

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Análisis crítico de las clasificaciones de las vasculitis

Antonio Iglesias Gamarra¹, Jorge de Jesús Cantillo Turbay²,
José Félix Restrepo Suárez³

Resumen

En este artículo hacemos un recuento de las clasificaciones de las vasculitis que han aparecido a través del tiempo, en especial las del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la del Consenso de Chapel Hill. Analizamos la importancia histórica de cada una de ellas, realizamos un análisis crítico y concluimos que ninguna de estas clasificaciones es completa, que se requieren estudios cooperativos multicéntricos y multinacionales que involucren un gran número de pacientes con todas las formas de presentación de las vasculitis, para hacer estudios clínicos, epidemiológicos e inmunogenéticos que nos den una mejor visión de estas patologías y podamos comprenderlas y clasificarlas más adecuadamente.

Palabras clave: vasculitis, clasificación, criterios diagnósticos.

Summary

In this paper we review the classifications of the vasculitides that have been published, especially those of the American College of Rheumatology (ACR) and the Chapel Hill Consensus. We analyze the historical importance of each one of them, perform a critical analysis and conclude that none of these classifications is complete, that there is a

necessity for cooperative multicentric and multinational studies that involve a large number of patients with all the forms of presentation of the vasculitis, to have clinical, epidemiological, immunogenetic studies that provide us with a better vision of these pathologies and let us understand and classify them more adequately.

Key words: vasculitis, classification, diagnostic criteria.

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas etimológicamente inespecíficas, que suelen presentarse con o sin manifestaciones cutáneas. Tradicionalmente han sido definidas como procesos clínico-patológicos caracterizados por inflamación y daño de los vasos sanguíneos (vénulas, capilares, arteriolas de mediano y gran calibre), produciendo las manifestaciones clínicas de acuerdo con la región irrigada, asociándose a necrosis o a trombosis, es decir que las vasculitis pueden ser generalizadas o localizadas. Las vasculitis necrosantes o angeítis necrosantes tienen una definición simple, pero a la vez la expresión clínica es tan variable, que muchas veces existen informes de diferentes áreas geográficas que describen el mismo cuadro patológico como entidades distintas¹. Esta proliferación de sinónimos, se ha visto con las vasculitis alérgicas, la poliarteritis nodosa o con la enfermedad de Takayasu (la cual tiene 20 sinónimos, desde el síndrome de Raiber-Harbitz en 1926² hasta el aorto-arteritismo específico en 1973)^{3,4}. Esta

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal E. S. E.. Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael.

3 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: enero 10/2006
Aceptado en forma revisada: febrero 28/2006

proliferación de nombres, la variabilidad en las expresiones clínicas, los diferentes vasos sanguíneos comprometidos, la ausencia de una etiología en muchas de ellas, la carencia de explicación unificada de sus mecanismos inmunopatogénicos, ha permitido que se realicen muchas clasificaciones, la mayoría de las veces de acuerdo con el criterio y la experiencia del autor¹. El problema se complica aún más teniendo en cuenta que la mayoría de los autores solo han tenido experiencia con determinadas entidades nosológicas, a pesar de que los centros en los que se han realizado diferentes estudios son centros de referencia¹.

Las vasculitis pueden ocurrir de novo como una enfermedad esencial es decir ser una enfermedad primaria de los vasos sanguíneos como la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa, la enfermedad de Degos; o ser secundarias a una serie de enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren primario, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, o secundarias a una respuesta idiosincrásica a algunos medicamentos como antibióticos, yoduros, anticonceptivos, etc.; también pueden ocurrir como consecuencia de infecciones tales como *estafilococo aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o por neoplasias^{1, 5-9}.

El cuadro clínico de las vasculitis depende de varios factores entre los cuales están el tipo de vaso comprometido, el sitio del compromiso, su área y extensión, el diagnóstico temprano, y tratamiento oportuno y adecuado. Las vasculitis pueden ser limitadas y expresarse levemente o en forma silenciosa, como ocurre con la arteritis de Takayasu, o iniciarse con manifestaciones sutiles en el caso de la arteritis temporal (síndrome febril prolongado, anemia ferropénica y polimialgia reumática)¹; o ser localizadas con manifestaciones catastróficas como es el caso de la enfermedad de Degos, que afecta la piel, el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal, o producir accidentes cerebrovasculares en el caso de la enfermedad de Takayasu, angeítis primarias del sistema nervioso central, poliarteritis nodosa que afecta un órgano; o las vasculitis secundarias cuando afectan una zona localizada¹. También pueden ser generalizadas con manifestaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente^{1, 5-9}.

El diagnóstico definitivo de las vasculitis requiere la confirmación histológica, ya que la ayuda de la histopatología suele mostrar el efecto indirecto de los mecanismos dinámicos a nivel tisular en los diferentes tipos de vasculitis y de esta forma ayudan a establecer un diagnóstico, en el caso en que las manifestaciones clínicas no sean típicas de una entidad^{1, 5-9}.

En los últimos tres años se ha tratado de estandarizar algunos métodos serológicos como la presencia de autoanticuerpos contra los neutrófilos y los monocitos, con el fin de emplearlos como marcadores inmunológicos y ayuda diagnóstica en las vasculitis sistémicas; pero pensamos que las células que se han empleado como blanco, como son neutrófilo y monocito, son comunes a muchas vasculitis, y participan como células efectoras para producir el daño vascular de acuerdo con los mecanismos inmunopatogénicos de tipo II según la clasificación de Gell y Coombs¹⁰; por lo tanto creemos que estos marcadores solo pueden ser de ayuda para determinar que el paciente tiene una vasculitis, pero no permiten su clasificación¹¹⁻¹⁴.

Pocos diagnósticos en el área de la medicina están expuestos a ponerse en tela de juicio como las nomenclaturas y clasificaciones de las vasculitis, para establecer un diagnóstico, organizar un tratamiento, emprender un trabajo de investigación en terapéutica o en epidemiología, debido a lo heterogéneo de estas enfermedades, la falta de un consenso amplio en donde participen múltiples grupos de investigadores, no solo de los países desarrollados, sino de los países en vía de desarrollo y a la falta de estudios epidemiológicos en estos últimos países.

De acuerdo a las diversas publicaciones indexadas, se reconocen aproximadamente 20 formas primarias de vasculitis y otro tanto de vasculitis secundarias asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones, neoplasias y a medicamentos. Desde 1952, se han realizado varios intentos clasificatorios de las vasculitis y a pesar de ello no existe un consenso universal. El propósito de este análisis crítico es revisar las nomenclaturas y clasificaciones de las vasculitis, e intentar abocar el diagnóstico de estas patologías en una forma comprensiva.

Origen de las nomenclaturas y de las clasificaciones

De las entidades a las que se enfrenta el médico durante el ejercicio profesional, pocas hay que produzcan más angustias, como las vasculitis. Este fenómeno radica primero en el desconocimiento de su etiología y su patogénesis, excepto en el caso de las vasculitis infecciosas o por medicamentos; segundo, en la falta de claridad acerca de los mecanismos inmunogénicos implicados en su aparición; estas dificultades han generado que las clasificaciones de las vasculitis se hayan realizado inicialmente sobre la base de la anatomía patológica, ya que aún no se conocen algunos de los mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad. Las descripciones de las vasculitis por Henoch, Schönlein, Winiwarter, Kussmaul y Maier, Wegener, Churg y Strauss, Horton, se realizaron en base a la anatomía patológica, el tamaño del vaso afectado y el compromiso de un órgano específico^{15, 16}, y tercero en la falta de una prueba de laboratorio específica como ayuda diagnóstica, aun cuando hay que tener en cuenta que en los últimos años, se han hecho esfuerzos por tratar de monitorear su actividad clínica a través de algunas pruebas tales como la sedimentación globular, la proteína C reactiva, c-Anca y p-Anca, determinaciones de otros marcadores biológicos séricos como integrinas y selectinas, y algunos citoquinas como la IL-6, entre otras.

Clasificaciones de las vasculitis (Periodo de 1952 a 1988)

El primer intento clasificatorio lo realizó en 1952, la patóloga Pearl Zeek¹⁷ de Cincinnati, al estudiar y analizar las diferentes publicaciones especialmente descriptivas publicadas hasta 1952, para ello estableció tres periodos.

El primer periodo, de 1866 a 1900 se caracterizó por numerosas publicaciones de informe de casos, cuya importancia fue radical, ya que a través de ellos se fueron describiendo las vasculitis primarias y secundarias, los hallazgos patológicos y se especuló sobre la patogenia de la enfermedad. En este periodo la microscopia para el estudio de las autopsias y el los tejidos no era rutinaria, el patólogo analizaba los tejidos en forma tosca sin mucha profundidad.

