

CARACTERISTICAS GENERALES DE 29 PACIENTES CON VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

NICOLAS DI BENEDETTO, MARIA XIMENA LOPEZ MUJICA, MARTIN E. FERNANDEZ, MARIA TOURON, SEBASTIAN A. MUÑOZ, ALBERTO ALLIEVI

Servicio de Clínica Médica, Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Resumen El objetivo de esta serie fue describir las características generales y manifestaciones clínicas de pacientes con vasculitis de pequeños vasos que concurren al servicio de autoinmunidad de un hospital de la comunidad y compararlas con la literatura. Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas archivadas bajo el rótulo de vasculitis en un período de 16 años. Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de vasculitis de pequeños vasos. Se extrajeron los datos de interés y se constató la supervivencia mediante contacto telefónico. Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica y se compararon los resultados. Se incluyeron 13 pacientes con granulomatosis de Wegener, 6 con síndrome de Churg Strauss y 10 con poliangeítis microscópica. El 55% (16) fueron menores de 55 años al diagnóstico y hubo predominio del sexo femenino (2.6:1). La demora diagnóstica fue mayor a un año en el 46% de los casos. Los sistemas más frecuentemente afectados fueron respiratorio y otorrinolaringológico. El 79% presentó anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos. La mortalidad fue del 24% (7/29). Al comparar las características de los pacientes incluidos en esta serie con lo descrito en la literatura, se hallaron diferencias en cuanto a la forma de presentación, sistemas comprometidos y porcentaje de pacientes ANCA positivos; además se observó que el resultado negativo de este marcador parece asociarse con mayor demora diagnóstica y en consecuencia peor pronóstico, lo que remarca su importancia como herramienta adicional no invasiva al momento del diagnóstico.

Palabras clave: vasculitis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss

Abstract *General characteristics of 29 patients with small vessel vasculitis.* The objective of this series was to describe the general characteristics and clinical manifestations of patients with small vessel vasculitis who were assisted in the autoimmunity department of a community public hospital and to compare the results with the literature. Clinical records under the label of vasculitis in a period of 16 years were reviewed in a retrospective way. All patients selected fulfilled diagnostic criteria of small vessel vasculitis. The data were extracted and the analysis of survival was completed by phone. Later a bibliographical search was carried out and the results were compared. Thirteen patients with Wegener's granulomatosis, 6 with Churg-Strauss syndrome and 10 with microscopic polyangiitis were included. Fifty five percent (16) were under 55 years old when diagnosis was made and male/female ratio was 2.6 to 1. The diagnostic delay was over a year in 46% of the cases. Respiratory and ear-nose-throat were the most frequently affected systems. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were present in 79% of patients. Overall mortality was 24% (7/29). There were several differences between the results of our series and the literature: the presentation form, affected systems and percentage of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Greater diagnostic delay and worse prognosis were observed in anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative patients. Special attention should be given to these antibodies since they constitute a significant tool at the time of diagnosis.

Key words: vasculitis, Wegener granulomatosis; Churg-Strauss syndrome

Las vasculitis sistémicas primarias son entidades clínico-patológicas de etiología incierta, caracterizadas por la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Dentro de ellas se distinguen tres entidades clínico-patológicas que se asocian habitualmente a anticuerpos anti-cito-

plasma de neutrófilos (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-ANCA*), comúnmente llamadas vasculitis asociadas a ANCA; ellas son: la granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg-Strauss (SChS) y la poliangeítis microscópica (PAM). A pesar del avance en el conocimiento de estas enfermedades, su clasificación continúa siendo un área de controversia; esto lleva a que los sistemas de clasificación utilizados varíen entre los distintos estudios epidemiológicos y se generen resultados discordantes. En 1990 el *American College of*

Recibido: 29-IV-2009

Aceptado: 7-IX-2009

Dirección postal: Dr. Nicolás Di Benedetto, Hospital Fernández, Cerviño 3356, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54 -11) 4805-4694 e-mail: dibenedetton@yahoo.com

