

Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación

Miguel Martí Masanet, Inmaculada Calvo Penadés

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Martí Masanet M. Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:271-283.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La clasificación general de las vasculitis infantiles y los criterios de clasificación para varias de estas enfermedades fueron validados en 2008 en la conferencia de consenso de Ankara (con el respaldo de EULAR, PRINTO y PReS).

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibre, con afectación multiorgánica y que no presenta glomerulonefritis. Las lesiones cutáneas constituyen la clínica más característica: *livedo reticularis*, púrpura, nódulos dolorosos y úlceras. En su etiopatogenia, las infecciones (principalmente estreptocócicas) tienen un papel importante. Analíticamente, suele haber aumento de reactantes de fase aguda y anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) negativos. El diagnóstico de PAN se basa en una combinación de clínica, hallazgos histopatológicos compatibles y demostración radiológica de aneurismas u otros hallazgos angiográficos característicos. Actualmente, el *gold standard* sigue siendo la angiografía convencional, aunque las técnicas de imagen no invasivas cada vez son más sensibles, proponiéndose la angiorresonancia magnética (angio-RM) y la angiotomografía computarizada (angio-TC) como alternativas. También la ecografía Doppler puede ser útil en el diagnóstico y seguimiento. El tratamiento de inducción se basa en corticoides a dosis altas y agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo (MMF), durante los 3-6 primeros meses. Respecto al tratamiento de mantenimiento, la terapia más frecuentemente utilizada incluye prednisona diaria o a días alternos y azatioprina oral (otros tratamientos utilizados son metotrexato, MMF y ciclosporina A). El uso de agentes biológicos puede ser necesario, principalmente en aquellos pacientes que no responden a la terapia estándar o en los que preocupe la toxicidad acumulada.

Palabras clave: vasculitis; clasificación; poliarteritis nodosa; nódulos subcutáneos; aneurismas; necrosis fibrinoide vascular; tratamiento.

Polyarteritis nodosa. Other vasculitis. Classification

ABSTRACT

The general classification of childhood vasculitis and the classification criteria for several of these diseases were validated in 2008 at the Ankara consensus conference (with the support of EULAR, PRINTO and PRÉS).

Polyarteritis nodosa (PAN) is a necrotizing vasculitis of medium- and small-sized arteries, with multiple organ involvement and without glomerulonephritis. Skin lesions are the most characteristic symptoms: livedo reticularis, purpura, painful nodules and ulcers. Infection (mainly by streptococcus) plays an important role in its aetiopathogenesis. Laboratory tests usually detect elevation of acute phase reactants with negative results for ANA/ANCA antibodies. The diagnosis of PAN is based on a combination of clinical manifestations, compatible histopathological findings and radiologic evidence of aneurysms or other characteristic angiographic findings. At present, conventional angiography continues to be the gold standard of imaging, although non-invasive techniques are increasingly sensitive, and MR and CT angiography have been proposed as alternatives. Doppler ultrasound can also be useful for diagnosis and followup. Induction therapy is based on high-dose corticosteroids and immunosuppressive agents, such as cyclophosphamide or mycophenolate mofetil (MMF), given for the first 3 to 6 months. As for maintenance treatment, the most frequently used drug is prednisone given daily or every other day combined with oral azathioprine (other treatments used are methotrexate, MMF and cyclosporin A). Administration of biologic agents may be necessary, especially in patients who do not respond to standard therapy or if there are concerns regarding cumulative toxicity.

Key words: vasculitis; classification; polyarteritis nodosa; subcutaneous nodules; aneurysms; vascular fibrinoid necrosis; treatment.

1. CLASIFICACIÓN

El término vasculitis incluye un grupo de enfermedades multisistémicas caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, lo que puede generar oclusión vascular e isquemia tisular. Las vasculitis primarias son una entidad rara en la edad pediátrica, a excepción de la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki. Cuando se habla de perivasculitis se refiere a la inflamación alrededor de la pared del vaso sanguíneo, pero

sin afectación mural; mientras que vasculopatía es un término más amplio que indica una anomalía de los vasos sanguíneos que puede ser originada por diversas causas (inflamatoria, degenerativa, proliferación de la íntima, etc.)¹.

