

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Hitos históricos de las vasculitis de pequeños vasos

Jorge de Jesús Cantillo Turbay¹, Antonio Iglesias Gamarra², José Félix Restrepo Suárez³

Resumen

Aunque las enfermedades de los vasos sanguíneos han sido reconocidas desde la antigüedad, la inflamación de los vasos sólo ha sido considerada como entidad clínica distinta aproximadamente los pasados 150 años. Los primeros informes de casos de vasculitis proporcionan un contexto y fundamento histórico para entender los conceptos actuales de estas enfermedades. Estos reportes iniciales de casos son valiosos como puntos de referencia para los esfuerzos actuales en diagnóstico, tratamiento y clasificación de las vasculitis. Además, esos casos recalcan la importancia de la observación clínica cuidadosa en estos esfuerzos y la naturaleza esencial de la ciencia médica.

La Poliarteritis nodosa fue la primera vasculitis no infecciosa descrita y estudiada en detalle. Las investigaciones en este grupo de vasculitis han sido la piedra angular para entender la fisiopatología de otras formas de vasculitis primarias. Históricamente, la mayoría de las formas de vasculitis descritas posteriormente han sido caracterizadas y clasificadas sobre la base de manifestaciones similares o distintas de la poliarteritis.

Palabras clave: vasculitis, púrpura de Henoch-Schönlein, poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, historia.

Summary

While diseases of the blood vessels have been recognized since antiquity, inflammation of the vessels has only been recognized as a distinct clinical entity for about the past 150 years. The original and early case reports of vasculitis provide a historical context and foundation for understanding current concepts of these diseases. These early case reports are valuable as reference points for the current efforts in diagnosing, treating, and classifying vasculitis. In addition, they emphasize the importance of careful clinical observation in these efforts and the essential nature of medical science. Polyarteritis nodosa was the first noninfectious vasculitis to be described and studied in detail. Research on this group of vasculitides has been the cornerstone for understanding the pathophysiology of other forms of idiopathic vasculitis. Historically, most forms of vasculitis described subsequently have been characterized and classified on the basis of features similar to or distinct from polyarteritis.

Key words: vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, history.

1 Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal E. S. E. Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá D.C., Colombia.

2 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

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

Recibido para publicación: enero 13/2006
Aceptado en forma revisada: marzo 31/2006

Introducción

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación multifocal, necrosis de los vasos sanguíneos y, en ocasiones, se asocian a la formación de granulomas. Las vasculitis pueden tener diferentes formas de expresión, desde la forma local autolimitada hasta la forma difusa muy grave. La incidencia de las vasculitis, en general, se calcula en más de 40 casos por millón de habitantes y la de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), en 20 casos por millón. Las vasculitis renales primarias (idiopáticas) tienen una incidencia de 18 casos por millón de habitantes y su forma de vasculitis de pequeños vasos se considera la causa más importante de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Según cifras de la EDTA (European Dialysis and Transplant Association), el 5% de los pacientes que requieren trasplante o tratamiento sustitutivo renal tienen a la vasculitis como causa de insuficiencia renal, y el 20% de los pacientes afectados de vasculitis necesitarán tratamiento sustitutivo renal en un promedio de 32 meses.

Descripciones iniciales de patología vascular

- Claudius Galeno describe los aneurismas de las arterias periféricas y propone un origen iatrogénico¹
- **Año 1554.** Antoine Saporta, en Francia, realiza las primeras descripciones de patologías arteriales (aneurismas aórticos sífilíticos)².
- **Año 1658.** Johann Jacob Wepfer, en Suiza, afirma durante la práctica de autopsias que la causa de la hemorragia cerebral se originaba por un accidente cerebro-vascular y especulaba que su propia aorta estaba calcificada. A Wepfer se atribuyen las primeras descripciones de arteriosclerosis; les asignó un origen inflamatorio³.
- **Año 1696.** J.J. Brunner realiza descripciones de aortas calcificadas y también plantea una etiología inflamatoria⁴.
- **Año 1755.** Albrecht Haller en Suiza, afirma el origen inflamatorio de la arteriosclerosis⁵.
- **Año 1761.** Giovanni Battista Morgagni en Italia, describe la rotura espontánea de un aneurisma aórtico que se había disecado a través de la piel, alrededor del esternón, por incremento de la presión arterial. Con esta descripción se empezó a relacionar las lesiones orgánicas como causa de síntomas y signos de enfermedades⁶.
- **Año 1761.** Antonio María Matani informa sobre un paciente con múltiples aneurismas en una forma generalizada⁷.
- **Año 1785.** Johannes Gottlieb Michaelis publica el caso de un paciente hombre, que desde niño presentó varios aneurismas en el brazo izquierdo⁸.
- **Año 1794.** John Hunter en Londres, empezó a definir la inflamación de los vasos sanguíneos y fue el primero en exponer la inflamación de las venas y reconocer la pared muscular de las arterias. También describió que el origen de los aneurismas no solamente estaba relacionado con la debilidad de la pared arterial, sino con una “enfermedad” referida con las arterias y especialmente relacionada con la inflamación que él denominó “coágulo linfático” que posiblemente era el origen de la descripción de los depósitos de fibrinógeno⁹ (Figura 1).
- **Año 1794.** Johann Peter Frank, por primera vez relata el enrojecimiento y la inflamación de la pared interna de las grandes arterias, venas y corazón en los pacientes con fiebre intermitente¹⁰.
- **Año 1802.** Marie-F-X Bichat en Francia, sugiere un origen inflamatorio para la arteriosclerosis¹¹.
- **Año 1810.** Philippe-Joseph Pelletan relató el caso de un paciente que murió por su patología vascular y se le documentaron 63 aneurismas arteriales¹².
- **Año 1815.** Joseph Hodgson describe la mesoaortitis sífilítica como un proceso inflamatorio crónico. En su publicación se describe por primera vez una vasculitis de vasos grandes o arteritis; analiza algunos conceptos relaciona-