Rheumatology desarrolló criterios de clasificación para GW, SChS y poliarteritis nodosa, que no incluyeron a la PAM. Si bien estos criterios son ampliamente utilizados y hay trabajos que describen una especificidad del 92% y 99.7% y una sensibilidad del 88.2% y 82.2% para GW y SChS respectivamente, hay que considerar que, entre otras, presentan como limitante la no utilización del ANCA como elemento diagnóstico¹⁻³. En 1994, en la conferencia de Chappel Hill se desarrollaron definiciones para GW, SChS, PAN y PAM que aportan una descripción muy útil de las enfermedades y son utilizadas habitualmente —aunque no hayan sido creadas para tal fin—, como un elemento adicional para clasificación y diagnóstico⁴.

La incidencia global de estas afecciones es de 16 casos por millón por año, en la GW es de 10 casos por millón, para la PAM, en cambio, es de 3.6 casos por millón y finalmente el SChS es el que presenta menor incidencia (2.4 casos por millón)⁴⁻⁷. Considerando las dificultades en el diagnóstico y que los sistemas de clasificación actuales son incompletos y discordantes, los estudios epidemiológicos podrían no reflejar la verdadera incidencia de estas entidades⁸. Debido a lo mencionado anteriormente creemos que puede resultar útil describir las características generales y manifestaciones clínicas de pacientes con vasculitis de pequeños vasos que concurren al servicio de autoinmunidad de un hospital público de la comunidad y compararlas con las descritas en la literatura.

Materiales y métodos

Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas archivadas bajo el rótulo de vasculitis de pacientes que concurren al servicio de autoinmunidad de un hospital público de la ciudad de Buenos Aires, diagnosticadas en un período de 16 años (1992-2007). Se recolectó un total de 29 historias clínicas que cumplían los criterios del *American College of Rheumatology* y de la conferencia de Chappel Hill para vasculitis de pequeños vasos⁹. Se extrajeron los datos de interés y se construyó una tabla de *Excel* para su posterior análisis. Se contactó a todos los pacientes o familiares por medio de llamadas telefónicas o de manera personal, se recabaron los datos de interés faltantes en la historia clínica y se completó el análisis de supervivencia al 31 de diciembre del 2007.

Los datos obtenidos fueron estado civil, edad al diagnóstico, forma de comienzo, ANCA citoplasmático (ANCA C), ANCA perinuclear (ANCA P), velocidad de eritrosedimentación, hemograma, urea, creatinina, proteinuria, demora diagnóstica, diagnóstico final, duración de la primera internación, realización o no de biopsia, órganos o sistemas comprometidos durante la evolución, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, requerimiento de diálisis y número de reinternaciones. Se calculó el *Vasculitis Damage Index* (VDI), el *Five Factor Score* (FFS) y el *clearance* de creatinina (CICr) por medio de la fórmula de Cockcroft-Gault¹⁰⁻¹².

Una vez completos los datos, se preparó una nueva tabla, codificando los datos a sistema binario para su posterior análisis. Las variables numéricas fueron transformadas en dicotómicas utilizando puntos de corte arbitrarios basados en

aquellos utilizados con mayor frecuencia en la bibliografía. Los resultados se expresaron en media o porcentaje con sus respectivos desvíos estándar (\pm) o intervalos de confianza 95% (IC 95%). Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en *Medline* utilizando como palabras clave vasculitis, vasculitis asociadas a ANCA, vasculitis de pequeños vasos, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss y poliangeítis microscópica, limitando la búsqueda a estudios descriptivos y epidemiológicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en español e inglés. Finalmente, se completó el análisis comparando los resultados obtenidos con los descriptos en la literatura.