En 2005 tuvo lugar la conferencia de consenso pediátrico de Viena, en la que se propuso la nueva clasificación general de las vasculitis infantiles (**Tabla 1**) y los criterios de clasificación para varias de estas enfermedades², que fueron validados en 2008 en la conferencia de consenso

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis pediátricas²

Vasculitis predominantemente de gran vaso:
• Arteritis de Takayasu
Vasculitis predominantemente de vaso mediano:
• Poliarteritis/panarteritis nodosa pediátrica
• Poliarteritis cutánea
• Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis predominantemente de vaso pequeño:
• Granulomasas:
– Granulomatosis con poliangeítis (previamente denominada granulomatosis de Wegener)
– Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss)
• No granulomasas:
– Poliangeítis microscópica
– Púrpura de Schönlein-Henoch (o vasculitis IgA)
– Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
– Urticaria vasculitis hipocomplementémica
Otras vasculitis*:
• Enfermedad de Behçet
• Vasculitis secundaria a infección (incluida poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), malignidad y fármacos (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad)
• Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo
• Vasculitis aislada del sistema nervioso central
• Síndrome de Cogan
• No clasificada

*Las vasculitis que se clasifican dentro del subgrupo de “otras vasculitis” son entidades que generalmente pueden afectar a vasos sanguíneos de diferentes tamaños.

de Ankara (con el respaldo de EULAR, PRINTO y PReS)³. Es importante tener en cuenta que los criterios de clasificación son una serie de hallazgos clínicos que permiten reconocer un conjunto de pacientes con una determinada enfermedad con el objetivo de generar grupos de pacientes homogéneos para investigación (proporcionan un conjunto de criterios que pueden ser utilizados en cualquier parte del mundo), por lo que no se deben confundir con los criterios diagnósticos. En el año 2012, en la conferencia

de consenso internacional Chapel Hill⁴, se actualizaron los nombres y las definiciones de las enfermedades y las categorías de vasculitis quedaron según el tamaño de los vasos sanguíneos predominantemente afectados: las vasculitis de gran vaso involucran a arterias externas a los órganos (incluyen músculos, nervios, riñones y piel); las vasculitis de vasos medianos afectan a las principales arterias viscerales y sus ramas; y las vasculitis de vasos pequeños involucran a arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas. En este punto cabe decir que la nomenclatura de vasculitis asociadas a ANCA positivos incluye la granulomatosis con poliangeítis, la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y la poliangeítis microscópica.

2. POLIARTERITIS NODOSA

Es una vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibre, con afectación multiorgánica y que característicamente no se presenta en arteriolas, vénulas y capilares, ni tampoco presenta glomerulonefritis ni se asocia a ANCA positivos⁵.

Aunque hoy en día todavía faltan datos para describir una epidemiología más concreta de la panarteritis nodosa (PAN), se considera la tercera vasculitis más frecuente en niños y la mayoría de casos se presentan en la infancia media (pico de incidencia alrededor de los 9-10 años), aunque hay un amplio espectro de edades afectas^{6,7}.

2.1. Criterios de clasificación

Son los criterios derivados del consenso de Ankara 2008 para la validación de los criterios de clasificación de las vasculitis pediátricas³:

Evidencia de vasculitis necrosante en arterias de mediano o pequeño calibre en biopsia, o de alteraciones angiográficas características (aneurismas, estenosis u oclusión de arterias de pequeño o mediano calibre) más uno de los cinco siguientes criterios:

- Afectación cutánea: *livedo reticularis*, nódulos cutáneos, infartos cutáneos superficiales y profundos.
- Mialgia o sensibilidad muscular.
- Hipertensión arterial.
- Neuropatía periférica: sensitiva (pérdida sensitiva en guante y calcetín) o mononeuritis múltiple motora.
- Afectación renal: proteinuria $> 0,3$ g/24 h o cociente albúmina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (>5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en sedimento de orina, o 2+ o más en tira de orina); afectación de la función renal (cálculo del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz con resultado $<50\%$ del normal).

2.2. Etiopatogenia

La etiología y la inmunopatogénesis de la PAN todavía son desconocidas en gran parte, aunque se sabe que los desencadenantes ambientales tienen un papel importante, así como la susceptibilidad del individuo, siendo así una enfermedad con un origen heterogéneo⁵. Los procesos inmunológicos implicados parecen ser similares a los que ocurren en otras vasculitis sistémicas y se ha observado que los infiltrados inflamatorios consisten principalmente en

macrófagos y linfocitos T (en particular CD8 +)⁸, aunque también se ha descrito la participación de linfocitos B.

