



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Virus y vasculitis sistémicas

B. Cervantes Bonet, J. L. Callejas Rubio y N. Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

**En la patogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas, incluyendo las vasculitis, siempre se ha invocado la participación de factores genéticos y factores ambientales. Entre los ambientales, las infecciones, fundamentalmente de naturaleza vírica, han sido siempre un foco de atención, máxime tras el descubrimiento de la estrecha relación existente entre la poliarteritis nudosa y el virus de la hepatitis B, por una parte, y la crioglobulinemia mixta esencial y el virus de la hepatitis C, por otra. La presente revisión pretende actualizar los conocimientos recogidos en la literatura más reciente sobre el binomio virus y vasculitis sistémicas, siguiendo la clasificación de vasculitis de Chapel-Hill.**

**PALABRAS CLAVE:** virus, vasculitis.

Cervantes Bonet B, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N. Virus y vasculitis sistémicas. *Rev Clin Esp.* 2006;206(10):507-9.

Virus and systemic vasculitis

**The participation of genetic and environmental factors has always been invoked in the pathogenesis of the autoimmune systemic diseases, including the primary vasculitides. Among the environmental factors, infections, fundamentally those having a viral nature, have always been focused on, especially after the discovery of the close existing relationship between the polyarteritis nodosa and the hepatitis B virus, on the one hand, and mixed cryoglobulinemia and the hepatitis C virus, on the other. The present review summarizes data from the most recent literature related to associations between virus infections and primary vasculitides, following the Chapel-Hill vasculitis classification.**

**KEY WORDS:** viruses, vasculitis.

### Introducción

Las vasculitis sistémicas primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, su mecanismo etiopatogénico sigue siendo desconocido, pensándose, desde hace tiempo, que las infecciones víricas deben desempeñar un importante papel<sup>1</sup>. En el presente artículo se hace una revisión de la evidencia actual sobre la participación de diferentes virus en el desarrollo de las vasculitis más frecuentes, siguiendo la clasificación de Chapel Hill (tabla 1)<sup>2</sup>.

### Vasculitis de vaso grande

*Arteritis de células gigantes o arteritis de la temporal*

La arteritis de células gigantes o arteritis de la temporal (AT) se define como una arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas principales. Generalmente ocurre en personas mayores de 50 años y suele asociarse a polimialgia reumática<sup>2</sup>. Al observarse la presentación de la enfermedad siguiendo un patrón cíclico que se repetía cada 6-7 años, se planteó una hipótesis infecciosa en

su etiología<sup>3</sup>. Como quiera que el parvovirus B19 (B19) se presenta en ciclos similares, los autores exploraron su posible papel en la patogenia de la enfermedad. El ADN del virus se detectó en 7 de 13 pacientes con histología compatible con AT y sólo en 4 de 33 que tuvieron una biopsia negativa<sup>4</sup>. Otro estudio más reciente pareció corroborar estos hechos al encontrar ADN del virus en la arteria temporal del 54% de 57 pacientes, con una media de carga vírica de 42,2 copias/ $\mu$ g y en un 38% de 56 controles, con una media de carga vírica de 0 copias/ $\mu$ g<sup>5</sup>. Sin embargo, otros autores no pudieron encontrar el ADN del B19 en ninguna de las 147 biopsias de arteria temporal analizadas<sup>6</sup>.

La posible implicación del virus del herpes simple (VHS) en el desarrollo de la AT fue estudiada por Po-

TABLA 1  
**Clasificación de las vasculitis primarias según la Conferencia de Consenso de Chapel Hill**

#### Vasculitis de vaso grande

Arteritis de la temporal  
Arteritis de Takayasu

#### Vasculitis de vaso mediano

Poliarteritis nudosa  
Enfermedad de Kawasaki

#### Vasculitis de vaso pequeño

Granulomatosis de Wegener  
Enfermedad de Churg-Strauss  
Poliangeítis microscópica  
Púrpura de Henoch-Schönlein  
Crioglobulinemia mixta esencial  
Vasculitis cutánea leucocitoclástica

Correspondencia: N. Ortego Centeno.  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Clínico San Cecilio.  
Avda. Dr. Oloriz, s/n.  
18012. Granada. España.