El primer caso de periarteritis nodosa fue descrito por Rokitsansky¹⁹, en 1852, y posteriormente el espécimen anatómico fue analizado por Hans Eppinger²⁰, profesor de anatomía patológica en Graz, en 1887, quien mencionó en su descripción el engrosamiento de la intima con depósitos y áreas inflamatorias y algunos segmentos adyacentes a los mismos no comprometidos. Al no ser muy frecuentes los casos de periarteritis nodosa, se le realizaron los estudios de microscopia y se demostró que la inflamación no solo era periarterial, sino que comprometía toda la pared del vaso, por ello Ferrari²¹ en Trieste, en 1903, la denominó poliarteritis nodosa. A pesar de ello Zeek¹⁷ mantuvo en todos sus escritos la denominación de periarteritis nodosa, se constituyó un nombre alternativo, enfatizó sobre el compromiso arterial, no solo transmural, sino de toda la pared arterial. Dickson²² en Edimburgo, en 1908, introdujo el término poliarteritis nodosa en la literatura inglesa, y elaboró la semántica y las diferencias morfológicas entre periarteritis y poliarteritis. En conclusión, este periodo se caracterizó por la publicación de informes de casos, la descripción burda de la patología, y se especuló sobre la fisiología y patogénesis. Kussmaul, Maier²³ y Graf²⁴ no consideraron cierto el paradigma de la época, que era la asociación con la sífilis de las enfermedades que no podían explicarse y descartaron estas hipótesis.

En el segundo periodo, que data de 1900 a 1925, los investigadores trataron de identificar una causa específica de la periarteritis nodosa, si esta era de naturaleza infecciosa o a través de una toxina no identificada; en estos periodos, todas las vasculitis se identificaban como “periarteritis nodosa”¹⁷, término que a través de esta parte de la historia fue un “cajón de sastre” para todas las vasculitis¹⁷. En este periodo, de los 70 casos de panarteritis nodosa publicados hasta 1925, el 10% de los casos tenían compromiso de pequeños vasos, como lo demuestra exhaustivamente Matteson^{15, 16, 18} en sus extraordinarios artículos sobre la perspectiva histórica de la PAN y de la poliangeítis microscópica; en estos anota claramente el autor que las descripciones de Monckeberg en 1905²⁵, Veszprémi y Jancsó en Koozsvár en 1903²⁶, Klotz en Pittsburg en 1917²⁷, Lamb en 1914²⁸, von Kahliden en Frciburg en 1894²⁹, Fletcher en 1892³⁰, Rosenblath en 1897³¹, Cookeen, 1911³² y otras, pudieron ser casos de poliarteritis

microscópica, pero solo hasta 1923 Wohlwill³³ describe dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis. Wohlwill³³ además encuentra evidencia de venulitis, como lo había observado Ophüls³⁴, Beitzke³⁵, Walter³⁶, von Haun³⁷ y Monc Keberg en 1905. Todas estas observaciones pasaron desapercibidas y se siguió confundiendo la PAN con la poliangeítis microscópica.

El tercer periodo definido por Zeek^{17,18,38} data desde 1925 hasta 1952, está relacionado con el estudio sobre el fenómeno de Arthus en 1903³⁹, y versa sobre la hipersensibilidad, como lo sugería Gruber en 1925, lo que podría estar relacionado con la lesión vascular en la periarteritis; esta teoría recibió un soporte a nivel experimental con el estudio de proteínas y la demostración clínica dada por la observación de lesiones vasculares en los pacientes alérgicos a las sulfonamidas como lo demostró French en 1946; von Glahn y Pappenheimer⁴⁰ en 1926, observan las lesiones vasculares en las enfermedades reumáticas y que son diferentes de la periarteritis nodosa, la necrosis hialina subendotelial de Klinge⁴¹ en 1930, los estudios interesantes de Rich y Gregory^{42, 43} en el John Hopkins sobre la enfermedad del suero que se iniciaron en 1943 y que confirmaron los hallazgos de Longcope y Rackemann⁴⁴ en 1918, Mackenzie y Leake⁴⁵ en 1921, Masugi e Isibasi en 1936⁴⁶, Clark y Kaplan⁴⁷ en 1937, que asociaron la lesión vascular y la enfermedad del suero. Robert More, Gardner McMillan y Glyman Duff⁴⁸ reconocieron que las pequeñas arterias, las arteriolas y las vénulas se comprometían en las vasculitis por hipersensibilidad y además se podían afectar algunos órganos como los pulmones. Estos autores utilizaron el término polivasculitis para describir estos cambios. Este concepto de hipersensibilidad fue aceptado en la década de 1940 y 1950, y se aplicó como “vasculitis por hipersensibilidad” para describir la enfermedad del suero, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Henoch-Schönlein, y la poliarteritis nodosa, lo que generó mucha confusión. En este periodo, además, William von Glahn y Alvin Pappenheimer⁴⁰, en Nueva York, diferencian las lesiones vasculíticas de la periarteritis nodosa. Horton, Magath y Brown⁴⁹⁻⁵⁰, de la clínica Mayo, asocian la presencia de las células gigantes,

la necrosis vascular y la inflamación de la arteria temporal, y la denominan arteritis de los vasos temporales. Jacob Churg y Lotte Strauss^{51,52} en Nueva York describen la arteritis asociada al granuloma alérgico. Muchos de estos descubrimientos y la asociación de las “lesiones vasculares por la alergia” que fue bien estudiada y analizada en ese periodo, le permitió a Zeek después de revisar ampliamente la literatura sobre lesiones vasculares, plantear la clasificación de 1952 y demostrar a través de la histopatología el tamaño de los vasos⁵³. Para las observaciones de Zeek⁵³ fueron clave dos artículos publicados en 1948, el de French⁵⁴ y el de Davson, Ball y Platt⁵⁵ el mismo año, quienes describieron el compromiso de los pequeños vasos, la glomerulonefritis segmentaria y la carencia de aneurismas; este grupo postuló que la presencia o ausencia de la glomerulonefritis puede distinguir grupos de pacientes con arteritis necrosante, e introducen el concepto de la forma microscópica de la periarteritis nodosa; esta visión de Davson y cols.⁵⁵ fue acogida en 1994 en el consenso de Chapel Hill⁵⁶, donde se aceptó la poliangeítis microscópica como una vasculitis primaria diferente a la PAN. Desde 1925 hasta 1940, el número de casos se incrementó hasta 400 y la mayoría de ellos tenían estudio de microscopia, debido a la gran difusión de los estudios de microscopia y a una terapéutica incipiente ya que se introdujo el uso del suero inmune de caballo y el abuso de la sulfonamida, lo que generó una serie de casos de vasculitis por enfermedad del suero y/o las alergias a través de los mecanismos de hipersensibilidad^{42,45,57}. Estos mecanismos estudiados, le permitieron a Davson y cols.⁵⁵ proponer que los pacientes con las vasculitis de pequeños vasos tenían una PAN microscópica. Zeek⁵³, en 1948, separa en dos grupos a los pacientes de acuerdo con el compromiso vascular: uno en los que se comprometen las arterias de mediano calibre como la periarteritis nodosa, y otro en donde se comprometen los vasos de pequeño calibre, secundarios a los mecanismos de alergia o hipersensibilidad, denominación que fue introducida en la primera clasificación de Zeek¹⁷ en 1952 y se continuó su uso hasta 1990, ya que se aceptó como una de las formas de vasculitis de pequeños vasos que se denominó vasculitis por hipersensibilidad, uso que fue criticado en Chapel-Hill en 1994⁵⁶.

Los estudios clínico-patológicos desarrollados por Zeek^{17,18,38} le permitieron proponer la primera clasificación sobre vasculitis en cinco grupos de la siguiente manera: 1. angeítis por hipersensibilidad, 2. angeítis granulomatosa alérgica, 3. arteritis reumática, 4. periarteritis nodosa, 5. arteritis temporal. En su artículo de 1953, publicado en el *New England Journal Medicine*³⁸ realiza su aporte trascendental al clasificar las vasculitis de acuerdo al tamaño del calibre de los vasos, pero no concluye en sus artículos el análisis de la importancia del calibre de los vasos, y solo se limita a la descripción del tamaño de los vasos como aparecen en las tablas de su artículo de 1952¹⁷, pero se deja en claro la importancia de la necrosis fibrinoide y el proceso inflamatorio en la patología de los casos de vasculitis y el uso de la cortisona en el tratamiento de la periarteritis nodosa de acuerdo al primer artículo sobre tratamiento de las vasculitis con esteroides propuesto por Baggenstoss, Shick y Polley⁵⁸ de la Mayo Clinic en 1951. Llama la atención que en los tres periodos descritos por Zeek^{17,18,38}, esta no se dio cuenta de las publicaciones de la mayoría de las vasculitis primarias como la descripción de la arteritis de Takayasu, y la primera descripción de poliangeítis microscópica por Wohlwill³³ en Hamburgo en 1923 en dos pacientes. La primera descripción de la granulomatosis de Wegener, la hizo Heinz Klinger⁵⁹ en 1931, estudiante de medicina del Charite en Berlín y propuso en 1932 que era una forma atípica de la poliarteritis nodosa, pero en el XXIX congreso de la Sociedad de Patología, en Breslau, Friedrich Wegener, buen amigo de Klinger, fue quien informó los hallazgos de la patología en tres pacientes^{60,61}. El síndrome de Henoch-Schönlein¹⁵ lo describen: Heberden en 1801⁶², Schönlein en 1837⁶³, Henoch en 1874⁶⁴ y Osler en 1911⁶⁵; las vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo a finales del siglo XIX e inicio del siglo XX⁶⁶ y la tromboangeítis fueron descritas primeramente por Winiwarter^{67, 68} y no por Buerger⁶⁹ en 1882.

