiol. 1990; 42: 177-81.
28. Haque U, Hellmann D, Traill T. Takayasu's arteritis involving proximal pulmonary arteries and mimicking thromboembolic disease. J Rheumatol. 1999; 26: 450-3.
29. Sakane T, Takeno M, Suzuki N. Behet´s disease. N Engl J Med. 1999; 341: 1284-91.
30. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. Thorax. 2001; 56: 572-8.
31. International Study Group. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet. 1990; 335: 1078-80.
32. Hughes JP, Stovin PG. Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. Br J Dis Chest. 1959; 53: 19-27.
33. Zamora MR, Warner ML, Tuder R. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltimore). 1997; 76: 192-202.
34. Agustine S, Lee, Ulrico Specks. Pulmonary capilaritis. Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25: 535-546.
35. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. Application in goodpasture's syndrome. N Engl J Med. 1976; 295: 1391-96.
36. Rolla G, Heffler E, Guida G. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. Thorax. 2005; 60: 614-5.
37. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vaculitides. Eur Respir J. 1997; 10: 2738-43.
38. Levy JB, Turner AN, Rees AJ. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001; 134: 1033-42.
39. Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. J Rheumatol. 1995; 22: 554-6.
40. Bosch X, Mirapeix E, Font J. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. Clin Nephrol. 1991; 36: 107-13.
41. Short AK, Esnault VL, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 1995; 26: 439-45.
42. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. Chest. 1998; 113: 1609-15.
43. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 2037-40.
44. Jennings CA, King TE Jr, Tuder R. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1101-9.
45. Ball JA, Young KR. Pulmonary manifestation of Goodpasture´s Syndrome. Clin Chest Med 1998; 19: 777-791.
46. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. Lancet. 1983; 8364: 1390-3.
47. Bell DD, Moffatt SL, Singer M, Munt PW. Antibasement membrane antibody disease without clinical evidence of renal disease. Am Rev Respir Dis. 1990; 142: 234-7.
48. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. Eur Respir J. 2004; 24: 162-70.