dos con inflamación no sifilítica, donde encuentra compromiso de la íntima de las arterias. Se empezó a elucidar la diferencia entre la aortitis sifilítica y la arterosclerosis, ya que encontró depósitos calcáreos en la íntima y en la unión de la íntima y de la capa media¹³.

- **Año 1816.** Francois Joseph Broussais en Francia, denomina angiocarditis a todos los problemas relacionados con la fiebre intermitente, especialmente la fiebre reumática¹⁴.
- **Año 1833.** Johann Friedrich Lobstein acuñó el término arteroesclerosis¹⁵.
- **Año 1840.** J. Bouillaud en Francia, hace planteamientos similares a Broussais y acuña el término “arteritis reumática” para la fiebre reumática¹⁶.
- **Años 1842 y 1852.** Karl von Rokitansky propone que el origen de la arteriosclerosis se debía al depósito de un material que se originaba en la sangre y él lo denominaba como “Auflagerung” y que la arteritis, de acuerdo al concepto predominante de la época sobre inflamación, se origina en la capa externa o adventicia o “Ringfaserschicht”, que compromete la media y no se originaba en la íntima o “Zellscheide”, la cual no tiene vasos nutrientes; por tanto, el proceso inflamatorio está relacionado por un mecanismo de permeación del exudado^{17,18} (Figura 2).
- **Año 1845.** Hermann Lebert y Julius Vogel relacionan la hipercolesterolemia con la arteriosclerosis^{19, 20}.
- **Año 1847.** Rudolf Virchow explicaba que la arteriosclerosis tenía varias etapas y que la íntima respondía a un proceso irritativo al que él denominó endoarteritis crónica sine nodosa. Encontró muchos ejemplos de inflamación de la íntima, especialmente en la interfase íntima-media en experimentos en animales y emitió el concepto de que la inflamación pudiese originarse en esas capas arteriales^{21,22}.
- **Año 1914.** FB Mallory en su libro de histología patológica hace alusión a la arteritis asociada a algunos procesos infecciosos²³.



Figura 1. John Hunter (Londres).



Figura 2. Karl von Rokitansky (Alemania).

- **Año 1919.** J. Wiesel y R. Löwy en Alemania, también describen la arteritis reumática y comentan que la fiebre reumática aguda no sólo compromete el endocardio sino también a las arterias²⁴.
- **Año 1920.** T. Fahr en Alemania, describió el compromiso de las arterias renales en las enfermedades reumáticas, con material fotográfico de lesiones granulomatosas peri-arteriales²⁵.

Bases históricas del síndrome de Schönlein-Henoch

- La palabra petequia fue utilizada por Hipócrates en las descripciones de la fiebre de Tracia y Tesalia, donde menciona dicha palabra como referida a una fiebre petequial o al escorbuto²⁶.
- En el siglo XVI la palabra púrpura empezó a atañer a enfermedades infecciosas de tipo febril, como la fiebre tifoidea y las plagas que brotaron en esas épocas.
- La palabra púrpura sólo se empezó a utilizar asignada a una enfermedad en el siglo XVI^{27,28}.
- **Año 1557.** Amatus Lusitanus realiza la primera descripción de la púrpura independiente de la fiebre²⁹.
- **Año 1658.** Eualenus Severus expone la púrpura relacionada con el escorbuto³⁰.
- **Año 1658.** Laz Rivierus define la púrpura relacionada con la peste³¹.