Doce años después de la clasificación de Zeek¹⁷, en 1964, Donato Alarcón-Segovia, fellow de Reumatología, y Arnold Brown C.⁷⁰, patólogo en la Clínica Mayo, proponen una clasificación basada en el estudio clínico, patológico y etiológico. En esta clasificación se incluyen algunas de las patologías mencionadas como la granulomatosis de Wegener,

el concepto de angeítis granulomatosa, la arteritis secundaria y las PAN localizadas. Trece años más tarde Alarcón-Segovia propone otra clasificación, analizando los mecanismos etiopatogénicos conocidos hasta esa época y en 1980 otra clasificación en cuanto al tamaño de los vasos de acuerdo a Zeek, relacionando las vasculitis, tamaño de los vasos y los mecanismos inmunopatogénicos descritos en 1977^{71,72}.

Se han descrito otras clasificaciones, que mencionaremos de acuerdo al orden cronológico en que se publicaron como las Rose en 1957, quien ya había incorporado a la poliarteritis microscópica, de acuerdo a la descripción de Davson y cols.⁵⁵, artículo que ha sido ignorado; McCobs⁷³ quien en 1965 y 1971 propone el concepto de vasculitis alérgica de tipo sistémico; Copeman y Ryan en 1970⁷⁴; De Shazo⁷³ en 1975, quien recuerda que el concepto de angeítis leucocitoclástica lo popularizó Braverman⁷³ para identificar los aspectos patológicos de la angeítis por hipersensibilidad, la púrpura de Henoch-Schönlein y las angeítis de las enfermedades del colágeno. Gilliam y Smiley en 1976⁷⁵, dermatólogos extraordinarios, quienes analizaron en forma objetiva las vasculitis e incluyeron las vasculitis primarias, pero lo más importante que realizaron fueron las descripciones de las vasculitis cutáneas, y analizaron las expresiones fenotípicas de las lesiones cutáneas de acuerdo al tamaño de los vasos, las descripciones de estos autores no se tuvieron presentes en la clasificación de la ACR 1990 y sí aparecen las cuatro definiciones de las vasculitis cutáneas, que ellos definieron⁷⁵. Fauci, Hayne y Katz en 1978⁷⁶, Scott, Bacon, Elliot y cols. en 1982⁷⁷, clasificaciones autoritarias y de acuerdo al sello personal y de las observaciones de sus casos, pero sin un aporte nuevo a lo ya descrito.

Posteriormente, en 1986, J.T Lie⁷⁸, patólogo de la Clínica Mayo, en un homenaje a Jacob Churg y Lotte Strauss, quienes describieron la vasculitis que lleva el epónimo del síndrome de Churg-Strauss, acepta la importancia del tamaño de los vasos como único criterio, de acuerdo con la propuesta de Zeek. En 1987 y 1988, clasifica las vasculitis en dos grandes grupos: las vasculitis infecciosas y las no infecciosas, y en estos últimos se incluyen las vasculitis de acuerdo al calibre de los vasos; en su artículo "*Vasculitis, 1815 a*

1991", Lie demuestra la importancia del artículo de Davson y cols., en que demuestra que la glomerulonefritis necrosante puede ocurrir en forma independiente de la periarteritis nodosa⁷⁹⁻⁸³. Todas estas clasificaciones fueron realizadas por la experiencia de los autores, por el conocimiento que adquirieron durante los estudios clínico-patológicos de sus respectivos centros y se elaboraron en forma arbitraria; pero hasta esa fecha, nunca hubo un intento de un estudio multicéntrico o de consenso, o algún taller para analizar la nomenclatura de las vasculitis⁸⁴.

Clasificación de la American College of Rheumatology ACR 1990

Antecedentes

Ningún intento para establecer esquemas, criterios, nomenclaturas para clasificar las vasculitis ha sido enteramente satisfactorio, debido entre otras cosas a la heterogeneidad de estas patologías y a la poca comprensión de estas entidades; además se han realizado pocos intentos multi y transdisciplinarios para establecer criterios diagnósticos. Los esfuerzos para desarrollar una clasificación de las vasculitis sistémicas y establecer criterios diagnósticos para estas entidades requieren un trabajo multicéntrico, multiétnico y de grupos tanto de los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, ya que existen una serie de condiciones en cada una de estas patologías, que pueden tener un perfil epidemiológico en el cual comparten algunas características en cada una de las vasculitis primaria y otras que pueden variar de acuerdo a algunas características étnicas y demográficas. Ejemplo, la edad. La enfermedad de Kawasaki y el síndrome de Henöch-Schönlein se observa en niños menores de siete años; la arteritis de Takayasu en México, Colombia, Brasil y Japón se observa en adultos jóvenes y es más frecuente en el sexo femenino. La arteritis de células gigantes se observa especialmente en pacientes mayores de 60 años y especialmente en la población caucásica.

El síndrome de Cogan es otra arteritis de vasos de gran calibre en un 10% asociado en forma simultánea a una queratitis intersticial y a una sordera neurosensorial, con una prevalencia muy baja en los países latinoamericanos. Otro ejemplo plausible es la granulomatosis de Wegener que puede afectar los

riñones, los pulmones y el tracto respiratorio alto, comprometiendo vasos de pequeño calibre, en contraste con el síndrome de Henöch-Schönlein que puede comprometer los riñones, pero no los senos paranasales y es raro que comprometa los pulmones. Al analizar la histopatología de estas dos vasculitis, en la granulomatosis de Wegener se observa además de las lesiones granulomatosas, vasculitis de vasos de mediano y especialmente de pequeño calibre. La granulomatosis de Wegener y la panarteritis nodosa se observan más frecuentemente en hombres en la quinta y sexta décadas de la vida; la arteritis de células gigantes se observa en la sexta y séptima décadas de la vida. La poliangeítis microscópica tiene algunas características diferentes de las que se observan en la población caucásica y pueden tener variabilidad en los diferentes países, estudios que deben realizarse en los diferentes países⁸⁵, como lo informa el grupo del Perú^{86,87}. Son estas algunas de las características que se deben considerar para un consenso.

Variabilidad en los órganos comprometidos

El tropismo de algunas vasculitis primarias por ciertos órganos y/o tejidos es básico para detectar en forma temprana algunas vasculitis primarias. Un ejemplo clásico son las arteritis de grandes vasos como lo arteritis de Takayasu que puede comprometer las arterias craneales y la aorta torácica y abdominal, es raro que produzca compromiso de los vasos pequeños; la granulomatosis de Wegener compromete los pulmones, el tracto respiratorio alto y los riñones; en cambio el síndrome de Henöch-Schönlein compromete los riñones, pero no el tracto respiratorio y es raro que afecte los pulmones. Así, cada una de las vasculitis primarias puede afectar un órgano o tejido en particular⁸⁵.

El inicio de las vasculitis en las paredes de los vasos

En la arteritis de Takayasu y en el síndrome de Cogan, la vasculitis se puede iniciar en la adventicia de las arterias, en la arteritis de células gigantes y en la PAN, la vasculitis se puede iniciar en la intima.

El tipo de células que se observa en la lesión vascular

En la arteritis de Takayasu, y en la arteritis de células gigantes se encuentran células T activadas,

en la PAN y en las vasculitis leucocitoclástica se observan los polimorfonucleares; la PAN es el prototipo de las vasculitis de los vasos de mediano calibre y las vasculitis leucocitoclásticas son vasos de pequeño calibre, pero los polimorfonucleares son las células blanco en estos dos grupos de vasculitis primaria.

Presencia de granuloma

Las inflamaciones granulomatosas que se observan en las reacciones a cuerpo extraño y en las infecciones por micobacterias u hongos, se advierten en siete tipos de vasculitis primarias. En algunos casos la lesión granulomatosa no aparece al inicio de la enfermedad, pero puede aparecer en el curso de la misma; las células gigantes pueden verse en la pared de los vasos como ocurre en la arteritis de Takayasu y en la arteritis de células gigantes y en otras observarse en el trombo inflamatorio como ocurre en la enfermedad de Buerger⁸⁵.

En el síndrome de Churg-Strauss el granuloma se encuentra infiltrado por eosinófilos. La inflamación granulomatosa suele presentarse en la arteritis de Takayasu, en la arteritis de células gigantes, en el síndrome de Cogan, en el síndrome de Churg-Strauss, en la granulomatosis de Wegener, en la enfermedad de Buerger y en la angéitis aislada del sistema nervioso central⁸⁵.