Resultados

Se incluyeron 29 pacientes, 13 de ellos con diagnóstico de GW (45%), 10 con diagnóstico de PAM (34%) y 6 pacientes con diagnóstico de SChS (21%). Se observó un predominio del sexo femenino con una relación de 2.6:1 y un predominio de los menores de 55 años al diagnóstico (16 pacientes, 55%) (Tabla 1). Al segregar los datos para cada enfermedad se evidenció que la PAM tenía mayor proporción de mujeres y mayor edad al diagnóstico que el resto. La demora diagnóstica global fue mayor a un año en el 46%, siendo la misma del 25% en la GW, 83% en el SChS y 50% en la PAM (Tabla 2). Ningún paciente con GW, cuya manifestación inicial fue el compromiso renal o respiratorio, presentó tal demora diagnóstica. Las formas de comienzo más frecuentes fueron en orden decreciente compromiso respiratorio, renal, del sistema nervioso periférico (SNP) y otorrinolaringológico (ORL). En el caso de la GW, la forma de comienzo más frecuente fue el compromiso renal, mientras que en el SChS y la PAM lo fue el compromiso respiratorio. Al analizar la evolución de los pacientes en cuanto a la afectación de los distintos órganos, no hubo gran diferencia con el patrón inicial (Tabla 1). En cuanto a las alteraciones según los datos de laboratorio al momento del diagnóstico, cabe destacar que más de la mitad de los pacientes presentaban anemia (66%), 13 pacientes presentaban leucocitosis (45%) y el 41% (12 pacientes) tenía un CICr menor a 50. Además, un total de 24 pacientes (83%) tenían una eritrosedimentación mayor a 25 mm/h, con un 100% en el caso del SChS. El ANCA fue determinado en todos los pacientes; en el 79% (23/29) de los casos resultó positivo y de ellos el 45% fueron ANCA P y el 34% ANCA C. En el caso de la GW el 92.3% fueron ANCA positivos, y de ellos el 76.9% fueron ANCA C. Con respecto a la PAM, el 90% fueron ANCA positivos, todos ellos ANCA P y en el SChS el ANCA fue positivo en el 33%, siendo en su totalidad ANCA P (Tabla 2). La biopsia fue realizada en 25 pacientes, y sus resultados fueron compatibles con vasculitis en todos los casos. Los sitios de toma de biopsia fueron: riñón en 12 casos, piel en 7 pacientes, en el 75% de los casos fue además necesario realizar biopsia de otro órgano: pulmón en 5 pa-

TABLA 1.– Vasculitis de pequeños vasos. Características generales y manifestaciones clínicas

	Total	GW	SChS	PAM
n	29	13	6	10
(IC95%)	100% (88-100)	45% (27- 64)	21% (8-40)	34% (18-54)
Hombres n	8	6	1	1
(IC95%)	28% (12-47)	46% (19-75)	17% (0-64)	10% (0-45)
Edad	49.8 ± 30.2	47.4 ± 29.4	49.5 ± 19.4	53.2 ± 35
(años ± 2SD)				
Comp. (IC95%)				
ORL	59% (39-77)	69% (39-91)	83% (36-100)	30% (7-65)
Respiratorio	76% (57- 90)	62% (32-86)	100% (54-100)	80% (44-98)
Renal	55% (36-74)	77% (46-95)	17% (0-64)	60% (26-68)
Oftalmológico	28% (13-47)	46% (19-75)	0% (0-46)	20% (3-56)
Articular	52% (33-71)	69% (39-91)	17% (0-64)	60% (26-68)
Dermatológico	21% (8-40)	31% (9-61)	33% (4-78)	0% (0-31)
CV	45% (27-64)	46% (19-75)	33% (4-78)	60% (26-68)
SNP	38% (21-58)	23% (5-54)	100% (54-100)	30% (7-65)
F. com. (IC95%)				
Respiratorio	66% (46-82)	38% (14-68)	100% (54-100)	80% (44-98)
Renal	38% (21-58)	54% (25-81)	0% (0-46)	40% (12-74)
SNP	14% (4-32)	8% (0-36)	17% (0-64)	20% (3-56)
ORL	14% (4- 32)	31% (9- 61)	0% (0-46)	0% (0-31)

IC: intervalo de confianza; SD: desvío estándar; GW: granulomatosis de Wegener; SChS: síndrome de Churg-Strauss; PAM: poliangeítis microscópica; Comp.: compromisos; ORL: otorrinolaringológico; CV: cardiovascular; SNP: sistema nervioso periférico; F. com.: formas de comienzo.