- **Año 1688.** A. Porchon hace una descripción sobre la púrpura relacionada con el sarampión y la viruela a finales del siglo XVI y comienzos del siglo XVII, específicamente en 1700³².
- **Año 1734.** ALF Hornung clasifica a la púrpura en tres grupos: simple, febril y escorbútica³³.
- **Año 1735.** Paul Gotllieb Werlhof describe la morbus maculosus Werlhofii o la morbus maculosis hemorrhagicus³⁴.
- **Año 1801.** Robert Willan clasificó a las púrpuras en simples, hemorrágicas, urticarianas y contagiosas³⁵.
- **Año 1801.** William Heberden define la púrpura palpable. Relata el compromiso abdominal, articular y cutáneo³⁶ (Figura 3).
- **Año 1808.** Robert Willan acuña el término púrpura hemorrágica, y fue el primero en describir las manifestaciones abdominales, la enterorragia, la anasarca y la púrpura, condición que posteriormente se denominó púrpura de Henoch³⁵.
- **Año 1824.** GG Bauer publica su tesis sobre púrpura hemorrágica³⁷.
- **Año 1827.** Clement Olivier define la asociación entre púrpura y dolor abdominal³⁸.
- **Año 1829.** Johann Lukas Schönlein examina varios casos de púrpura con manifestaciones articulares y divide a la púrpura en tres grupos: púrpura hemorrágica o peliosis werlhofii, peliosis senil y la peliosis reumática³⁹ (Figura 4).
- **Año 1868.** Eduard Heinrich Henoch fue el primero en proponer que el término peliosis reumática no es adecuado y que tampoco a este tipo de púrpura asociada a artritis, dolor abdominal, vómito y hemorragia intestinal se le debe denominar púrpura hemorrágica; así, de esta forma, en los cinco niños en quienes describe esta sintomatología, este autor establece a la púrpura palpable como una de las manifestaciones de vasculitis de pequeños vasos⁴⁰ (Figura 5).
- **Año 1887.** E. H. Henoch describe la púrpura fulminans asociada a la meningitis⁴¹.



Figura 3. William Heberden (Londres).



Figura 4. Johann Lukas Schönlein (Alemania).

- **Año 1899.** E. H. Henoch reconoce que la enfermedad no siempre es limitada y que puede ocasionar una afección renal y la muerte⁴².
- **Año 1914.** William Osler describió la asociación de las lesiones viscerales y la púrpura: algunos de estos casos resultaron ser LES; describió además la similitud entre esta enfermedad y la enfermedad del suero⁴³.
- **Año 1915.** Eugen Frank denomina a este síndrome como púrpura anafilactoide, pero no pudo establecer la asociación con un proceso alérgico⁴⁴.
- **Año 1920.** Eduard Glanzmann fue el primero en acercarse a una etiología y desarrolla la teoría de que la infección y la sensibilización podrían ser la causa de una púrpura anafilactoide secundaria a una infección y a una escarlatina⁴⁵.
- **Año 1933.** Harold W. Jones y Leandro M. Tocantis publican un artículo en relación con la historia de la púrpura hemorrágica²⁷.
- **Año 1948.** Douglas Gaairdner propuso que la púrpura de Henoch-Schönlein, la nefritis aguda, la fiebre reumática y la PAN podrían tener una pato-etología común y estar asociadas a una reacción antígeno-anticuerpo que ocurría a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos⁴⁶.

Fundamentos históricos de la poliangeítis microscópica

- **Año 1903.** D. Veszprémi y Jancsó Miklós en Kolozsvár relatan un informe de autopsia en

un joven de 14 años de edad quien falleció el 12 de octubre de 1900. Describen cambios macroscópicos, especialmente en las arterias coronarias e intestinales. El examen microscópico en la autopsia reveló lesiones de vasculitis, además de los cambios macroscópicamente visibles. Estos hallazgos fueron interpretados en ese momento como compatibles con Periarteritis nodosa. Estos investigadores son reconocidos por algunos, por haber informado el primer caso conocido de periarteritis (poliarteritis) nodosa diagnosticado por microscopía⁴⁷ (Figura 6).

Año 1917. Oskar J. Klotz en Pittsburg encontró 5 de 40 casos con diagnóstico de periarteritis nodosa de toda la literatura médica en la cual el diagnóstico no fue hecho sobre la base de hallazgos macroscópicos⁴⁸. La publicación de Klotz es también de interés ya que él está entre los primeros autores en la literatura en dudar del caso 2 de Kussmaul y Maier como un caso de periarteritis nodosa. Estos cinco casos diagnosticados en base a los hallazgos microscópicos han sido mencionados por numerosos autores, incluso, Pearl M. Zeek. Klotz no hace mención específicamente de las fuentes de los cinco casos y no revisó la literatura existente. Los cinco casos citados por Klotz fueron identificados por Albert Lamb en New York, los cuales supuestamente fueron identificados en examen microscópico de especímenes obtenidos en autopsia⁴⁹. Klotz también se refirió al informe de Dickson⁵⁰,



Figura 5. Eduard Heinrich Henoch (Alemania).



Figura 6. Jancsó Miklós Sr. (Hungría).

describiendo un caso de poliarteritis nodosa identificado en base al examen microscópico, una aseveración que no pudo ser verificada. Lamb no identificó los cinco casos por autor, pero la revisión de Eric L. Matteson⁵¹ de los 38 casos informados antes de los dos casos de Lamb fracasó en revelar evidencia convincente de que cambios macroscópicos no estuvieron presentes en al menos cuatro de los cinco casos.