En la PAN, las infecciones pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad, principalmente la infección estreptocócica (por acción de superantígenos bacterianos). La clásica asociación de esta enfermedad con hepatitis B descrita en los adultos es muy rara en la edad pediátrica (de hecho, la PAN asociada a hepatitis B se clasifica en el subtipo de vasculitis secundarias), al igual que la asociación con citomegalovirus (CMV), parvovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y malignidad. En cuanto a la predisposición genética, se ha descrito la asociación entre PAN y mutaciones en el gen *MEFV* (fiebre mediterránea familiar [FMF])⁷.

2.3. Manifestaciones clínicas

Los pacientes suelen presentar síntomas constitucionales como malestar/fatiga, fiebre (sin un patrón específico) y pérdida de peso. Previamente se pensaba que la PAN en edad infantil era una enfermedad menos severa que en adultos, pero en la actualidad se sabe que esto no es así y que la enfermedad es variable en su presentación, desde una forma cutánea relativamente benigna hasta una forma sistémica grave que puede llegar a ser fatal⁹.

Las manifestaciones clínicas más características de la PAN son las cutáneas^{5,7}:

- *Livedo reticularis*: patrón violáceo reticulado de la piel, de distribución irregular y que, a menudo, se acentúa con el frío.
- Púrpura vasculítica: pueden llegar a ser lesiones extensas e irregulares.

- Nódulos subcutáneos dolorosos: principalmente suelen aparecer en extremidades.
- Úlceras: suelen aparecer sobre las lesiones de púrpura o los nódulos. Se producen por infartos cutáneos superficiales o alteraciones isquémicas menores (piel y tejido celular subcutáneo superficial, infartos en lecho ungueal, hemorragias en astilla) e infartos cutáneos profundos (afectan al tejido celular subcutáneo profundo y estructuras subyacentes). Se puede llegar a producir necrosis/gangrena del pulpejo digital y de cualquier otra zona distal.
- Afectación neurológica: mononeuritis múltiple, neuropatía sensitiva periférica (“en guante y calcetín”), defectos focales y hemiplejía (por infartos), afectación de pares craneales/alteraciones visuales, alteraciones psiquiátricas. En general, son manifestaciones menos frecuentes que en adultos⁹.
- Afectación isquémica cardiaca.

Otras manifestaciones que pueden presentar los pacientes con PAN son^{5,7}:

- Mialgias intensas (frecuentes), dolor torácico y dolor testicular.
- Artralgias y, ocasionalmente, artritis.
- Afectación renal: hipertensión arterial, hematuria y proteinuria. Constituyen otras de las manifestaciones frecuentes en la infancia. Puede llegar a producir infartos renales. Es importante tener en cuenta que la afectación renal se debe a la vasculitis de las arterias renales, lobares y arcuatas⁶.
- Afectación del tracto gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas/vómitos, inflamación intestinal inespecífica, hemorragia digestiva/perforación intestinal/peritonitis (por infarto intestinal), pancreatitis. En algunos pacientes, la rotura de los aneurismas arteriales puede causar hemorragia peritoneal y retroperitoneal, dando lugar a una manifestación reconocida de este fenómeno como es el hematoma perirrenal (lo que se ha ob-

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de PAN se basa en una combinación de clínica, hallazgos histopatológicos compatibles y demostración radiológica de aneurismas u otros hallazgos angiográficos característicos (no debidos a displasia fibromuscular u otras enfermedades inflamatorias)¹⁰.

2.4.1. Estudios analíticos

Suele existir aumento de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, leucocitosis y trombocitosis. Los parámetros de función renal pueden estar alterados, así como aparecer proteinuria o hematuria en la orina. Ante la sospecha de proceso vasculítico, dentro del estudio analítico básico se deben solicitar también transaminasas, LDH y creatinina (CK), y realizar un frotis de sangre periférica.

Típicamente, ANA, antígenos nucleares extraíbles (ENA) y ANCA son negativos (aunque en algunos casos pueden positivizarse)⁷. El estudio inmunológico debe incluir también inmunoglobulinas, factor reumatoide y complemento.

También es importante solicitar estudio de hemostasia. El antígeno factor de Von Willebrand suele estar aumentado. Este es un reactante de fase aguda que es liberado por las plaquetas y las células endoteliales y constituye un marcador de daño vascular, que se eleva en las vasculitis, pero también en otras enfermedades reumáticas que asocian vasculopatía (como puede ser dermatomiositis juvenil) y en casos de daño vascular no inflamatorio. A pesar de ser un marcador poco específico de vasculitis, una vez establecido el diagnóstico podría ser útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad, aunque concretamente en la PAN todavía no hay suficientes datos descritos al respecto^{11,21}.