Otros tipos de inflamación

La necrosis fibrinoide que se observa en todas las vasculitis leucocitoclásticas y especialmente en la panarteritis nodosa sistémica estrictamente cutánea y la nueva variante de PAN de tipo nodular, se generan por la fagocitosis de los complejos inmunitarios por los polimorfonucleares.

Autoanticuerpos y complejos inmunitarios

Godman y Churg⁸⁸, en 1954, al estudiar la patología de la granulomatosis de Wegener y revisar la literatura, observaron un grupo de hallazgos patológicos en los granulomas con angéitis y la angéitis sin granulomas. Las características de lesiones granulomatosas y angéitis son típicas de la granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, algunos casos de síndrome de Cogan, enfermedad de Buerger y algunos casos de angéitis

aislada del sistema nervioso central. En la patogénesis de formación de los granulomas es implícita la poca presencia de complejos inmunes, ya que el mecanismo es diferente al de las vasculitis en las que existe necrosis fibrinoide y diferente a la poliangeítis microscópica, por ello incluir al síndrome de Churg-Strauss y a la granulomatosis de Wegener como “pauci-inmune” por la casi ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento no es claro, ya que en las vasculitis donde existen granulomas participan mecanismos diferentes de daño inmunitario. En cambio estas vasculitis comprometen vasos de pequeño calibre, como ocurre en las vasculitis leucocitoclásticas, crioinmunoglobulinemias y síndrome de Henöch-Shönlein; en estas últimas vasculitis de pequeños vasos se ha logrado demostrar la presencia de complejos inmunitarios del tipo Ig A1; en los casos de crioinmunoglobulinemias asociadas a la hepatitis C y a la PAN asociada a la hepatitis B se observan complejos inmunitarios del tipo de los isotipos de inmunoglobulinas como la IgG, IgM y componentes del complemento.

Los anticuerpos dirigidos contra algunos componentes antigénicos del citoplasma de los neutrófilos y los monocitos se conocen como ANCAS; uno de estos anticuerpos está dirigido contra la proteinasa-3, una proteasa de serina y se observa en la granulomatosis de Wegener especialmente y el otro ANCA específicamente dirigido contra la mieloperoxidasa se observa especialmente en la poliangeítis microscópica, lo cual corrobora el hecho de que la patogénesis de estas entidades denominadas “pauci-inmunes” es bastante diferente.

Una de las dificultades que se tienen con algunos casos tempranos de vasculitis primarias cuando se aplican los criterios de la ACR, según Rao y cols.⁸⁹ y los de Chapel-Hill, según Soren y cols.⁹⁰, para diagnosticar granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica, es que se puede confundir los diagnósticos. Igual sucede cuando se trata de aplicar dos nomenclaturas como en los estudios de Bruce y Bell⁹¹ y el de Méndez y cols.⁹². Para estos casos se sugiere establecer algunos acuerdos o criterios para establecer con exactitud un diagnóstico. Ejemplo, utilizar el c-Anca como un marcador (del inglés “surrogate parameters”) que reemplace la biopsia. Este anticuerpo podría ser

particularmente útil en diferenciar vasculitis granulomatosas de la no granulomatosa, como lo informan Bruce y Bell⁹¹, quienes además sugieren asociar ciertos parámetros clínicos, histológicos y de laboratorio a la nomenclatura de Chapel-Hill para ser utilizados como criterios diagnósticos en la práctica clínica diaria; de esta manera se pudiesen orientar en algunos casos los diagnósticos de la vasculitis primaria. Pero si se utilizan marcadores seguros y se establece un preacuerdo para utilizarlos, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de una vasculitis primaria se incrementa como lo demostraron Bruce y Bell⁹² y Soren y cols.⁹⁰. Este último grupo concluye que la nomenclatura de Chapel-Hill suplementada con parámetros seguros, y con un preacuerdo establecido sobre algunos parámetros radiológicos, histológicos y de laboratorio pueden mejorar el rendimiento diagnóstico de la granulomatosis de Wegener o la poliangeítis microscópica. Proponen para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener lo siguiente: 1) Biopsia o un parámetro seguro para inflamación granulomatosa en el sistema respiratorio. Un parámetro seguro podría ser una radiografía de tórax con nódulos cavitados o no, con un tiempo de evolución mayor de un mes, rinorrea sanguinolenta o costrosa, sinusitis crónica, otitis o mastoiditis, destrucción del cartílago y pérdida de la audición. 2) Biopsia verificada de vasculitis de pequeño a mediano calibre, unos parámetros seguros como hematuria, cilindros hemáticos compatibles con glomerulonefritis o los anticuerpos contra proteinasa-3 (C-ANCA) y 3) ausencia de eosinofilia en sangre y tejidos. Para la poliangeítis microscópica, Soren y cols.⁹⁰ proponen: 1) biopsia de vasculitis de pequeños vasos y glomerulonefritis pauci-inmune, 2) compromiso de dos órganos a través de una biopsia confirmatoria de vasculitis de pequeño calibre o glomerulonefritis segmentaria pauci-inmune o parámetros seguros como hematuria y cilindros hemáticos compatibles con glomerulonefritis, 3) carencia de inflamación granulomatosa en el sistema respiratorio y ausencia de parámetros seguros, como los descritos en la granulomatosis de Wegener, ya que la inflamación granulomatosa del sistema respiratorio se adoptó como un sistema de evaluación por el grupo de Birmingham Vasculitis Group por Luqmani y cols.⁹³

y por Exely y cols.⁹⁴. Es necesario recordar que la poliangeítis microscópica no se incluyó en los criterios de la ACR, por ello si no hay un preacuerdo sobre determinados biomarcadores, se suele sobrediagnosticar una vasculitis primaria. Un ejemplo son los C y P-ANCA que no se estudiaron en los criterios de la ACR; otro ejemplo, según la nomenclatura de Chapel Hill, el diagnóstico de poliangeítis microscópica requiere demostración de una vasculitis necrosante de vasos de pequeño calibre, no restringida a la piel y sin inflamación granulomatosa del sistema respiratorio; sin embargo, la nomenclatura de Chapel Hill no intentó funcionar como clasificación ni estableció criterios diagnósticos. Finalmente los PR3-ANCAS (C-ANCA) y los MPO-ANCAS (P-ANCA) son sensibles y marcadores específicos para las vasculitis de pequeños vasos, tipo pauci-inmune, especialmente con la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica y estos anticuerpos se asocian con algunas características clínicas o histopatológicas.

En el síndrome de Churg-Strauss la asociación con el ANCA no es frecuente y cuando esto ocurre se asocia con vasculitis de pequeño calibre, púrpura, glomerulonefritis necrosante, hemorragia pulmonar y mononeuritis múltiple y cuando este anticuerpo no se asocia, se caracteriza por mayores infiltrados tisulares de eosinófilos, cardiomiopatía, gastritis, enteritis por eosinofilia, poliposis nasal, infiltrados pulmonares, mono y poli-neuropatía. Es decir, la asociación al ANCA podría generar dos subgrupos de pacientes con síndrome de Churg-Strauss; los pacientes que no se asocian al ANCA podrían ser parte del síndrome de Hiper eosinofilia⁹⁵⁻⁹⁸.

Infecciones

Las infecciones asociadas a las vasculitis que están bien documentadas son las PAN asociadas al virus de la hepatitis B y las crioinmunoglobulinemias asociadas al virus de la hepatitis C; existen informes de casos asociados a otros tipos de virus como el herpes virus, las vasculitis sépticas asociadas a bacterias gram positivas o negativas, que se deben tener presentes en aquellos pacientes con vasculitis de tipos refractarios y acompañados de un proceso febril.

Origen de la clasificación de la ACR 1990

Todos los aspectos mencionados anteriormente se reconocían en 1990, excepto la asociación de la crioinmunoglobulinemia con el virus de la hepatitis C, pero las clasificaciones carecían de validez y en todas su origen era arbitrario y no tenían el rigor de la epidemiología que en la década de 1990 se había desarrollado notablemente; por ello la American College of Rheumatology, desde junio de 1982 hasta diciembre de 1987, bajo el liderazgo de Gene Hunder de la Clínica Mayo, en un trabajo extraordinario y engorroso estableció una meta y era la de establecer determinados criterios para reconocer una alta proporción de pacientes con una enfermedad particular (sensibilidad) y excluir a otros pacientes con otras enfermedades (especificidad): organizó un protocolo de 13 páginas con 500 ítem de información definida en cada paciente y estableció un comité y un subcomité que elaboró una lista de 100 casos de posibles vasculitis. Se escogieron 48 centros de la unión americana, Canadá y México, y 49 investigadores participaron en el estudio. Sobresalen Gene Hunder, William Parend, Daniel A. Block, Leonard H. Calabrese, Anthony S. Fauci, James F. Fries, Randi Leavitt, J.T. Lie, Robert W., Lightfoot Jr., Alfonso Masi, Dennis J. Meshane, Beat A. Michel, John A. Mills, Mary Betty Stevens, Stanley L. Wallace, Nathan J. Zvaifler, Murray Urowitz, James Gilliam, Robert Zurier, Harold Paulus, Anthony Rusell, Daniel Furst, Harry Spiera, Bashar Kahaleh, Pauldingo Phelps, Graciela Alarcón y por México, Gregorio Mintz y Donato Alarcón-Segovia.