Año 1923. Friedrich Wohlwill en Hamburgo, se puede considerar como el primero en describir coherentemente e introducir el término “Poliarteritis nodosa microscópica”. Él describió dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis quienes eventualmente sucumbieron a la enfermedad caracterizada por mialgias, parestias y glomerulonefritis. No se evidenciaron cambios macroscópicos vasculares en ninguno de los dos casos ni estaban presentes los aneurismas o nódulos observados en la PAN Clásica. Wohlwill pensó que la enfermedad que describió era una forma de poliarteritis nodosa y concluyó que “el cuadro total es de una enfermedad uniforme y bien caracterizada que prácticamente demanda que se asuma como una sola etiología”⁵². Wohlwill también encontró evidencia de venulitis en sus especímenes, pero pensó que el compromiso venoso era “al menos en parte distinto, independiente de la arteritis; mas, por otro lado, era un infiltrado no caracterizado completamente de la pared con elementos nucleares únicos que no tenían similitud con la enfermedad arterial”⁵³ (Figura 7).

Año 1936. M. Masugi y T. Isibasi demostraron lesiones leucocitoclásticas en animales sensibilizados producidas por inyección de suero de caballo o clara del huevo asociadas con antígeno y produciendo glomerulonefritis y lesiones de periarteritis nodosa⁵⁴.

Año 1946. Robert More, Gardner McMillan y G. Lyman Duff reconocieron que principalmente pequeños vasos (arterias pequeñas, arteriolas, vénulas y capilares) estaban comprometidos en vasculitis de hipersensibilidad así como numerosos órganos, incluyendo los

pulmones⁵⁵. Estos autores usaron el término “polivascularitis” para describir estos cambios⁵⁵.

- **Año 1948.** J. Davson, quien en la literatura inglesa con frecuencia ha sido citado como el primero en describir la poliarteritis microscópica hasta que Eric Matteson introdujo el trabajo de Wohlwill en 1998, postulaba que la presencia o ausencia de glomerulonefritis podría distinguir grupos de pacientes con arteritis necrotizante⁵⁶.
- **Año 1950.** J. Wainwright y J. Davson amplían el concepto de PAN microscópica a inflamación de pequeños vasos, glomerulonefritis crescéntica y ausencia de aneurismas. Sin embargo, lesiones granulomatosas fueron encontradas en tres casos de este informe así como en otras descripciones subsecuentes⁵⁷.
- **Año 1951.** WN Slinger y V. Starck describen la vasculitis necrotizante confinada a la piel, sin compromiso sistémico. Estos pacientes frecuentemente tienen fiebre, artralgias, úlceras en la piel y, ocasionalmente, las lesiones nodulares subcutáneas descritas inicialmente por Kussmaul y Maier⁵⁸.
- **Año 1952.** La patóloga Pearl M. Zeek en Cincinnati presentó una clasificación de las vasculitis necrotizantes basada en sus observaciones clínicas y patológicas así como una revisión de la literatura⁵⁹ (Figura 8).
- **Año 1953.** Pearl M. Zeek amplió sus observaciones iniciales e incorpora el calibre de los

vasos sanguíneos comprometidos y comentó sobre la semejanza entre la forma microscópica de la poliarteritis y la hipersensibilidad. Zeek distinguió a la poliarteritis nodosa de enfermedades vasculíticas que causan GN e indicó las semejanzas entre formas de vasculitis tal como la angéitis de hipersensibilidad, la cual causa GN y enfermedad de pequeño vaso, y que es considerada como Poliangeítis Microscópica (PAM)⁶⁰.

- **Año 1954.** El descubrimiento de que la PAM, la Granulomatosis de Wegener (GW) y el síndrome de Churg-Straüss (CS) comparten una asociación con ANCA apoya el concepto de Godman y Churg de que estas tres formas de vasculitis comprenden “un espectro continuo de cambios tisulares desde formación granulomatosa y necrosis pura a angéitis pura con combinaciones intermedias”, y que estos procesos están patogenéticamente relacionados⁶¹.
- **Año 1974.** JL. Díaz-Pérez y RK. Winkelman diferencian la vasculitis necrotizante confinada a la piel de la PAN Clásica⁶².
- **Años 1978 y 1990.** Fauci AS, Haynes B., Katz P. y F. Wegener consideraron a la vasculitis de hipersensibilidad y a la “poliangeítis microscópica” como la misma enfermedad^{63,64}.
- **Año 1982.** DJ Davies, JE Moran, JF Niall y GB Ryan publican el primer informe de vasculitis asociada con proteinasa 3-ANCA específica. Los pacientes informados por Davies y cols. tenían vasculitis necrotizante de pequeños vasos con enfermedad reno-pulmonar⁶⁵.
- **Año 1984.** JB Hall, BM Wadham, CJ Wood, V. Asthon y WR Adam también informan casos de vasculitis necrotizante de pequeños vasos con enfermedad renal y pulmonar⁶⁶.
- **Año 1985.** FJ van der Woude, N. Rasmussen, A. Wiik, H. Permin, LA van Es, M. van der Giessen, et al. encuentran asociación entre Proteinasa-3 ANCA y granulomatosis de Wegener⁶⁷.
- **Año 1985.** Carol Savage y cols. describieron en forma cuidadosa 34 pacientes con vasculitis



Figura 7. Friedrich Wohlwill (Alemania).