Correo electrónico: nortego@telefonica.net

Aceptado para su publicación el 10 de abril de 2006.

wers et al. En 39 biopsias de arteria temporal de pacientes con sospecha de AT observaron una prevalencia del ADN del virus del 88% en las positivas y de tan sólo el 53% en las negativas<sup>7</sup>. Sin embargo, en otro estudio en el que se analizaron 147 biopsias no se detectó la presencia del ADN de 6 herpes virus (VHS-1, VHS-2, virus Epstein Barr [VEB], virus varicela zóster [VVZ], citomegalovirus [CMV] y virus herpes humano tipo 6 [VHH-6])<sup>6</sup>. Por tanto, el papel tanto de los herpes virus como del B19 en la etiopatogenia de la AT es controvertido.

#### *Arteritis de Takayasu*

Es una vasculitis poco frecuente en los países occidentales. Afecta sobre todo a mujeres jóvenes. Se caracteriza por la inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales y suele suceder en menores de 50 años<sup>2</sup>. Salvo un caso asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un adolescente y otro con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), no hay estudios que demuestren la asociación de esta vasculitis con infecciones víricas.

#### **Vasculitis de vaso mediano**

##### *Poliarteritis nudosa*

Se caracteriza por la inflamación necrotizante de arterias de mediano y pequeño tamaño, sin glomerulonefritis ni afectación de las arteriolas, capilares o vénulas<sup>2</sup>. Su relación con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es bien conocida<sup>8</sup>, aunque en los últimos años se ha producido un notable descenso de su incidencia. Los pacientes con poliarteritis nudosa (PAN) asociada al VHB presentan más frecuentemente hipertensión arterial (HTA) y orquitis y requieren un tratamiento diferente, que incluye períodos cortos de corticoides, seguidos de la administración de antivíricos (se han utilizado sucesivamente vidaravina, interferón alfa [INF-alfa] y lamivudina), combinados o no con plasmaféresis<sup>9,10</sup>.

El VHC también se ha relacionado con el desarrollo de PAN<sup>11</sup>. Sin embargo, la asociación entre el VHC y la PAN no es tan estrecha como la del VHB y las evidencias sobre los mejores tratamientos a utilizar son escasas, habiéndose descrito casos con evolución favorable con diferentes combinaciones de corticoides, INF-alfa y plasmaféresis<sup>12</sup>.

Respecto al B19, se han descrito casos en los que la vasculitis respondió a la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), coincidiendo con la eliminación del ADN del virus de la sangre<sup>13</sup>. No obstante, estudios posteriores no han podido demostrar esta asociación<sup>14</sup>.

##### *Enfermedad de Kawasaki*

Es una arteritis que afecta preferentemente a vasos de mediano tamaño, con mucha frecuencia las arterias coronarias, aunque pueden involucrarse vasos grandes y pequeños<sup>2</sup>. La instauración aguda, la evolución autolimitada de la enfermedad, el carácter epidémico

ocasional, la diseminación en forma de ola y la buena respuesta al tratamiento con IgIV han llevado a pensar que tenga una etiología infecciosa.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es poco frecuente en adultos. En este grupo de edad se ha observado un desproporcionado número de pacientes infectados por el VIH. Posiblemente, más porque la inmunodeficiencia predispone al desarrollo de la vasculitis que por efecto del virus. En estos casos se ha apreciado una respuesta favorable tras tratamiento con IgIV y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas<sup>15</sup>.

La posible relación de la EK con diferentes herpesvirus, adenovirus (Ads), VEB<sup>16</sup>, B19<sup>17</sup> o coronavirus<sup>18</sup> no ha podido ser demostrada.

#### **Vasculitis de vaso pequeño**

##### *Granulomatosis de Wegener*

Consiste en una inflamación granulomatosa focal y vasculitis que afecta al tracto respiratorio alto y bajo y se acompaña frecuentemente de glomerulonefritis<sup>2</sup>. Es conocida su asociación con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplásmico (c-ANCA) y especificidad antiproteínasa 3 en suero. Se ha comunicado algún caso aislado que sugiere una posible relación con la infección por el B19<sup>13</sup>. No obstante, este hecho, así como la posible relación con otro eritrovirus, el V9, se ha descartado en un estudio reciente<sup>19</sup>.