De los 500 ítem, se seleccionaron 127 como potencialmente importantes como discriminadores de enfermedad. Se llenaron 1020 formas y se enviaron a Gene Hunder después de revisarse exhaustivamente para que fuesen consistentes y libres de error. Los datos se enviaron a la universidad de Stanford para la estricta codificación en el ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Information System) computer system. Estos datos fueron sometidos a un análisis estadístico estricto. Posteriormente, se realizaron dos reuniones de los miembros del comité en mayo de 1988 en Houston y en noviembre de 1988 en Monterrey (California). En estas reuniones, se agregaron 28 ítem a la lista de 127 y se establecieron 182 combinaciones de los 153 ítem⁹⁹⁻¹⁰⁶. De las

1020 formas, se analizaron 807 pacientes diagnosticados por excelentes reumatólogos académicos, quienes establecieron los criterios clínicos y de laboratorio y JT Lie estableció los criterios patológicos¹⁰⁷. Después de las reuniones de los comités y subcomités, se establecieron 37 títulos diagnósticos, pero el subcomité de clasificación de vasculitis eliminó 20 de esos títulos, porque carecían de suficiente evidencia para una vasculitis determinada. Los 807 pacientes con los diferentes ítem fueron sometidos a dos métodos de análisis estadísticos y los posibles errores que observaron los investigadores se descartaron y así, de esta manera, se establecieron las siguientes frecuencias de siete tipos de vasculitis: poliarteritis nodosa (118 pacientes), síndrome de Churg-Strauss (20 pacientes), granulomatosis de Wegener (85 pacientes), vasculitis por hipersensibilidad (93 pacientes), púrpura de Henoch-Schönlein (85 pacientes), arteritis de células gigantes (214 pacientes), arteritis de Takayasu (63 pacientes), se descartaron las vasculitis inespecíficas (219 pacientes), vasculitis asociada a las enfermedades del tejido conectivo (141 pacientes), y la enfermedad de Kawasaki (52 pacientes)⁹⁹⁻¹⁰⁶.

En los diferentes informes se observa que los autores establecen los criterios para la clasificación de las vasculitis. Cada una de las siete vasculitis primarias, establecidas por la ACR 90, son criterios clasificatorios para estas vasculitis. A pesar de la existencia de aproximadamente 20 vasculitis primarias, no se incluyeron la poliangeítis microscópica, el síndrome de Cogan, la enfermedad de Kawasaki, las vasculitis limitadas al riñón, el eritema elevatum diutinum, las vasculitis aisladas del sistema nervioso central, las vasculitis asociadas a crioinmunoglobulinemias, el síndrome de Goodpasture y las vasculitis urticarianas.

Análisis crítico

El único de los co-investigadores de la ACR, que mencionó claramente el compromiso del tamaño de los vasos, fue el patólogo J.T. Lie¹⁰⁹ de la Clínica Mayo, al establecer los criterios histopatológicos de las siete vasculitis primarias. Cada una de las vasculitis primarias se comparaba con el resto de las vasculitis; ejemplo, los 118 pacientes de PAN se compararon con los 689 pacientes, con las otras vasculitis. No se probaron

estos criterios con otras enfermedades del tejido conectivo o con la población general, la clasificación de la ACR se estableció para investigación sobre vasculitis y se confió en las características clínicas e histopatológicas. No logró distinguir casos de vasculitis de no vasculitis, no logró diferenciar la PAN de la poliangeítis microscópica, no se incluyeron los anticuerpos (c-ANCA y p-ANCA), como tampoco se incluyó el tamaño de los vasos, excepto en el artículo de Lie¹⁰⁷.

De la misma manera no logró estudiar muchas de las vasculitis primarias y no estudiaron las formas secundarias. La clasificación de la ACR logra agrupar pacientes con una forma determinada de vasculitis primaria, ejemplo PAN, pero puede existir casos de falsos positivos, ya que no se tuvieron en cuenta criterios de inclusión, ni criterios de exclusión. Los criterios fueron establecidos para distinguir formas individuales de vasculitis primarias y diferenciarlas unas de otras y no distinguió pacientes con vasculitis y sin vasculitis, como lo demuestran claramente Rao y cols.⁸⁹.

Uno de los planteamientos que debemos hacernos es si los criterios clasificatorios se pueden utilizar como criterios diagnósticos. Una de las primeras respuestas a este interrogante fue desarrollada por Iglesias y cols.¹ en 1993 al realizar un "Análisis histórico de las vasculitis y sus clasificaciones". Este grupo, de la Universidad Nacional de Colombia, al analizar las diferentes clasificaciones, propuso que se debe tener en cuenta el tamaño de los vasos para el abordaje clínico-patológico y una forma para establecer el diagnóstico de cualquier paciente es tener en cuenta la presencia o ausencia de los ocho ítem que se enumeran a continuación:

1. Vasculitis leucocitoclástica.
2. Vasculitis linfomononuclear.
3. Vasculitis nodular.
4. Vasculitis granulomatosa.
5. Poliarteritis nodosa, pero separando la poliangeítis microscópica.
6. Vasculitis de grandes vasos.
7. Enfermedades que simulan vasculitis.
8. Vasculitis infecciosas.

No es una clasificación, es una forma de abordaje clínico-patológico. Cinco años después Rao y cols.⁸⁹ desarrollaron un estudio ciego sobre 198 pacientes consecutivos de acuerdo a los criterios de vasculitis de la ACR, posteriormente, en un estudio de reauditoría, después de seis a ocho meses, revisaron nuevamente las historias de los pacientes. Solo se diagnosticó vasculitis en 51 pacientes (26%); 38 (75%) de estos 51 pacientes con vasculitis y 31 (21%) de los 147 pacientes sin vasculitis llenaban los criterios de la ACR para uno o más tipos de vasculitis. El valor predictivo de las cuatro vasculitis, que estudiaron Rao y cols.⁸⁹ (Granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa y la vasculitis por hipersensibilidad), osciló entre el 17 y el 20% de la cohorte completa y del 29 al 75% para solamente los pacientes con un diagnóstico final de vasculitis. La conclusión fue que la clasificación de la ACR 1990 es pobre para diagnóstico de vasculitis específica y que esta clasificación no se debe utilizar para este fin.

Conclusión

A pesar de las críticas de la clasificación de la ACR en 1990, el propósito de Gene Hunder y cols.⁹⁹⁻¹⁰⁶ se cumplió, ya que hasta 1990, no existía una definición clínica estandarizada para estudios de investigación sobre vasculitis primaria y solo a través de esta clasificación se logró comparar los estudios de los diferentes centros y el método que desarrollaron. A pesar de algunos falencias es aceptable, ya que identifican una serie de criterios clínicos en una misma enfermedad (sensibilidad) y la comparan con otros (especificidad); es imposible que la sensibilidad y la especificidad se acerquen al 100%, por ello algunos pacientes no se pueden clasificar. Los autores fueron rigurosos, ya que eligieron las características importantes de cada una de las vasculitis primarias y aquellas características que fuesen comunes a varias clases de vasculitis primarias, se excluyeron. De todas maneras, las conclusiones de Rao permitieron observar algunas falencias de la clasificación de la ACR, pero se debe tener presente que Rao utilizó los criterios para pacientes individuales y estos criterios funcionan pobremente para estos casos y los diagnósticos se establecieron de acuerdo a las historias clínicas y los criterios de la ACR se

basaron en una serie de casos. Rao utilizó solamente 14 diferentes diagnósticos en solo 51 pacientes, a diferencia de los 678 pacientes con diferentes vasculitis estudiados de una lista extensa. Los criterios de la ACR son criterios de clasificación para algunos y para otros son diagnósticos, lo que implica un concepto semántico, pero para la época logró diseñar un espacio para agrupar pacientes con determinadas vasculitis primaria.

Clasificación de Chapel-Hill

Antecedentes

Un año después de la clasificación de la ACR de 1990, Churg dividió las vasculitis en idiopáticas y secundarias. Incluyó como vasculitis primarias a la panarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Churg-Strauss, las vasculitis granulomatosas primarias del sistema nervioso central, las arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, las vasculitis granulomatosas idiopáticas, las vasculitis de pequeños vasos, la púrpura de Henöch-Schönlein, la enfermedad de Behcet y la tromboangiitis obliterans. Además incluyó una lista amplia de todas las patologías asociadas a vasculitis entre las vasculitis secundarias. El artículo de Jacob Churg¹⁰⁸ concluye con algo muy importante relacionado con el daño vascular a nivel de todas las paredes vasculares: las lesiones vasculares son de tres tipos: necrosis-leucocitoclástica sobre la pared vascular, inflamación granulomatosa y necrosis fibrinoide parecida a la PAN.