2.4.2. Estudios radiológicos

Ante la sospecha de vasculitis, en todo paciente inicialmente se debe realizar radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecocardiografía o electrocardiografía (ECG) (además de afectación de coronarias, puede haber pericarditis, miocarditis y alteración valvular)¹².

El hallazgo de aneurismas arteriales es un dato muy importante en el proceso diagnóstico (los más característicos son los que predominantemente afectan a las arterias renales, hepáticas/cística y mesentéricas). Otros hallazgos que sugieren el diagnóstico de PAN son la presencia de estenosis segmentarias, irregularidades en el calibre de las arterias junto con alteraciones en el árbol vascular periférico, alteración del espesor de la pared vascular, defectos de perfusión, arterias colaterales y vaciado retardado de las arterias renales.

Actualmente, el *gold standard* sigue siendo la angiografía convencional, pero tiene los in-

convenientes de que es una técnica invasiva, irradia al paciente y no permite evaluar los cambios tisulares en los órganos afectados. Además, hay que tener en cuenta que en algunos casos el resultado puede ser normal (fases muy tempranas o exposición a tratamiento con corticoides)¹².

Las técnicas de imagen no invasivas cada vez son más sensibles, proponiéndose la angio-RM y la angio-TC como alternativas (se ha llegado a sugerir que estas técnicas pueden detectar hallazgos de vasculitis temprana en casos en que los resultados de la angiografía convencional no sean evidentes)¹³. En cuanto a la angio-RM, todavía es una técnica que falla en la detección de pequeños aneurismas, pero es útil para demostrar aneurismas de mayor tamaño, así como otros hallazgos radiológicos como las estenosis/oclusiones de las arterias renales y sus ramas (de hecho, puede sobreestimar las estenosis vasculares en niños pequeños) y áreas de isquemia/infarto. En cuanto al uso de la angio-TC, también puede detectar grandes aneurismas, lesiones oclusivas y áreas de isquemia/infartos, pero tiene el inconveniente de la irradiación que supone para el paciente y la falta de sensibilidad para la detección de cambios vasculíticos que afectan a pequeñas arterias⁷. Actualmente, se ha descrito una mayor sensibilidad con la angio-TC que con la angio-RM¹². Hay que tener en cuenta que, si hay sospecha de afectación cerebral por la vasculitis, la prueba de imagen deberá incluir esta región anatómica (en este caso, es más recomendable la angio-RM). También la ecografía Doppler (hepática, renal, mesentérica, vesícula biliar, testicular) tiene su papel al inicio del proceso diagnóstico y en el seguimiento, ya que es una técnica sencilla y barata de realizar, y si se encuentran hallazgos característicos pue-

de permitir acortar el tiempo de diagnóstico; además de detectar aneurismas, zonas de estenosis y engrosamiento edematoso de la pared vascular (signo del halo) y alteraciones del flujo (por trombosis y oclusiones), puede detectar alteraciones en los órganos como engrosamiento de la vesícula biliar y de la pared intestinal¹³.

Otro dato indirecto que puede ser útil, sobre todo en casos en los que la histología o la angiografía no son concluyentes pero la sospecha de PAN es alta, es la demostración de defectos de captación en el parénquima renal en la gammagrafía de Tc-99m (no es un dato específico, pero sí en el contexto adecuado es sugestivo de isquemia vascular)^{5,12}.

2.4.3. Hallazgos histopatológicos

La PAN se caracteriza por necrosis fibrinoide de la pared de las arterias de mediano y pequeño calibre con una respuesta inflamatoria abundante en el interior o alrededor de la pared vascular. Las lesiones suelen ser focales o segmentarias, por lo que la ausencia de estos hallazgos en una biopsia no excluye el diagnóstico. También puede observarse trombosis y, en el caso de la piel, se puede encontrar paniculitis septal.

Las biopsias de piel y músculo suelen ser las que más rendimiento ofrecen, aunque las de nervio sural, hígado o testículo también pueden proporcionar la lesión diagnóstica. En cuanto a la biopsia cutánea, puede ser necesaria una muestra de piel profunda (quirúrgica), a diferencia de una biopsia por punción, para aumentar la rentabilidad diagnóstica¹². La biopsia renal generalmente es menos útil y conlleva un riesgo mayor de sangrado y formación de fistulas arteriovenosas, y la biopsia de mucosa intestinal raramente detectará una vasculitis ya que las

arterias de pequeño y mediano calibre se encuentran por debajo de la mucosa. Los estudios de inmunofluorescencia habitualmente muestran que no hay depósitos inmunes¹⁴.