TABLA 2.– Vasculitis de pequeños vasos. Características de laboratorio y demora diagnóstica

	Total	GW	SChS	PAM
Porcentaje (IC 95%)				
Anemia	66% (46-82)	69% (39-91)	33% (4-78)	80% (44-98)
Leucocitosis	45% (27-64)	62% (32-86)	33% (4-78)	30% (7-65)
Crea > 1.2 mg/dl	45% (27-64)	54% (25-81)	0% (0-46)	60% (26-68)
Proteinuria > 3.5 g/l	24% (10-44)	15% (2-46)	0% (0-46)	50% (19-81)
VSG > 25 mm/h	83% (64-94)	77% (46-95)	100% (54-100)	90% (56-100)
ANCA % (IC 95%)				
ANCA C	34% (18-54)	77% (46-95)	0% (0-46)	0% (0-31)
ANCA P	45% (27-64)	15% (2-46)	33% (4-78)	90% (56-100)
Demora dia. (IC 95%)	46% (27-64)	25% (6-57)	83% (36-100)	50% (19-81)

IC: intervalo de confianza; GW: granulomatosis de Wegener; SChS: síndrome de Churg-Strauss; PAM: poliangeítis microscópica; Crea: Creatinina; VSG: velocidad de sedimentación globular; ANCA C y P: anticuerpos anti-citoplasma

cientes, nervio periférico y senos paranasales en 3 y músculo e intestino en 1 paciente. El 38% de los pacientes presentó un score VDI = 5 y el 31% un FFS = 2, ninguno de ellos tenía diagnóstico de SChS. Todos los pacientes requirieron internación durante la evolución, siendo la primera de ellas prolongada (≥ 10 días) en 22 pacientes (76%) y 16 pacientes requirieron una o más

reinternaciones (55%). El 31% requirió diálisis y el 28% ARM. En esta serie se registró una mortalidad global del 24%. Con respecto al análisis por enfermedad, se observó una mortalidad del 31% dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de GW, en el grupo con PAM la mortalidad fue del 10% y en los que presentaban SChS, la mortalidad registrada fue del 33%.

Discusión

La edad media en años al momento del diagnóstico fue de 49.83 ± 30.24 (rango de 21 a 77 años), siendo este valor coincidente con una revisión de 807 pacientes cuya edad media al inicio de la enfermedad fue entre 45-50 años tanto para la GW como para la PAM. En el caso del SChS también se describe una edad media al diagnóstico de 50 años, pero hay que tener en cuenta que la fase vasculítica sistémica es en general aparente a partir de la cuarta década¹³⁻¹⁵. Previo a analizar aspectos relacionados con la presentación clínica de estas entidades, es menester aclarar que para llegar a identificarlas, sobre todo en etapas iniciales, se requiere de un alto índice de sospecha. Por lo tanto, resulta interesante analizar no sólo la forma de comienzo de cada enfermedad en particular, sino también la demora diagnóstica en relación a ésta. En nuestra serie detectamos una demora diagnóstica global mayor a un año en el 46% de los casos, siendo del 25% en el caso de la GW, 83% en el SChS y 50% en la PAM. Todos los pacientes con GW cuya manifestación inicial fue el compromiso ORL presentaron demora diagnóstica mayor a un año, pero ninguno de los pacientes cuyo compromiso inicial fue renal o respiratorio la presentó. Esto podría deberse a que en general, como está descrito en la literatura, recién cuando un órgano mayor se encuentra comprometido, el diagnóstico se vuelve más claro. Esto no resultó aplicable al SChS, ya que todos presentaban compromiso pulmonar al diagnóstico y sin embargo fue el subgrupo con mayor demora, lo que podría explicarse porque la forma de compromiso pulmonar fue asma y, teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta entidad clínica aislada, el SChS no haya sido considerado como el responsable de esta manifestación en primera instancia, actuando como un factor confundidor al momento del diagnóstico. Al analizar la evolución clínica de cada una de las enfermedades, llama la atención en el caso del SChS que en el momento del diagnóstico no se halla registrado compromiso renal ni ORL en ningún paciente; sin embargo; durante la evolución los mismos fueron del 17% y el 83% respectivamente, lo que concuerda con lo descrito en otros informes. También vale la pena destacar el hecho de que finalmente todos los pacientes presentaron compromiso del SNP, situación que sobrepasa lo descrito clásicamente^{13, 16, 17}.