La experiencia amplia desarrollada a través de la clasificación de la ACR tuvo un gran mérito y fue el que por los problemas planteados con esta clasificación, se logró que se estableciera un consenso por diferentes especialistas de Europa y de la unión americana, en la que participaron reumatólogos, nefrólogos, internistas de origen europeo con gran experiencia en vasculitis, inmunólogos y patólogos. Este consenso fue liderado por J. Charles Jennette, Ronald J. Falk e investigadores de amplia experiencia como Konrad Andrassy, Paul A. Bacon, Jacob Churg, Wolfgang Gross, E. Christian Hagen, Gary S. Hoffman, Gene. G. Hunder, Cees M. Kallenberg, Robert T. McCluskey, R. Alberto Cínico, Andrew J. Rees, Leendert A. Van Es, Rüdiger Waldherr y Allan

Wiic. Se reunieron en Chapel Hill (Carolina del Norte). La meta del consenso era la de establecer las definiciones de las vasculitis más frecuentes, en contraposición a los criterios de la ACR, cuya meta fue la de establecer criterios diagnósticos. En el consenso se tuvo en cuenta una terminología para establecer adecuadamente el nombre, la definición, la clasificación y el diagnóstico de una vasculitis primaria y evitar confusión al estudiar y establecer un diagnóstico correcto.

Esta clasificación enfatizó en el desarrollo de una nomenclatura sistémica de las vasculitis y el propósito fue el de establecer una guía diagnóstica para la práctica diaria; por ello establecieron una definición objetiva, analizaron el tamaño y el tipo del vaso, la presencia o ausencia de granulomas en el sistema respiratorio, el depósito de complejos inmunitarios en los vasos, se estableció que la glomerulonefritis necrosante era común en la granulomatosis de Wegener y en la poliangeítis microscópica, descripciones que lograron separar esta última entidad de la poliarteritis nodosa. En las diez definiciones no se incluyó el ANCA, lo que impidió establecer clasificaciones de las vasculitis asociadas a ANCA, como lo pretendía un grupo de investigadores, teniendo en cuenta que ya se habían correlacionado los anticuerpos C y P-ANCA con algunas vasculitis primarias como el síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica y la poca asociación con la poliarteritis nodosa y otras vasculitis primarias. Se establecieron algunos parámetros clínicos, de laboratorio, radiológicos e histopatológicos como la presencia de proteínas, hematuria y cilindruria que sugieren la presencia de glomerulonefritis necrosante, los hallazgos angiográficos que evidencia la presencia de las vasculitis de acuerdo al tamaño de los vasos, la presencia de lesiones granulomatosas en el tracto respiratorio alto, bajo, piel, riñones, cerebro, u otros órganos para establecer el tipo de granuloma. Con estas precisiones se lograron establecer diez definiciones para las vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu); vasculitis de vasos de mediano calibre (poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki); y las vasculitis de vasos de pequeño calibre (la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, la poliangeítis microscópica, la púrpura de Henöch-Schönlein, la vasculitis

crioglobulinémica esencial y la angéitis leucocitoclástica cutánea), se eliminó la vasculitis por hipersensibilidad que resultaba ser un “cajón de sastre” en donde se incluían todas las vasculitis cutáneas y se separó la poliarteritis nodosa de la poliangeítis microscópica, en la cual se requiere demostrar la presencia de vasculitis de pequeños vasos, no restringido a la piel, sin lesión granulomatosa a nivel del sistema respiratorio y la presencia de glomerulonefritis necrosante de tipo segmentario.

Ventajas de la clasificación

1. Establece claramente diez tipos de vasculitis primaria en forma simple de acuerdo al tamaño de los vasos, confirmando los planteamientos de Zeek.
2. Las vasculitis de pequeños vasos se subdividen de acuerdo a la presencia o ausencia de inflamación granulomatosa en el sistema respiratorio, la presencia de eosinofilia en los tejidos y los diferentes tipos de depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos.
3. La intención de los investigadores de Chapel-Hill no fue la de establecer una clasificación o generar criterios diagnósticos, sino la de establecer una nomenclatura que logró señalar aspectos clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos, que se pueden utilizar como criterios diagnósticos en la práctica diaria.
4. Al evaluar clínicamente un paciente, con sospecha de vasculitis, es esencial obtener una biopsia representativa del espécimen comprometido para confirmar el diagnóstico de vasculitis, analizar la presencia o no de la inflamación granulomatosa y demostrar la presencia de depósitos inmunitarios en las paredes de los vasos. Sin embargo, las vasculitis son procesos dinámicos y segmentarios en algunos vasos comprometidos, que en ocasiones es difícil obtener una muestra representativa.
5. Eliminan la vasculitis por hipersensibilidad.
6. Incluyen la poliangeítis microscópica.
7. Los participantes del consenso prefirieron el término angéitis leucocitoclástica cutánea,

como una entidad “estrictamente cutánea” y cuya célula blanco es el neutrófilo; de todas maneras, esta entidad puede simular algunos casos de poliangeítis microscópica, pero no se asocia con ANCA.

8. Al separar la PAN de la poliangeítis microscópica, se ha podido demostrar en la última década que la PAN no es una vasculitis frecuente y poco se asocia con los ANCA, además es una vasculitis que compromete arteriolas de mediano calibre; con la vacunación contra la hepatitis B, los franceses lograron disminuir la prevalencia de esta vasculitis.

Análisis crítico

Desde el propósito inicial del consenso de Chapel-Hill¹⁰⁹, los autores sabían que existía ambigüedad y contradicciones en las diferentes vasculitis primarias, pero también enfatizaban que la meta de la conferencia era construir un sistema de nomenclatura estándar y no determinar criterios clínicos requeridos para establecer un diagnóstico de vasculitis. Finalmente lograron definir diez tipos de vasculitis y los conflictos se inician desde el pie de página de la tabla 2 que establece lo siguiente: “algunas vasculitis de pequeños y grandes vasos pueden comprometer los vasos de mediano calibre, pero las vasculitis de grandes y medianos vasos no comprometen vasos más pequeños que las arterias” (del inglés: “some small and large vessel vasculitides may involve médium-sized arteries, but large and médium-sized vessel vasculitides do not involve vessels smaller than arteries”).

Esto genera confusión al estudiar un paciente con vasculitis, ya que involucra dos tipos de tamaño de los vasos en un paciente con vasculitis primaria, y la sutileza y el enfoque debe ser siempre tener la posibilidad de plantear el compromiso de un solo tamaño de vasos, es decir que la vasculitis sea de pequeño, mediano y de gran calibre y en casos en que existe compromiso de varios tamaños de los vasos, se debe escoger el vaso predominante como lo proponen Scott y Watts¹¹⁰.

En las definiciones de las vasculitis primarias, los autores no incluyeron la asociación de C y P-ANCA a algunas vasculitis primarias, pero sí la comentan en las páginas 190 y 191 y en forma sucinta en la

tabla 3 sobre los síndromes vasculíticos de pulmón-riñón. En las conclusiones no se menciona la asociación con C y P-ANCA, sino que años después se fue considerando la importancia de estos anticuerpos con algunas vasculitis primarias¹¹¹⁻¹³¹. A pesar de incluir en forma muy clara las vasculitis primarias con compromiso cutáneo y que comprometen los vasos de pequeño calibre, los participantes no incluyeron las vasculitis linfomonocíticas, cuyos infiltrados de linfocitos y monocitos se presentan en una fase temprana.

Los ANCA que fueron comentados en el artículo original⁵⁶, a través del tiempo se ha establecido que existe una gran variabilidad entre los laboratorios y la expresión de estas en cualquiera de estos síndromes vasculíticos no ha sido consistente para ser incluido en la clasificación, sin embargo, se considera que pueden ser útiles como tamizaje para reconocer una vasculitis y para investigar los mecanismos patogénicos de algunas vasculitis primarias, como la de Wegener¹³⁰. Los participantes no incluyeron algunas vasculitis como la presentada en la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Buerger, las vasculitis urticarianas, el síndrome de Goodpasture con vasculitis, y las vasculitis aisladas del sistema nervioso central y periférico que se debe analizar y definir para ser incluida en un futuro consenso.

Este consenso, al igual que los criterios de clasificación de la ACR de 1990, no se desarrolló para propósitos diagnósticos, por ello no logran distinguir casos con o sin vasculitis, entre vasculitis primaria o secundaria, o entre las formas localizadas y las formas sistémicas¹³¹⁻¹³². Bruce y Bell⁹¹ al comparar los criterios de la ACR y el Consenso de Chapel-Hill en una cohorte de pacientes con vasculitis primaria, solo encontraron concordancia en cinco pacientes con granulomatosis de Wegener y en el resto de los pacientes estudiantes hubo discordancia, y al no incluirse la poliangeítis microscópica, hubo sobre diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

Los criterios histopatológicos fueron incluidos tanto en la clasificación de la ACR de 1990, como en la nomenclatura de Chapel-Hill, y se consideran como la prueba de oro para el diagnóstico; algunos casos no pueden ser reconocidos (casos falsos negativos), ya que las lesiones suelen no ser unifor-

mes, los especímenes no siempre se obtienen y muchas veces, si se obtienen, no se interpretan adecuadamente, detalle que no fue analizado por los participantes¹³².