2.5. Diagnóstico diferencial¹⁴

- Otras formas de vasculitis: enfermedad de Kawasaki, púrpura de Schönlein-Henoch, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica, enfermedad de Behçet, vasculitis secundarias y vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo.
- Sarcoidosis.
- Artritis idiopática juvenil sistémica
- Infecciones: endocarditis bacteriana e infecciones víricas (hepatitis B/C, parvovirus, virus de Epstein-Barr [VEB], CMV, VIH). Al realizar el estudio serológico es recomendable determinar el estado inmune frente a virus varicela-zóster (VVZ).
- Síndromes autoinflamatorios, como el déficit de ADA2 (adenosín deaminasa 2).
- Malignidad, como linfoma o leucemia.

2.6. Tratamiento

Dado que muchas de las características clínicas de la PAN son inespecíficas e imitan otras enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas más comunes en la infancia, a menudo hay un retraso considerable en el diagnóstico y, por consiguiente, en el inicio del tratamiento.

Actualmente, el tratamiento de inducción se basa en corticoides a dosis altas y agentes inmu-

nosupresores, como la ciclofosfamida, durante los 3-6 primeros meses. Se recomienda prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día), precedida de pulsos intravenosos de metilprednisolona en el caso de enfermedad grave (dosis de 10-30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos, máximo 1 g/día), y ciclofosfamida por vía intravenosa a dosis de 500-1000 mg/m² (máximo 1,2 g) cada 4 semanas (debe administrarse con MESNA). Por regla general, la prednisona se disminuye a 0,8 mg/kg/día durante el mes 1 y, posteriormente, se va reduciendo 0,1-0,2 mg/kg/día por cada mes siguiente hasta llegar a 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/día) en el sexto mes. También se suele utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 2-5 mg/kg/día como antiagregante y, si existe infección por estreptococo, se debe tratar junto al tratamiento inmunosupresor. La plasmaféresis puede ser necesaria durante la fase de inducción en situaciones que amenazan la vida, así como considerar el epoprostenol intravenoso en caso de gangrena incipiente u otras complicaciones isquémicas graves^{5,12}.

Los efectos secundarios a corto plazo de la terapia estándar (infecciones, síndrome de Cushing, toxicidad...) y las complicaciones a largo plazo de la ciclofosfamida (infertilidad y malignidad) constituyen una preocupación hoy en día, por lo que se están buscando alternativas. Existen datos en adultos que sugieren que el micofenolato mofetilo (MMF) puede ser una alternativa menos tóxica y de eficacia comparable a la ciclofosfamida, hecho que también se ha demostrado en la nefritis lúpica pediátrica (incluso ya se ha introducido en los protocolos de tratamiento). En niños existen algunas descripciones de casos de PAN y buena evolución con el uso de MMF^{15,16}. En este contexto, actualmente hay en marcha un ensayo clínico

(estudio MYPAN) en el que se compara el MMF con la ciclofosfamida como terapia de inducción. La dosis de MMF recomendada es de 600 mg/m²/12 horas.

La criopreservación de esperma debe considerarse en varones pospúberes antes de iniciar ciclofosfamida, aunque se reconoce que puede ser complejo de lograr, dada la situación clínica de estos pacientes. Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar la protección ovárica de rutina con triptorelina¹².

Respecto al tratamiento de mantenimiento, un esquema frecuentemente utilizado para los siguientes 12-36 meses tras la inducción es el de prednisona (o prednisolona) diaria o a días alternos a dosis de 0,2-0,4 mg/kg/día y azatioprina oral a dosis de 1-3 mg/kg/día (previamente medir actividad TPMT). Otros tratamientos utilizados para la terapia de mantenimiento son metotrexato (10-15 mg/m²/semanal), MMF y ciclosporina A. Se recomienda esperar para iniciarlo al menos 14 días tras la última dosis de ciclofosfamida. Durante el tratamiento inmunosupresor se debe considerar la profilaxis de osteoporosis y la protección gástrica.