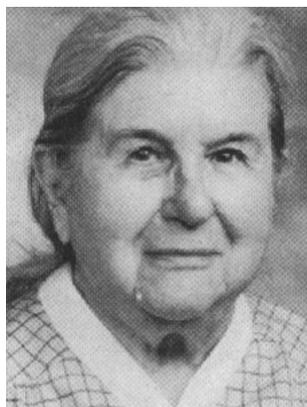


Figura 8. Pearl M. Zeek (USA).

de pequeño vaso no granulomatosa y GN necrotizante a menudo con formación de semilunas e incluyeron en su informe tanto a la poliarteritis microscópica como a la angéftis de hipersensibilidad, entidades distintas como describió Zeek⁶⁸.

- **Año 1988.** RJ Falk y JC Jennette usaron la presencia de tipos específicos de ANCA para separar enfermedades con vasculitis necrotizante de pequeños vasos en categorías distintas tales como la granulomatosis de Wegener y la poliangeftis microscópica⁶⁶. Además, los pacientes ANCA (+) pueden tener lesión vascular necrotizante aparentemente confinada a los capilares glomerulares, tal como ocurre en la glomerulonefritis necrotizante y crescéntica^{69,70}.
- **Año 1990.** El Colegio Americano de Reumatología propone los criterios para la clasificación de las vasculitis. El propósito de estos criterios clasificatorios era “facilitar un método estándar para evaluar y describir grupos de pacientes en estudios terapéuticos, epidemiológicos, y otros estudios”. Los criterios fueron desarrollados “para mejorar la comunicación entre médicos en cuanto a estos síndromes y permitir más comparaciones directas de estudios de investigación en vasculitis que son desarrollados en diferentes centros”⁷¹. Los criterios fueron destinados para distinguir siete tipos de vasculitis, una de otra: PAN, síndrome de Churg-Straüss, granulomatosis de Wegener, vasculitis de hipersensibilidad, púrpura de Henoch-Schönlein, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu.
- El Colegio Americano de Reumatología en su propuesta de clasificación de las vasculitis, conservó el término “vasculitis de hipersensibilidad” y no usó el término “poliangeftis microscópica”⁷¹.
- **Año 1990.** Simon (J.T.) Lie y cols. proponen los criterios de clasificación histopatológicos para síndromes vasculíticos⁷².
- **Año 1991.** J. Churg separó las vasculitis en idiopáticas y secundarias e incluyó entre las vasculitis idiopáticas a la periarteritis nodosa,

la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Churg-Straüss, la vasculitis granulomatosa primaria del SNC, la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la vasculitis granulomatosa idiopática, la vasculitis de pequeños vasos, la púrpura de Henoch-Schönlein, la enfermedad de Behçet’s y la tromboangeftis obliterans⁷³.

- **Año 1994.** Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill proponen la Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas. En esta Nomenclatura, las vasculitis sistémicas están divididas en vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu), vasculitis de medianos vasos (PAN clásica y enfermedad de Kawasaki) y vasculitis de pequeños vasos (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Straüss, poliangeftis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica esencial y vasculitis leucocitoclástica cutánea)⁷⁴. El propósito inicial fue la estandarización de los términos diagnósticos y definiciones usadas para vasculitis sistémica. La Conferencia de Consenso de Chapel Hill retiró el término “vasculitis de hipersensibilidad” de la Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas⁷⁴.
- **Año 1995.** Guillevin L. y Lhote F. enfatizan que la PAN clásica y la poliangeftis microscópica son entidades distintas y, por tanto, con implicaciones en el tratamiento, ya que, por ejemplo, la PAN asociada con hepatitis (particularmente infección por virus B) puede ser tratada más específicamente con agentes antivirales y tal vez recambios plasmáticos⁷⁵.

Granulomatosis de Wegener (GW): su historia

- **Año 1931.** Heinz Klinger informó los primeros casos de la enfermedad “granulomatosis de Wegener”. Es claro en el manuscrito que Klinger consideró la enfermedad descrita como una forma de periarteritis nodosa y no como una entidad clínica distinta⁷⁶. En la in-

interpretación de sus casos, Klinger no dudó que el vaso más viejo o los cambios vasculares más avanzados eran también los sitios por donde la enfermedad empezó. Hay “sitios que están directamente expuestos a efectos exógenos de un agente nocivo” (a saber, los sitios del tracto respiratorio)⁷⁶. En ambos casos, la enfermedad estuvo caracterizada por exacerbación y remisión durante un curso variable de la enfermedad a eso de medio a un año.

· **Año 1933.** Robert Rössle, entonces director del Instituto de Patología de la Universidad de Berlín, donde Klinger también hizo sus observaciones, publicó dos casos más de una forma de vasculitis con necrosis de la mucosa de la nariz y la vía aérea superior⁷⁷.