En la PAM se observó que la forma de presentación más frecuente fue el compromiso pulmonar (80%); este valor supera al de otros informes en los cuales se mencionan valores que oscilan entre el 10 y 30%. Además, resultó llamativa la prevalencia de compromiso cardiovascular que llegó a duplicar al comunicado en otras series. Finalmente, al analizar el compromiso renal, notamos en nuestra población una prevalencia entre 20% y 40% menor a lo descrito, con requerimiento de diálisis

durante la evolución en el 30% de los casos. En 1999 se publicó un trabajo retrospectivo donde se analizaron los hallazgos clínicos y de laboratorio de 85 pacientes con diagnóstico de PAM, en este trabajo se observó que el órgano comprometido con más frecuencia era el riñón (78.8% de los casos), 8 pacientes se encontraban en diálisis en el momento del diagnóstico y 10 requirieron diálisis prolongada durante la evolución^{14, 16}.

Hay que considerar que si bien la GW fue descripta originalmente como una tríada de compromiso ORL, pulmonar y renal, posteriormente fueron publicados casos de formas limitadas y actualmente se informa que el 25% de los pacientes presentan una forma limitada en el momento del diagnóstico. En nuestra serie se registró compromiso aislado otorrinolaringológico o pulmonar en el 15% de los casos; sin embargo, la forma de comienzo más frecuente fue el compromiso renal (54%), seguido del respiratorio (38%) y en tercer lugar el otorrinolaringológico (31%), mientras que lo descrito clásicamente es el compromiso otorrinolaringológico de inicio en la mayoría de los pacientes^{13, 18, 19}. Durante la evolución se observó compromiso ORL en el 69% de los casos, valor que también resultó inferior a lo descrito; esta situación podría atribuirse a que dentro de la población que concurre a un hospital público se encuentran individuos con menor nivel sociocultural y menor acceso al sistema de salud, lo que podría estar relacionado con la disminución de la frecuencia en la consulta por manifestaciones clínicas más indolentes. Además, el presente análisis fue realizado en un hospital que funciona como centro de derivación para internación, por lo tanto es posible que pacientes con compromiso ORL no sean derivados por no presentar requerimientos de la misma^{18, 19}. Si bien el término vasculitis asociadas a ANCA no es del todo correcto debido a que esta determinación puede resultar negativa en pacientes con diagnóstico clínico-histopatológico, resulta apropiado para comprender la trascendencia que reviste el dosaje de este marcador en los pacientes con sospecha de vasculitis de pequeños vasos²⁰. Todos los pacientes informados en esta serie presentaban al menos una determinación de ANCA y los resultados observados fueron levemente discordantes a lo descrito en comunicaciones previas, ya que el 92.3% con GW fueron ANCA positivos, 90% con PAM fueron ANCA positivos y 33% con SChS tuvieron este resultado, mientras que lo publicado en otras series fue una sensibilidad de 85%, 70% y 50% respectivamente. La distribución según subtipos, en cambio, fue acorde a lo descrito en otras series con predominio de ANCA C en GW y ANCA P en PAM y SChS. En este trabajo, en concordancia con lo publicado previamente, se observa que la determinación del ANCA resultó muy importante al momento del diagnóstico; por ejemplo, en el caso de la GW el único paciente ANCA negativo presentó demora diagnóstica mayor a un año y en el SChS, que fue la entidad con