El uso de agentes biológicos puede ser necesario en PAN pediátrica, principalmente en aquellos pacientes que no responden a la terapia estándar o en pacientes en que preocupe especialmente la toxicidad acumulada. Los fármacos biológicos en los que se ha descrito su posible eficacia en la PAN son los anti-TNF α (infliximab iv 6 mg/kg a las 0,2 y 4 semanas y posteriormente cada 6-8 semanas; adalimumab sc 24 mg/m²/2 semanas, si el peso es inferior a 30 kg, o 40 mg/2 semanas, si el peso es mayor a 30 kg; y etanercept 0.8 mg/kg/semana) y rituximab (dos dosis a 750 mg/m² administradas

con 2 semanas de diferencia). También existen algunas descripciones, aunque son más escasas, con tocilizumab y tofacitinib^{5, 6, 12, 17, 18}.

La PAN asociada a hepatitis B se clasifica en otro grupo como vasculitis secundarias y precisa un manejo terapéutico diferente (el tratamiento convencional con corticoides y ciclofosfamida empeora la infección viral).

2.7. Pronóstico

Es importante el reconocimiento temprano de la PAN para iniciar el tratamiento de inducción lo antes posible, lo cual mejora el pronóstico de estos pacientes. Es una enfermedad donde la remisión permanente se puede lograr con el tratamiento adecuado, aunque también hay que tener en cuenta que si el tratamiento se retrasa pueden aparecer complicaciones graves.

La actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se pueden evaluar utilizando el Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS)¹². La remisión habitualmente se define como la ausencia de signos y síntomas clínicos de vasculitis activa, normalización de los valores de PCR y VSG, y PVAS de 0/63 en dos evaluaciones con al menos 1 mes de diferencia entre ellas. No existe evidencia sobre cuándo suspender el tratamiento de mantenimiento, se recomienda valorarlo si, tras cumplir la fase de mantenimiento (mínimo 12 meses), se suspende la prednisona y el paciente no presenta actividad de la enfermedad durante al menos 12 meses después (se recomienda retirar de forma lenta durante al menos 6 meses).

La recaída se define como la recurrencia o aparición de nuevos signos o síntomas (PVAS > 0) después de obtener una remisión mantenida

de 3 meses de duración, precisando la intensificación de la terapia inmunosupresora o el aumento de dosis de corticoides¹⁰. Dependiendo del momento de la recaída y de la gravedad de la misma, valorar reiniciar pulsos de metilprednisolona iv durante 3 días consecutivos o aumentar prednisona oral a 0,5-1 mg/kg/día (reduciendo la dosis posteriormente) y reintroducir ciclofosfamida o cambiar de agente de inducción, y cuando se alcance la remisión valorar cambiar el agente utilizado en la terapia de mantenimiento o aumentar la dosis¹². Se ha observado que la tasa de recaída en niños puede llegar a ser hasta 3 veces mayor que en adultos (dependiendo de la serie descrita, las tasas de recaídas varían entre el 9 y el 35 %), dato que se debe tener en cuenta para el descenso de medicación una vez se consigue la remisión. Se ha propuesto que uno de los factores que intervienen en este hecho es la presencia de un mayor número de desencadenantes (por ejemplo, infecciones) en la infancia⁹. La afectación intestinal se ha asociado a un mayor riesgo de recaída, mientras que un tiempo prolongado en inducir remisión y un aumento de la dosis acumulada de ciclofosfamida se han asociado a un menor riesgo (aunque con mayor toxicidad). Además, el daño vascular crónico puede generar aterosclerosis precoz en estos pacientes. Se ha descrito una mortalidad alrededor de un 4 %, predominantemente en niños con enfermedad avanzada agresiva^{9, 10}.

2.8. Poliarteritis nodosa cutánea

Es una forma de vasculitis que afecta a los vasos de mediano y pequeño calibre de la piel, en la que las manifestaciones más características son fiebre, *livedo reticularis* y lesiones nodulares subcutáneas dolorosas. Pueden aparecer también manifestaciones osteomusculares como

artralgias, mialgias y artritis no erosiva; sin otra afectación sistémica. Se ha descrito que aproximadamente un tercio de los pacientes pediátricos diagnosticados de PAN pertenecen a la forma cutánea y, a menudo, se asocia con una infección estreptocócica. Característicamente los ANCA son negativos.

El curso clínico se caracteriza por ser crónico recidivante, con exacerbaciones periódicas. La duración de la enfermedad es variable (en muchos pacientes persiste años). Además, se han observado casos de PAN cutánea no recurrente en recién nacidos de madres con PAN cutánea crónica⁵.