Casi ninguna de las clasificaciones propuestas analizan aquellos casos de vasculitis primarias cuando se inician en forma temprana; por ello ni la clínica ni los laboratorios ni la histopatología tienen la suficiente sensibilidad para detectar estas formas de inicio temprano; este terreno está fértil para estudiarlo; por ello Soren y cols.⁹⁰ proponen algunos parámetros, que se deben acordar previamente para estudiar algunas vasculitis.

Méndez y cols.¹³³ en un estudio de 304 especímenes de patología que incluyó 292 pacientes del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, compararon el consenso de Chapel-Hill, la clasificación de Lie y una correlación clínico-patológica; se pudo demostrar objetivamente que no se logró clasificar las vasculitis de acuerdo al consenso de Chapel-Hill en el 65.8% de los casos, en el 35,2% de los casos de acuerdo a la clasificación de Lie y en el 8,9% de los casos de acuerdo a la correlación clínico patológica, lo que corrobora lo analizado en este artículo, lo que nos permite establecer que para el abordaje de un paciente con vasculitis primaria, las características clínicas, de laboratorio, radiológicas e histopatológicas que establece la nomenclatura de Chapel-Hill, y los criterios clasificatorios de la ACR de 1990, deben tenerse presentes; sin embargo, ninguna de esas clasificaciones satisface la exigencia y el rigor de la práctica clínica. También es importante conocer los aspectos patogénicos, los marcadores biológicos diagnósticos, y de actividad de las vasculitis, y mirar la posibilidad en el futuro de encontrar nuevos marcadores que ayuden a apoyar su diagnóstico. Deberíamos conocer la epidemiología de las vasculitis en los diferentes países, su comportamiento clínico y de laboratorio, para tener un consenso más amplio de estas patologías y poder establecer criterios más estandarizados que nos puedan aproximar a la causa, curso y terapia de estas vasculitis, como lo manifiesta sabiamente Gene Hunder¹³⁴ al expresar que en el “proceso de la descripción de estas enfermedades se debe ser dinámico, que con los criterios y definiciones se van a producir cambios, que son los que se requieren para aprender más de estas

enfermedades y que los criterios clasificatorios y diagnósticos no son enfermedades, ellos son descripciones que cambian con los nuevos conocimientos que se adquieren”.

Referencias

- Iglesias-Gamarra A, Salazar M, Egea E, Vázquez G, Valle R. Análisis Histórico de las vasculitis, su clasificación y propuesta para su entendimiento. *Biomédica* 1993; 13: 32-50.
- Harbitz F. Unknown forms of arteritis, with special reference to their relation to syphilitic arteritis and periarteritis nodosa. *A J Med Sc* 1922; 163: 250.
- Kinare SG. Nonspecific aortitis (Takayasu's disease): Autopsy study of 35 cases. *Pathol Microbiol* 1975; 43: 134.
- Lie JT. The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Annu* 1987; 22 (1): 125-162.
- Fan PT, Davis JA, Somert, et al. A clinical approach to systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 9: 248.
- Jeannette JC, Falk RJ. Diagnostic classification of antineutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated Vasculitides. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 184.
- Callen JP. Cutaneous vasculitis and its relationship to systemic disease. *DM* 1981; 28: 1.
- Cupps TR, Fauci AS. The Vasculitides: Major problems in internal medicine. W.B Saunders. 1981; 21.
- Hunder GG, Lie JT. The vasculitis syndromes. In: Stein JH (Ed): *Internal Medicine*, second Ed. Boston: Little Brown Co Inc 1987; 1278.
- Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (editors). *Clinical Aspect of Immunology*. Blackwell, 1975; p. 761.
- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and markers of disease activity in Wegener's Granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425.
- Groos WL, Ludeman G, Kiefer G, et al. Anti-cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986; 1: 806.
- Lockwood CM, Bakes D, Jones S, et al. Association of alkaline phosphatase with an auto-antigen recognized by circulating antineutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 716.
- Pruzansky W, Sarraf D, Klein Metal. Lymphocytotoxins in vasculitis. Correlation with clinical manifestations and laboratory variables. *J Rheumatol* 1986; 13: 1066.
- Matteson EL. Notes on the History of Eponymic Idiopathic Vasculitis: The Diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet, and Kawasaki. *Arthritis Care Reseach* 2000; 13: 237-245.
- Matteson EL. Historical Perspective of Vasculitis: Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangiitis. *Current Rheumatology Reports* 2002; 4: 67-74.
- Zeek PM. Periarteritis Nodosa: A critical review. *Am J Clin Path* 1952; 22: 777.
- Matteson EL. Historical Perspectives. In *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. Edited by Gary S. Hoffman Cornelio M. Weyand Editorial Marcu Dekker, In New York, 2002, Chapter 15, pp. 209-224.
- Rokitansky K. Ueber einige der wichtigsten krankheiten der arterien. *Denkschriften der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften (mathematisch-natur wissenschaftliche Classe)* Vienna: kaiserlich-koeniglich Hof-und Staatsdruckerei, 1852; 4: 1-72.
- Eppinger H. Pathogenese (histogenesis und aetiologie) der aneurysmen einschliesslich des aneurysma equiverminosum. *Arch f. Klin Chir* 1887; 35 (supp): 1.
- Ferrari E. Ueber Polyarteritis acuta nodosa (sogenannte periarteritis nodosa) und ihre Beziehungen zur polymyositis und Polyneuritis acuta. *Beitr Path Anat* 1903; 34: 350.
- Dickson WEC. Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. *J Pathol Bact* 1908; 12: 31-57.
- Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterien-erkrankung. Periarteritis Nodosa, die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitenden allgemeiner muskellahmung einhergeht. *Deutsches. Arch. Klin. Med* 1866; 1.
- Graft E. Ueber rein fall von Periarteritis Nodosa. mit multipler aneurysma-bildung. *Beitr Path Anat* 1896; 19: 181.
- Mönckeberg JG. Ueber periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1905; 38: 101-134.
- Veszprémi D, Jancsó M. Ueber einen fall von periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1903; 34: 1-25.
- Klotz O. Periarteritis nodosa. *J Med Res Bost* 1971; 37: 1-49.
- Lamb AR. Periarteritis nodosa: a clinical and pathological review of the disease, with a report of two cases. *Arch Int Med* 1917; 14: 481-516.
- Von Kahlden C. Ueber die sogenannte Periarteritis Nodosa. *Beitr Path. Anat Allg Pathol* 1894; 15: 581.
- Fletcher HM. Ueber die sogenannte periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1892; 11: 323-343.
- Rosenblath W. Ein seltener fall von erkrankung der kleinen arterien der muskeln und nerven, der klinisch als dermatomyositis imponierte. *Deutsche Ztschr Klin Med* 1897; 33: 547-562.
- Cooke JV. A case of periarteritis nodosa. *Proc Pathol Soc Philadelphia* 1911; 14: 96.
- Wohlwill F. Ueber periarteritis nodosa. *Virchows Arch Pathol Anat* 1923; 246: 377-411.
- Ophüls W. Periarteritis acuta nodosa. *Arch Intern Med* 1923; 32: 870-898.
- Beitzke H. Ueber einen fall von arteritis nodosa. *Virchows Arch Pathol Anat* 1910; 199: 214-237.
- Walter H. Beitrag zur histopathogenese der periarteritis nodosa. *Frankfurt Ztschr Pathol* 1921; 25: 306-333.
- Von Haun F. Patho-histologisches und experimentelle untersuchungen über periarteritis nodosa. *Virchows Arch Pathol Anat* 1920; 227: 90-104.
- Zeek PM. Periarteritis nodosa and other form of necrotizing angeitis. *N Engl J Med* 1953; 248: 764.
- Arthus M, Breton M. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par le pour le sérum. *Compt Rend Soc Biol* 1903; 55: 1478-1480.
- Von Glahn WC, Pappenhimer AM. Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatism. *Am J Pathol* 1926; 2: 235.
- Klinge F. Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke: Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1929; 83: 185-216.