· **Años 1936 y 1939.** Friedrich Wegener en dos publicaciones, estableció la enfermedad ahora llamada por él como una entidad clinicopatológica distinta^{78,79}. Wegener describió tres pacientes e interpretó los cambios vasculares como una forma de periarteritis nodosa, como describieron Kussmaul y Maier^{79,80}. Aunque la enfermedad estaba acompañada por arteritis generalizada, como la vista en periarteritis nodosa, Wegener, tanto en el informe preliminar de 1936 como en la descripción coherente en el informe de 1939, claramente consideró sus casos como únicos sobre la base del curso clínico y los distintos cambios anatómicos^{78,79}. Wegener fue afín con los casos de periarteritis nodosa recientemente informados por Klinger y Rössle, quienes los interpretaron como cambios reumáticos y atribuyeron la enfermedad a un proceso de hipersensibilidad alérgica^{76,77}. Wegener fue de la opinión de que estos casos no pueden ser explicados sobre esta base, sino más bien debido a un agente infeccioso⁷⁹. Wegener rechazó la idea de que la enfermedad era reumática por naturaleza, ya que no encontró cambios reumáticos en el miocardio como tampoco en el endocardio, y no encontró ninguna evidencia de nódulos de Aschoff u otros nódulos en las articulaciones examinadas o las lesiones pulmonares tempranas descritas por Fritz Klinge en Leipzig⁸¹. A dife-

rencia de Rössle, Wegener estaba seguro de que el origen del proceso de la enfermedad era el “interior de la nariz”^{77,79}. Wegener entendió la vasculitis granulomatosa descrita como una forma de “...enfermedades reumatóides o reumáticas, respectivamente”⁷⁹. Esta enfermedad granulomatosa típicamente tuvo un curso de cuatro a siete meses, comenzando con síntomas de resfriado y progresión a enfermedad necrótica nasal y faríngea con manifestaciones sépticas e insuficiencia renal progresiva, terminando en muerte⁷⁸.

· **Año 1954.** Descripciones clínicas y patológicas detalladas informadas en 1954 definieron mejor los criterios diagnósticos para la granulomatosis de Wegener^{80,81}.

· **Año 1966.** Una forma limitada de GW caracterizada por la ausencia de enfermedad glomerular fue descrita en 1966⁸⁴.

· **Años 1968-1973.** La confirmación de la observación de que terapia citotóxica mejoró marcadamente el pronóstico en WG fue una contribución importante a la Reumatología y fue instrumento en la aceptación de la terapia citotóxica para ciertas enfermedades neoplásicas⁸⁵⁻⁸⁸.

Conclusión

Las descripciones iniciales de vasculitis primarias proporcionan el fundamento para el estado actual del conocimiento de estas entidades. El entendimiento contemporáneo en vasculitis es el producto de una larga investigación en ciencias básicas y clínicas.

La mayoría, pero no todas las vasculitis primarias nombradas, han sido previamente descritas por otros autores. En la mayoría de los casos, los autores eponímicos claramente identificaron manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de sus respectivas enfermedades usando técnicas científicas disponibles. En todos los casos, fueron las observaciones clínicas astutas iniciales de los autores que formaron las bases de su, y nuestro, entendimiento de estas entidades patológicas. En algunos casos, fue la aplicación cuidadosa y sistemática de resultados de

múltiples observaciones que les permitieron distinguir una forma de enfermedad de otra (púrpura de Henoch-Schönlein). En otros casos, el uso de técnicas histopatológicas como, por ejemplo, Wegener; descripciones que marcan a sus autores como pilares de la medicina moderna.

Las contribuciones de estos autores han jugado un papel importante en la formación de conceptos modernos de vasculitis. Las descripciones de los casos iniciales son también ejemplos de inspiración de las contribuciones importantes que observadores clínicos asiduos pueden hacer a la ciencia biomédica.

Agradecimientos

- Al excelentísimo Sr., Embajador de la República de Hungría, Dr. Béla Bardócz, por la atención prestada en la consecución de artículos relacionados con Jancsó Miklós Sr.
- Al grupo de la Oficina Cultural de la Embajada de Alemania en Bogotá, D.C.
- A José L. Fresquet Febrer, Profesor Titular de Historia de la Ciencia de la Universidad de Valencia, por la sugerencia de páginas de Internet especializadas en historia de la ciencia.
- A la Señorita Julieth Urazán, de la biblioteca general de la Pontificia Universidad Javeriana, por la consecución de artículos desde British Library, Bireme Brasil y Universidad de Washington.
- Al Doctor Mauricio Nieto Martínez, nefrólogo bogotano, siempre presto a colaborar.
- Y para finalizar, nuestro gran agradecimiento al señor Jaime Evaristo Muñoz Carreño por el tiempo invaluable que nos suministró en el producto final de este artículo.