##### *Poliangeítis microscópica*

Es una de las formas más frecuentes de vasculitis. Se define como una vasculitis necrotizante, con pocos o ningún depósito inmune, que afecta a vasos pequeños (capilares, vénulas y arteriolas), aunque pueden afectarse arterias de pequeño y mediano tamaño<sup>2</sup>. El hecho de cursar con una capilaritis hace que la glomerulonefritis necrotizante y la hemorragia alveolar sean dos manifestaciones frecuentes. Se asocia a la presencia de ANCA en suero, habitualmente con patrón perinuclear (p-ANCA) y especificidad antimieloperoxidasa (MPO). No ha podido demostrarse ninguna relación con la infección por eritrovirus, virus de la hepatitis G (VHG) o B19<sup>19,20,21</sup>.

##### *Síndrome de Churg-Strauss*

Es una de las vasculitis menos frecuentes. Se define como una inflamación granulomatosa y rica en eosinófilos que afecta al tracto respiratorio y vasculitis necrotizante de los vasos de pequeño y mediano tamaño<sup>2</sup>. Es característica su asociación a asma con importante eosinofilia. Los ANCA son también frecuentes con patrón p-ANCA predominante. Se estudió su posible relación con el VHG sin poder encontrarla<sup>22</sup>. Aunque hay algún caso aislado asociado a VIH<sup>23</sup>, en general, las vasculitis asociadas a ANCA: granulomatosis de Wegener (GW), poliangeítis microscópica (PAM) y síndrome de Churg-Strauss (SCS), son las que menos se han asociado a infecciones víricas.

### *Crioglobulinemia mixta esencial*

Se caracteriza por el depósito de crioglobulinas en vasos de pequeño calibre (arteriolas, capilares y vénulas) fundamentalmente de la piel, el sistema nervioso periférico y los glomérulos. En el estudio de laboratorio se detecta la presencia de crioglobulinas, fundamentalmente del tipo II, con un componente monoclonal IgM con actividad factor reumatoide. A pesar de mantener su nombre, se relaciona con la infección por el VHC en el 80%-90% de los casos<sup>1</sup>. Aunque el tratamiento no está bien definido, en general se recomienda una asociación de antivíricos, posiblemente INF pegilado mas ribavirina, y medidas para frenar el daño por inmunocomplejos que pueden incluir, en casos graves, la realización de plasmáferesis<sup>22</sup>. Más recientemente se ha informado de la eficacia de anti-CD20 en el control de los síntomas, con respuesta clínica completa<sup>23</sup>. El VHB también se ha relacionado con el desarrollo de crioglobulinemia mixta esencial (CME), si bien su importancia es muy inferior a la del VHC. En muchos casos ambos virus coexisten en el mismo paciente.

### *Púrpura de Henoch-Schönlein*

Se presenta preferentemente en niños. Se define como una vasculitis que afecta a capilares, vénulas y arteriolas y que cursa con depósitos inmunes compuestos por Ig A y C3<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas típicas incluyen: lesiones cutáneas, afectación articular y del tubo digestivo, así como glomerulonefritis. Aunque hay casos aislados de púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) asociada a infección por B19 en los que se ha demostrado la presencia del ADN vírico en células endoteliales de capilares glomerulares y cutáneos<sup>24</sup>, estudios recientes, tanto en adultos como en niños, no han podido confirmar esta asociación<sup>25,26</sup>.

### *Vasculitis cutánea leucocitoclástica cutánea*

Se trata de una forma de vasculitis limitada a la piel<sup>2</sup>. También se denomina vasculitis por hipersensibilidad al presentarse, en muchas ocasiones, como una reacción a diferentes fármacos. Con frecuencia puede aparecer una vasculitis cutánea en el contexto de un proceso infeccioso. Preferentemente se trata de infecciones bacterianas por *Neisseria*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* o *Rickettsia*, entre otros; pero también puede deberse a infecciones víricas. Entre los virus implicados hay que citar el CMV, que puede producir la lesión tanto por invasión directa como por la formación de inmunocomplejos. Habitualmente este tipo de vasculitis se presenta en pacientes inmunodeprimidos, con frecuencia receptores de transplantes o infectados por el VIH, aunque se han descritos casos en sujetos sin patología de base<sup>27</sup>. Otros virus asociados en casos aislados con vasculitis cutánea incluyen el B19<sup>28</sup>, el VHB<sup>29</sup>, el virus de la hepatitis A (VHA), el HTLV 1 y el VEB. En resumen, la asociación entre infección vírica y desarrollo de vasculitis está fuera de toda duda en el caso de la PAN asociada al VHB y de la CME asociada al VHC. En otros casos la relación es más dudosa, aun-

que algunos parecen bien documentados. Como quiera que las consecuencias, sobre todo desde el punto de vista terapéutico, pueden ser de gran trascendencia, es imprescindible posteriores estudios con técnicas de laboratorio adecuadas que nos permitan desentrañar de forma definitiva la realidad de esta asociación.