mayor cantidad de resultados negativos, se detectó el mayor número de pacientes con diagnóstico luego de un año del comienzo de los síntomas. Si bien este retardo pudo deberse a otras cuestiones (compromiso inicial limitado a un sistema, situación que en la GW se asocia a ANCA negativo o en el caso del SChS el compromiso inicial pulmonar inespecífico confundido muchas veces con asma), es indudable el valor del dosaje de este anticuerpo como una herramienta adicional no invasiva en el diagnóstico de estas entidades. Además del valor como método diagnóstico, se demostró el valor pronóstico de este marcador; con respecto a esto Régis Sablé-Fourtassou y col.²¹ publicaron en 2005 un estudio donde se evaluó la asociación entre el resultado del ANCA y las manifestaciones clínicas en pacientes con SChS. En él se encontró que los pacientes con ANCA positivo presentaban más frecuentemente compromiso renal y del sistema nervioso periférico; en cambio, los pacientes con ANCA negativo presentaban fiebre y compromiso cardíaco en mayor medida. En nuestra serie se observó que el único paciente con compromiso renal fue ANCA positivo, todos los pacientes presentaron compromiso del sistema nervioso periférico y dentro de los pacientes con ANCA negativo no hubo individuos con compromiso cardiológico. La biopsia está recomendada siempre que sea posible; si bien el sitio de biopsia dependerá de las manifestaciones clínicas, los que presentan mayor rendimiento son riñón y piel. En esta serie analizada, la biopsia fue realizada en el 86% de los pacientes y en todos los casos el resultado fue compatible con vasculitis; las realizadas con mayor frecuencia fueron punciones biopsia renales (PBR) en el 41% de los casos y cutáneas en el 24%. Entre los factores de mal pronóstico reconocidos para las vasculitis de pequeños vasos se destacan la edad, el compromiso renal (especialmente en pacientes con elevación de la creatinina al diagnóstico), compromiso pulmonar, eritrosedimentación elevada y scores elevados de actividad de la enfermedad y daño (VDI score y FFS). En 2008 Guillevin y col.²² presentaron el *Five-Factor Score Revisited*, el mismo fue analizado en 1108 pacientes con diagnóstico de PAN, PAM, SChS y GW. Considera 4 factores de riesgo asociados con mayor mortalidad a 5 años: mayores de 65 años, síntomas cardiológicos, compromiso renal, gastrointestinal y 1 factor protector que es el compromiso ORL en la GW.

En nuestra serie, tres pacientes con PAM (30%) y seis pacientes con GW (46%) evolucionaron con requerimiento de diálisis, de ellos el 56% presentaron proteinuria en rango nefrótico desde el inicio.

Todos los pacientes requirieron internación en algún momento durante el seguimiento, siendo la primera de ellas prolongada (≥ 10 días) en 22 pacientes (76%) y 16 pacientes requirieron una o más reinternaciones (55%); el alto porcentaje de internaciones en esta serie es pro-

bablemente debido tanto a la gravedad de estas enfermedades, como a haber realizado el análisis en un centro de derivación para internación. Por otro lado, el alto porcentaje de internaciones prolongadas podría explicarse en primer lugar por la dificultad diagnóstica, y en segundo lugar por la gravedad de las manifestaciones clínicas. La mortalidad observada fue del 31% en GW, 10% en PAM y del 33% en SChS. Cabe destacar que de los siete pacientes fallecidos, 4 eran mayores de 55 años, 3 presentaron ANCA negativo y en 4 la demora diagnóstica fue mayor a un año.