Referencias

1. Galenus: De tumoribus praeter naturam, chap. 11, 16; in Kühn opera omnia, vol. 7, pp. 725, 730.
2. Saporta A. De tumoribus praeter naturam, (Ravaud, Lyons 1624). Cited by Garrison. F. H. and Morton, L.T.: A medical bibliography; 3rd ed. (Deutsch, London 1970). No. 2971, the manuscript is from 1554.
3. Wepfer J.J. Observationes anatomicae ex cadaveribus eorum, quos sustulit apoplexia, cum exercitatione de eius loco afflecto (Suter, Schaffhausen 1658).
4. Brunner J.J. Memoria Wepferiana. Miscellanea curiosa sive Ephemeridum. Academiae imp. Leopoldinae. Decuria 3, ann. 3, appendix pp. 153-168, 1696.
5. Haller A. Opuscula patológica. Partim recusa partim inedita: quibus secciones cadaverum morbosorum potissimum continentur. Accedunt experimenta de respiratioe. Lausannae, Bousequet, 1755.
6. Morgagni J. B. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis (Remondini Venice 1761), epistle 26, para 9-10. English translation in Clendening L. Souree book of medical history, 245-247 (Dover, New York 1960).
7. Matani AM. De aneurysmaticis praecordiorum morbis animadversiones juxta exemplar liburnium recusal. Livorne, JP Fantechi, 1761.
8. Michaelis JP. Aneurysmatum cordis disq. Anat. Med. Vol. 6. Halle, JC Hendel, 1785.
9. Hunter J. A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gun-Shot Wounds. To which is prefixed a short account of the author's life by Everard Home. London, J. Richardson, 1794.
10. Frank J. P. Grundsätze über die Behandlung der Krankheiten des Menschen... Erster Theil. Von den Fiebern, pp. 181-182 (Schwan & Götz, Mannheim 1794).
11. Bichat M-F-X. Anatomie générale, appliquée a la physiologie et á la médecine. Vol. 2, Paris, Brosson, Gabon & lie, 1802.
12. Pelletan PJ. Clinique chirurgicale, ou mémoires et observations de chirurgie clinique, et sur d'autres objets relatifs á l'art de guérir. Vol. 3. Paris, J-G Dentu, 1810.
13. Hodgson J.A. Treatise on the Diseases of arteries and Veins, Containing the Pathology and Treatment of Aneurisms and Wounded Arteries. London, T Underwood, 1815.
14. Broussais F-J-V. Historie des phlegmasies ou inflammations chroniques, fondée sur de nouvelles observations de clinique et d'anatomie pathologique. 2nd ed. Paris, Gabon & Crochard, 1816.
15. Lobstein JF. Traité d'anatomie pathologique, vol. 2, pp. 550-553 (Levrault, Paris 1833).
16. Bouillaud J. Traité clinique du rhumatisme articulaire: et de l'aloi de coincidence des inflammations du coeur avec cette maladie. Paris, J-B Bailliére, 1840.
17. Rokitsansky K. Handbuch der pathologischen. Anatomie. Wien, Braumiller & Seidel, 1842.
18. Rokitsansky K. Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Denkschr Akad der Wissensch. Wien, Hof Staatsdruckerei. 1852; 4:1.
19. Lebert H. Physiologie pathologique. Vol 1 (Bailliére, Paris 1845).
20. Vogel, J. Pathologische Anatomie des menschlichen Körpers, pp. 304/305, 352 (Voss, Leipzig 1845).
21. Virchow R. Ueber die akute Entzündung der Arterien. Virchows Arch Pathol Anat 1847; 1: 272-288.
22. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. In Vorlesungen über Pathologie. Vol. 1, Berlin, August Hirschwald, 1858.
23. Mallory FB. Principles of Pathologic Histology. P. 454, illustration 335, Philadelphia and London, 1914.
24. Wiesel J, Löwy R. Die Erkrankungen d, peripheren. Gefäße bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz. Wien. Klin. Wchnschr. 1919; 32: 1083.
25. Fahr T. Kurze Beiträge zur Frage der Nephrosklerose. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1920; 44: 366.