### BIBLIOGRAFÍA

- Guillemin L. Virus-associated vasculitides. *Rheumatology*. 1999;38:589-90.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92.
- Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, apparent fluctuations in cyclic pattern. *Ann Intern Med*. 1995;123:192-4.
- Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith T, Hunder G. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1255-8.
- Álvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Judez E, Loza E, Clemente D, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patient with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:780-2.
- Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Echevarría-Mayo JE, Rossello-Urgell J, Solans-Laque R, Huguet-Redecilla P, et al. No detection of parvovirus B19 or herpesvirus ADN in giant cell arteritis. *J Clin Virol*. 2004;31:11-5.
- Powers JF, Bedri S, Hussein S, Salomon RN, Tischer AS. High prevalence of herpes simplex virus ADN in temporal arteritis biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:261-4.
- Mouthon L. Périartérite noueuse liée au virus de l'hépatite B. *Path Biol*. 1999;47:237-44.
- Guillemin L, Mahr A, Cohen P, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, Imbert B, et al; French Vasculitis Study Group. Short term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:482-7.
- Guillemin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:313-22.
- Carson CW, Donn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol*. 1993;20:304-9.
- Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol*. 2001;28:109-18.
- Finkel TH, Török TJ, Ferguson EL, Durlington EL, Zaki SR, Leung DYM, et al. Chronic parvovirus infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet*. 1994;343:1255-8.
- Sachetto Z, Costa SCB, Andrade PD, Conde RA, Amstalden EMI, Samara AM, et al. No evidence of parvovirus B19 in tissue samples from patients with polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis as assessed by the polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:418-20.
- Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1628-34.
- Shike H, Shimizu C, Kanegaye JT, Foley JL, Schnurr DP, Wold LJ, et al. Adenovirus, adeno-associated virus and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):1011-14.
- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S, Matsunaga Y. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease. *Lancet*. 1994;58-9.
- Belay E, Erdman D, Anderson L, Peret T, Scharg S, Fields B, et al. Kawasaki disease and human coronavirus. *J Infect Dis*. 2005;192:352-3.
- Eden A, Mahr A, Servant A, Radjef N, Amard S, Mouthon L, et al. Lack of association between B19 or V9 erythrovirus infection and ANCA-positive vasculitides: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:660-4.
- Servant A, Bogard M, Delauguerre C, Cohen P, Deny P, Guillemin L. GB virus C in systemic medium- and small- vessel necrotizing vasculitides. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1292-4.
- Nguyen H, Feretz K, Patel A, Le C. Churg-Strauss syndrome associated with HIV infection. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18:140-2.
- Guillemin L. Virus-induced systemic vasculitides: new therapeutic approaches. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:227-31.
- Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1230-3.
- Cioc AM, Sedmak DD, Nuovo GJ, Dawood MR, Smart G, Magro CM. Parvovirus B19 associated adult Henoch Schonlein purpura. *J Cutan Pathol*. 2002;29:602-7.
- Challine-Lehmann D, Mauberquez S, Pawlowsky J, Rostoker G. Parvovirus B19 and Schönlein-Henoch purpura in adults. *Nephron*. 1999;83:172.
- Heegaard ED, Taaning EB. Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schonlein purpura in children. *Pediatric Infect Dis J*. 2002;21:31-4.
- Golden M, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA. Cytomegalovirus vasculitis. *Case Reports and Review of the literature*. *Medicine*. 1994;73:246-55.
- Li Loong TC, Coyle PV, Anderson MJ, Allen GE, Connolly JH. Human serum parvovirus associated vasculitis. *Postgrad Med J*. 1986;62:493-4.
- Popp JW, Harrist TJ, Dienstag JL, Bhan AK, Wands JR, LaMont JT, et al. Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis. *Arch Intern Med*. 1981;141:623-9.