42. Rich AR, Gregory JE. The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 72: 65.
43. Rich AR. Role of hypersensitivity in periarteritis nodosa as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1942; 71: 213-240.
44. Longcope WT. Periarteritis Nodosa with report of a case with autopsy. *Bull Ayer Clin Lab* 1908; 5: Issued December.
45. Rich AR. Hypersensitivity in disease, with special reference to periarteritis nodosa, rheumatic fever, disseminate lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Harvey Lect* 1947; 42: 106.
46. Masugi M, Isibasi T. Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektion vom Standpunkt der experimentellen Forschung: Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1936; 96: 391-425.
47. Clark E, Kaplan BI. Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man. *Arch Pathol* 1937; 24: 458-475.
48. More RH, McMillan GC, Duff GL. Pathology of sulfonamide allergy in man. *Am J Pathol* 1946; 22: 703-735.
49. Horton BT, Magath TB, Brown GE. Undescribed form of arteritis of temporal vessels. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1932; 7: 700-701.
50. Horton BT, Magath TB. Arteritis of the temporal vessels: report of 7 cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1937; 12: 518-553.
51. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis (abstract). *Am J Pathol* 1919; 25: 817.
52. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
53. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa III. Differentiation between periarteritis nodosa and hypersensitivity. *Am J Pathol* 1948; 24: 889-917.
54. French AJ. Hypersensitivity in the pathogenesis of the histopathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy. *Am J Pathol* 1946; 34: 350-386.
55. Davson J, Ball J & Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 1948; 17: 175-192.
56. Charles J, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sini RA, Riss AJ, Van Es LA, Waldherr R, and Allan Wiik. Nomenclature of Systemic Vasculitides Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37: 187-192.
57. Rich AR. The role of hypersensitivity in periarteritis nodosa. *Bull JHH* 1942; 71: 123-140.
58. Baggenstoss AH, Schick RM, Polley HF. The affect of cortisone on the lesions of Periarteritis Nodosa. *Am J Path* 1951; 27: 537.
59. Heinz Klinger. Grenz formen der Periarteritis nodosa *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1932; 14: 455-480.
60. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verhandl Deuts Gesellsch Pathol* 1936; 29: 202-210.
61. Wegener F. Über eine eigemartige rhinogene Gramilomatose mit besonderer Beteiligmg des Arteriemsystems und der Nierem. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939; 102: 36-68.
62. Heberden W. *Commentarii de maribaun: historia et curatione*. London: T. Payne, 1801.
63. Schönlein JL. *Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie*. Nach dessen Vorlesungen niederge geschrieben und hrs. von einigen seiner Zuhörer. 3rd ed. Würzburg: Ilerisau; 1837; 33.
64. Henoch EIII. Über eine eigenthümliche Form von Purpura. *Berl Klin Wchnschr* 1871; 11: 611-612.
65. Osler W. Visceral lesions of purpura and allied conditions. *BMJ* 1911; 1: 517-525.
66. Iglesias-Gamarrá A, Restrepo JF, Valle R, Osorio E, Bolaños A, Méndez O, Matteson E. Historia de las vasculitis. *Rev Col de Reumatología* 2002; 9: 87-121.
67. Von Winiwarter F. Über eine eighthumlicheformy von endarteritis und endophlebitis mit grangan des fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23: 202.
68. Lie JT, Mann RJ, Ludwig J. The brothers von Winiwarter, Alexander (1848-1971) and Felix (1852-1931), and Thromboangeitis Obliterans. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 802.
69. Buerger L. Thromboangeitis Obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567.
70. Alarcón-Segovia D, Brown AL. Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitis an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clinic Proc* 1964; 39: 205.
71. Alarcón-Segovia D. The necrotizing vasculitis: A new pathogenic classification. *Med Clin North Am* 1977; 61: 241.
72. Alarcón-Segovia D. Classification of the necrotizing vasculitis in man. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 223.
73. De Shazo RD. The spectrum of systemic vasculitis. A classification to aid diagnosis. *Postg Med* 1975; 58: 78-82.
74. Copeman PWM, Ryan TS. The problem of classification of cutaneous angeitis with reference to histopathology and pathogenesis. *Br J Dermatol* 1970; 82 (Suppl 5): 2.
75. Gilliam JN, Smiley JD. Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. *Ann Allergy* 1976; 37: 328.
76. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis clinica, pathogenic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Inter Med* 1978; 89: 660.
77. Scott DGI, Bacon PA, Elliot PJ, et al. Wallington TB: Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: Clinical and laboratory classification and prognosis in 80 cases. *Q J Med* 1982; 51: 292.
78. Lie JT. The classification of vasculitis and a reappraisal of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Mount Sinai J Med* 1986; 53: 429.
79. Lie JT. Coronary vasculitis: A review in the current scheme of classification of vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 224.
80. Lie JT. The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Annu* 1987; 22: 125-162.
81. Lie JT. Systemic and isolated vasculitis: a rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Pathol Annu* 1989; 24: 25-114.
82. Lie JT. Vasculitis, 1815 to 1991: classification and diagnostic specificity (Dunlop-Dottridge lecture). *J Rheumatol* 1991; 19: 83-89.
83. Lie JT. Classification and immunodiagnosis of vasculitis: A new solution or promises unfulfilled expectation? Editorial. *J Rheumatol* 1988; 15: 728.

84. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis' plus ca change, plus cest la mene chose (Editorial). *Arthritis Rheum* 1994; 37: 181-186.
85. John H. Stone. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Practice & Research* 2005; 19: 209-221.
86. Sánchez A, Acevedo E, Sánchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho M, Gutiérrez C, Gamboa R. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Rev Chilena de Reumatología* 2005; 21: 145-150.
87. Sánchez A, Alfaro J, Acevedo E, Cucho M, Pastor C, Perich R, et al. *Revista Peruana de Reumatología* 2002; 9: 8-17.
88. Godman GC & Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-553.
89. Rao JK, Allen NB & Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Int Med* 1998; 129: 345-352.
90. Soren SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000 59: 478-482.
91. Bruce IN, Bell AL. A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 453-458.
92. Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Valle R, Osorio E, Bolaños A, Méndez O, Matteson E. Historia de las vasculitis. *Rev Col de Reumatología* 2002; 9: 87-121.
93. Luqmani RA, Bacon PAA, Moots RJ, Janssen BAA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87: 671-678.
94. Exely AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-379.
95. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-2935.
96. Guillevin 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 (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.
97. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1-15.
98. Cees GM, Kallenberg. Churg-Strauss Síndrome. Just One Disease Entity? *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 2589-2593.
99. Hunder GC, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-1067.
100. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1068-1073.
101. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128.
102. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-1134.
103. Ligtfoot Jr. RW, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-1093.
104. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
105. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100.
106. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121.
107. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 883-909.
108. Churg J. Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 148-153.
109. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187-192.
110. Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 897-900.
111. Gaskin G, Savage C, Jones R, Rees A, Lockwood C, Pusey C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-694.
112. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Cervera R, Ingelmo M, Khamashta M, et al. Antibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 231-239.
113. Falk R, Hogan S, Carey T, Jennette J, and the Glomerular Disease Network. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 11: 656-663.
114. Cohen Tervaert J, Kallenberg C. Anti-myeloperoxidase antibodies in Churg Strauss syndrome. *J Neurol* 1993; 240: 449-452.
115. Gayraud M, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 1345-1349.
116. Falk R, Jennette J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 165-167.
117. Jenne D, Tschopp J, Ludemann J, Utecht B, Gross W. Wegener's autoantigen decoded. *Nature* 1990; 346: 520.
118. Merkel P, Polisson R, Chang Y, Skates S, Niles J. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997; 126: 866-873.

119. Hoffman G, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1521-1537.
120. Gross WL, Ludemann J, Kiefer G, Lehmann H. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986; 1: 806.
121. Cohen Tervaert J, Van der Woude F, Fauci A, Ambrus J, Velosa J, Keane WF, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2461-2465.
122. Rao J, Allen N, Feussner J, Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (C-anca) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; 346: 926-931.
123. Hagen E, Daha M, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-753.
124. Hagen E, Andrassy K, Csernok E, Daha M, Gaskin G, Gross W, et al. The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection: a report on the first phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *J Immunol Methods* 1993; 159: 1-16.
125. Hagen E, Andrassy K, Csernok E, Daha M, Gaskin G, Gross W, et al. Development and standardization of solid phase assays for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a report on the second phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *J Immunol Methods* 1996; 196: 1-115.
126. Jennette J, Falk R. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523.
127. Stone JH, Talor M, Stebbing J, Uhlfelder ML, Rose NR, Carson KA, Hellmann DV, Burek CL. Test Characteristics of Immunofluorescence and ELISA Tests in 856 Consecutive Patients with Possible ANCA-Associated Conditions. *Arthritis Care Research* 2000; 13: 424-434.
128. Groos WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Vasculitis: aims of therapy/Guest Editor. R Watts. *Diagnosis and evaluation of vasculitis. Rheumatology* 2000; 39: 245-252.
129. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitides. *Am J Med* 2004; 17: 39-50.
130. Bacon PA. Classification of vasculitis: why, what, and when? *APLAR Journal of Rheumatology* 2004; 7: 146-149.
131. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 883-909.
132. Bertoli AM, Alarcón GS. Classification on the Vasculitides: Are they clinically useful? *Current Rheumatology Reports* 2005; 7: 265-269.
133. Iglesias Gamarra A, Restrepo JF, Rondón F, Sánchez A, Rojas SA, Méndez PA. Vasculitis: are current classifications useful in clinical practice? *The Cleveland Clinic Foundation* 2002; 69 (suppl 2), Abstract 68-128, pp. SII-171.
134. Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases. *Ann Intern Med* 1998; 129: 417-418.