Todavía está en discusión si se debe considerar como entidad separada o como parte del espectro de PAN, pues algunos casos de la forma cutánea parecen evolucionar con el tiempo a forma sistémica (aunque no es frecuente). La distinción no es sencilla y, por ello, en todo niño con diagnóstico de PAN cutánea se debe vigilar la aparición de manifestaciones sistémicas de forma periódica. La biopsia cutánea es similar a la observada en la forma sistémica¹⁴.

La PAN cutánea puede responder al tratamiento solo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque muchos casos suelen precisar corticoides orales en dosis moderadas para inducir remisión. Si se demuestra infección estreptocócica debe asociarse tratamiento antibiótico. Algunos autores han llegado a recomendar continuar con penicilina profiláctica durante la infancia debido a que las recaídas son comunes y ocurren en hasta el 25% de los casos en asociación con otras infecciones estreptocócicas. También han demostrado su eficacia en el tratamiento de la PAN cutánea la administración de inmunoglobulina intrave-

nosa (IVIG), metotrexato, colchicina, dapsona (cuidado con la aparición de anemia hemolítica), azatioprina, ciclofosfamida, pentoxifilina e hidroxycloloquina^{12,14}.

3. OTRAS VASCULITIS

3.1. Urticaria vasculitis hipocomplementémica

Se caracteriza por la presencia de urticaria recurrente y niveles bajos de complemento más al menos dos de los siguientes: demostración de venulitis (o vasculitis leucocitoclástica) en biopsia cutánea, artritis, inflamación ocular (uveítis/epiescleritis), dolor abdominal, positividad para anticuerpos C1q y glomerulonefritis. La positividad de ANA y anti-DNA son criterios de exclusión.

Los brotes cutáneos se caracterizan por lesiones urticariformes que suelen resolverse en 2-4 días y dejan una pigmentación residual, y pueden acompañarse de fiebre. Aproximadamente un 60% de pacientes presentan artralgias y artritis un 30% (suele ser de pequeñas articulaciones y de corta evolución). La glomerulonefritis puede ser focal, mesangial, membranoproliferativa y membranosa. En algunos pacientes también puede haber afectación pulmonar (tos, disnea, hemoptisis), angioedema, fenómeno de Raynaud y *pseudotumor cerebri* (pueden aparecer convulsiones).

Esta vasculitis se ha asociado a otras entidades, como LES, síndrome de Sjögren o secundaria a fármacos. En cuanto al tratamiento, en estos pacientes se han utilizado antihistamínicos, indometacina, hidroxycloloquina, colchicina, corticoides, IGIV e incluso fármacos inmunosupresores en casos severos (sobre todo con afectación renal)¹⁹.

3.2. Síndrome de Cogan

Es una enfermedad inflamatoria multisistémica muy rara, caracterizada por lesiones inflamatorias oculares (queratitis intersticial, uveítis y episcleritis) y alteraciones del oído interno (sordera neurosensorial y síntomas de disfunción vestibular, como vértigo y acúfenos). Estos síntomas suelen aparecer con un intervalo entre ellos generalmente menor a 2 años. Un 50 % de los pacientes suele presentar síntomas sistémicos (*rash*, dolor abdominal, esplenomegalia...) y musculoesqueléticos (principalmente, artralgias); y en un 10-15 % se han observado signos de vasculitis (principalmente en forma de vasculitis de vaso grande, como aortitis e insuficiencia valvular aórtica). Se considera que la patogénesis es de base autoinmune, con una activación de linfocitos B y T, y frecuentemente el inicio del síndrome viene precedido de una infección.

Habitualmente existe un aumento de reactantes de fase aguda, aunque pueden ser normales en pacientes con afectación aislada ocular o auditiva/vestibular, y los autoanticuerpos suelen ser negativos (algunos pacientes positivizan ANCA y antifosfolípidos). Se deben realizar controles de audiometría en todos los pacientes (y valorar en función de evolución potenciales evocados auditivos), así como también controles ecocardiográficos (valorando la necesidad de RM torácica para evaluar la presencia de aortitis).

En cuanto al tratamiento inicial, debe instaurarse terapia corticoidea a 1-2 mg/kg/día para prevenir la pérdida auditiva, siendo necesario habitualmente prescribir algún fármaco ahorrador de corticoides, como metotrexato. Otras opciones son azatioprina, MMF, ciclosporina A y

ciclofosfamida (esta última principalmente en caso de afectación vasculítica de vaso grande). En adultos se han utilizado fármacos biológicos anti-TNF con éxito. En algunos pacientes puede ser necesaria la utilización de implante coclear^{6,19}.