26. Hippocrates. De. Intern affectionibus. Sect. V, p. 558.
27. Jones HW, Tocantis LM. The history of purpura hemorrhagica. *Ann Med. Hist* 1933; 5: 349-364.
28. Dedekind A. L'etymologic du mot pourpre expliquée par les sciences naturelles. *Arch. de zool. Experim. Et générale hist. Natur.* Paris 1896; 4: 481.
29. Amatus Lusitanus. *Curatium medicinalum Centuriaae quatuor.* Basileae, 1556. Cent. III, Curat; 70, p. 286.
30. Eualenus Severus. *De morbo scorbuto liber.* Hagae, 1658. Obs. 2, 62, 68.
31. Rivierius Laz. *Praxis medica or the compleat practice of physick.* All Englished by Nicolas Culpepper. London, 1658, p. 618.
32. Porchon A. *Nouveau traité du pourpre, de la rougeôle et petite vérole, de leur nature et de leur remédes.* Paris. 1688.
33. Hornung ALF. *De purpura sine febre miliari.* Janal, 1734.
34. Werlhof PG. *Opera medica.* Ed. By J. E. Wichmann, 1775, p. 748.
35. Willan R. *On Cutaneous Diseases.* London. 1808, p. 452.
36. Heberden W. *Commentarii de Marlbaun. Historia et curatione.* London, T. Payne, 1801.
37. Bauer GG. *De purpura hemorrhagica.* Halae, 1824.
38. Ollivier C. Développement spontané d'ecchymoses cutanées avec oedème aigu sous-cutané et gastro entérite; observation recueillie par le docteur Olliver (d'Angers). *Arch Gén Méd* 1827; 15: 206.
39. Schönlein JL. *Allegemeine und specielle. Pathologie und Therapie.* St. Gallen, 1837; 2: 42.
40. Henoch E. Zusammenhang von purpura and Intestinalstorungen. *Berl. Klin Wchnschr*, 5: 517, 1868. Ueber eine eigenthumliche Form von purpura. *Ibid.*, II: 641, 1874.
41. Henoch E. Ueber purpura fulminans. *Berl. Kiln. Wchnschr* 1887; 24: 8.
42. Henoch E. *Vorlesungen über Kinderkrankheiten.* 10th ed. Berlin, August Hirschwald, 1899, p. 839.
43. Osler W. Visceral lesions of purpura and allied conditions. *Br Med J* 1914; 1: 517-525.
44. Frank E. Die essentielle Thrombopenie. (Konstitutionelle Púrpura; pseudo-Hämophilie.) *Berl klin Wchnschr* 1915; 52: 454-458.
45. Glanzmann E. Die Konzeption der anaphylaktoiden Purpura. *Jahrb Kinderh Berl* 1920; 91: 391-431.
46. Gairdner D. Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 17: 95-122.
47. Veszprémi D, Jancsó M. Ueber einen Fall von Periarthritis nodosa. *Beitr Pathol Anat* 1903; 34: 1-25.
48. Klotz OJ. Periarthritis nodosa. *J Med Res* 1917; 37: 1-51.
49. Lamb AR. Periarthritis nodosa a clinical and pathological review of the disease, with a report of two cases. *Arch Int Med* 1914; 14: 481-516.
50. Dickson WEC. Polyarteritis acuta nodosa and periarthritis nodosa. *J Pathol Bact* 1908; 12: 31-57.
51. Matteson EL. *A History of Vasculitis,* Rochester, MN Mayo Clinic Press; 1999.
52. Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarthritis nodosa. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1923; 246: 377-411.
53. Matteson EL. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: translation of the original articles on classic polyarteritis nodosa by Adolf Kussmaul and Rudolf Maier and microscopic polyarteritis nodosa by Friedrich Wohlwill. Rochester (MN): Mayo Clinic Press; 1998.
54. Masugi M, Isibasi T. Über allergische Vorgänge bei Allgemeinfektion vom Standpunkt der experimentellen Forschung; Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarthritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1936; 96: 391-425.
55. More RH, McMillan GC, Duff GL. Pathology of sulfonamide allergy in man. *Am J Pathol* 1946; 22: 703-735.
56. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarthritis nodosa. *QJM* 1948; 17: 175-202.
57. Wainwright J, Davson J. Renal appearances in microscopic form of periarthritis nodosa. *J Pathol* 1950; 62: 189-196.
58. Slinger WN, Starck V. Cutaneous form of polyarteritis nodosa: report of a case. *Arch Dermatol Syph* 1951; 63: 461-468.
59. Zeek PM. Periarthritis nodosa: critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 777-790.
60. Zeek PM. Periarthritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N Engl J Med* 1953; 248: 764-772.
61. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-553.
62. Diaz-Perez JL, Winkelman RK. Cutaneous periarthritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974; 110: 407-414.
63. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676.
64. Wegener F. Wegener's granulomatosis: thoughts and observations of a pathologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247: 133-142.
65. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982; 285: 606.
66. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 277-278.
67. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Wiik A, Permin H, von Es LA, van der Giessen M, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-429.
68. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: pathology and prognosis. *QJM* 1985; 56: 467-483.
69. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
70. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135: 921-930.
71. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-1067.
72. Lie JT. Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-1087.
73. Churg J. Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 148-153.

74. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
75. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 20-24.
76. Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa. *Frankfurt Ztschr Pathol* 1931; 42: 455-480.
77. Rösle R. Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefässentzündungen. *Virchows Arch* 1933; 288: 780-832.
78. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verhandl Deutsch Gesellsch Pathol* 1936; 29: 202-210.
79. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939; 102: 36-68.
80. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Deutsche Arch Klin Med* 1866; 1: 484-518.
81. Klinge F. Der Rheumatismus: pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. *Ergebn Allg Pathol Pathol Anat* 1933; 27: 243-254.
82. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G, Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954; 17: 168-179.
83. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis; pathology and review of literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-553.
84. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497-527.
85. Aldo MA, Benson MD, Comerford FR, Cohen AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with immunosuppressive agents: description of renal ultrastructure. *Arch Intern Med* 1970; 126: 298-305.
86. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535-561.
87. Norton WL, Suki W, Strunk S. Combined corticosteroid and azathioprine therapy in 2 patients with Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med* 1968; 121: 554-560.
88. Raitt JW. Wegener's granulomatosis: treatment with cytotoxic agents and adrenocorticoids. *Ann Intern Med* 1971; 74: 344-356.