Walton observó que el 82% de los pacientes con GW sin tratamiento fallecían dentro del año del diagnóstico y que más del 90% lo hacían dentro de los 2 años²³. Con respecto al compromiso ORL en la GW como factor protector, en esta serie todos los pacientes con GW que fallecieron presentaron compromiso ORL durante la evolución; probablemente esto se deba a que como se comentó anteriormente hay un grupo de pacientes con compromiso ORL que no llegan a la consulta en este centro por cuestiones socioculturales.

Las limitaciones de este trabajo se corresponderían en primer lugar con el bajo número de pacientes incluidos; si bien esta es una situación difícil de solucionar cuando se realiza un estudio sobre enfermedades de baja prevalencia, aspecto que probablemente haya influido para que algunos resultados no fueran comparables a los descriptos en otras publicaciones. También consideramos un limitante el hecho de que al realizar el trabajo sobre pacientes que concurren a un hospital de derivación, probablemente la población incluida no represente exactamente a la que consulta al centro habitualmente. Es importante conocer las características epidemiológicas de las diferentes vasculitis, sobre todo en aquellas con mayor dificultad diagnóstica, ya que al identificar las distintas entidades se pueden iniciar de manera precoz medidas terapéuticas e influir en el pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. 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: 1101-7.
2. 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: 1094-2000.
3. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1-11.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
5. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, et al. The epidemiology of Wegener's Granulomatosis: estimates the five year period prevalence, annual mortality, and geographic

- disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 87-92.
6. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic anti-body-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
 7. Watts RA, Scott DG, Lane SE. Epidemiology of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (Suppl 2): 84-6.
 8. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and poliarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.
 9. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Colabrese LH. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: summary. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135-6.
 10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index (VDI) for the standardised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-80.
 11. Guillevin L, Lhote, F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in poliarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 17-28.
 12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
 13. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med* 2005; 98: 97-111.
 14. Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 421-30.
 15. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
 16. Frankel S, Cosgrove G, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452-65.
 17. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 161-7.
 18. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 572-81.
 19. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow up. *Rheumatology* 2001; 40: 492-8.
 20. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney int* 1994; 46: 1-15.
 21. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg-Strauss Syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
 22. Guillevin L, Pagnoux C, Mahr A, Le Toumelin P. The Five-Factor Score Revisited: a tool to Assess the prognoses of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Wegener's granulomatosis based on 1108 patients from the French Vasculitis Study Group. ACR/ARHP Scientific Meeting. San Francisco. October 2008.
 23. Walton EW. Giant cell granuloma of the respiratory tract. *Br J Med* 1958; 2: 265-70.

LA TAPA

Thomas Spletstoesser. Modelo estructural de un proteosoma.

A la derecha: Modelo estructural de un proteosoma, vista lateral. Esta proteína, con la forma de un cilindro hueco, tiene sus sitios activos protegidos en el interior del tubo (azul). Los capuchones, tapas o "puertas" (rojas) de los extremos regulan la entrada a la cámara destructora donde la proteína marcada por la ubiquitina es fragmentada en pedazos de 3 a 4 aminoácidos de largo. A la izquierda: El cilindro visto desde arriba.

Basada en las coordinadas atómicas de PDB 1FNT, interpretadas con la herramienta de visualización molecular, de acceso libre, PyMol (<http://www.pymol.org>). Para mayor información ver: Aaron Ciechanover. Intracellular protein degradation: from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. Nobel Lecture, December 8, 2004. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 105-19; y Structural basis for the activation of 20S proteasomes by 11S regulators. Whitby FG, Masters EI, Kramer L, et al. *Nature* 2000; 408: 115-20.

Ilustración tomada de *Proteasome*. *Wikipedia, the free encyclopedia* en: <http://en.wikipedia.org/wiki/Proteasome> o en <http://es.wikipedia.org/wiki/Proteasoma>; consultados el 21-12-09.

Este es un archivo de *Wikimedia Commons*, un depósito de contenido libre hospedado por la *Fundación Wikimedia*.