3.3. Vasculitis monogénicas

3.3.1. Déficit de adenosin deaminasa 2 (DADA2)

Es un trastorno autoinflamatorio autosómico recesivo, causado por una mutación en el gen *CECR1* y que se caracteriza por la aparición de una vasculopatía necrotizante de inicio temprano que conlleva accidentes cerebrovasculares y *rash* livedoide/vasculitis cutánea (puede llegar a producir úlceras en la piel), fiebre recurrente, neuropatía periférica, hepatoesplenomegalia, afectación oftalmológica (oclusión arteria retiniana, alteración nervio óptico, diplopía), artralgias, aumento de reactantes de fase aguda e hipogammaglobulinemia. Estos pacientes pueden presentar un fenotipo muy similar a la PAN, al igual que los hallazgos histológicos y radiológicos también pueden ser compatibles con dicha vasculitis en muchos casos. Por ello, la presencia de antecedentes familiares, el inicio temprano o una PAN que no responde a los tratamientos habituales debe hacer plantear el diagnóstico diferencial con DADA2.

El DADA2 a menudo no responde a los tratamientos convencionales utilizados en otras vasculitis. Los fármacos biológicos anti-TNF han mostrado ser efectivos en esta enfermedad, sobre todo en la reducción del número de infartos cerebrales. El tratamiento curativo hoy día, sobre todo si predominan manifestaciones hematológicas e inmunológicas, es el trasplante de médula ósea^{8,20,21}.

3.3.2. *Síndrome Stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculitis of infancy (SAVI)*

Es otra de las enfermedades autoinflamatorias que conllevan un componente principal vasculítico, enmarcada dentro de las interferonopatías y que se produce por una mutación en el gen *TMEM173*. Se caracteriza por fiebre recurrente, adenopatías, alteraciones vasculíticas que afectan principalmente a zonas acras (como mejillas, nariz, pabellones auriculares, dedos...), dando lugar a ulceraciones, y fibrosis pulmonar intersticial progresiva con hipertensión pulmonar asociada. Se ha sugerido que el tratamiento precoz frente a la vía del interferón (por ejemplo, inhibidores JAK) puede ser útil en el tratamiento de esta enfermedad^{8,20,21}.

3.3.3. *Haploinsuficiencia A20*

Se trata de una enfermedad monogénica, autosómica dominante, que se presenta con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Behçet. El origen son mutaciones heterocigotas de alta penetrancia en el gen *TNFAIP3*, que codifica para la proteína A20 reguladora del factor nuclear kappa B. En la haploinsuficiencia A20 hay una pérdida de función de esta proteína, dando lugar a un aumento del proceso inflamatorio. Actualmente se utilizan fármacos anti-TNF o anti-IL1 para tratar esta enfermedad⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Petty RE, Cabral DA. Vasculitis and Its Classification. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 448-51.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, *et al.* EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798-806.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Eleftheriou D, Ozen S. Polyarteritis Nodosa. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 462-66.
- Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):558-75.
- Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1641-52.
- Demir S, Sonmez HE, Ozen S. Vasculitis: Decade in Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(1):14-22.
- Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, *et al.* Childhood-versus Adult-Onset Polyarteritis Nodosa Results from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):984-989.
- Eleftheriou D, Dillon MJ, *et al.* Systemic Polyarteritis Nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9):2476-85.
- Rowley AH, Ozen S, *et al.* Pediatric vasculitis. En: Stone JH. A clinician's Pearls and Myths in

- Rheumatology. 1.^a ed. Londres: Springer-Verlag; 2009. p. 229
12. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):656-71.
 13. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):165-171.
 14. Systemic diseases. Vasculitis. En: Foster H, Brogan PA. *Paediatric Rheumatology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics)*. 1.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p 192-198.
 15. Erden A, Batu ED, Sönmez HE, *et al.* Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20(8): 1016-22.
 16. Fernanda F, Serena C, Giustina R, *et al.* Mycophenolate mofetil treatment in two children with severe polyarteritis nodosa refractory to immunosuppressant drugs. *Rheumatol Int*. 2012; 32(7):2215-9.
 17. Capuozzo M, Ottaiano A, Nava E, *et al.* Etanercept induces remission of polyarteritis nodosa: a case report. *Front Pharmacol*. 2014;5:122.
 18. Krusche M, Ruffer N, Kötter I. Tocilizumab treatment in refractory polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2019; 39(2):337-44.
 19. Hashkes PJ. Other vasculitis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 507-508.
 20. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 623-624.
 21. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:187-98.