

## TEMAS DE ACTUALIDAD

### SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA PERIARTERITIS NUDOSA

por los doctores

M. MANGUEL y G. NEER

La periarteritis nudosa es una afección de etiopatogenia obscura á cada vez más frecuentemente reconocida por lo cual el hallazgo del agente causal constituye el punto de mira de muchos observadores. El valor de tal descubrimiento es muy grande, pues si bien esta enfermedad habitualmente tiene una marcha fatal, existen publicaciones recientes con casos aparentemente curados, si el factor causal puede ser detenido o eliminado.

Desde la primer descripción de esta entidad mórbida, en 1865, efectuada por Kussmaul y Maier<sup>1</sup>, hasta la actualidad, distintos factores etiológicos han sido considerados. Entre ellos la spirocheta pálida, citada por Chvostek con Weichselbaum<sup>2</sup> y Versé<sup>3</sup>, digamos desde ya que el origen luético de esta afección queda descartado por la incapacidad de demostrar la presencia de la spirocheta, la naturaleza no sífilítica de la mayoría de los casos humanos y la aparición epidémica en los animales inferiores. Klotz<sup>4</sup> la atribuye a la infección estreptocócica; Harris y Friedrich<sup>5</sup>, a virus; Cameron y Laidlaw<sup>6</sup>, a parásitos.

Friedberg y Gross<sup>7</sup> creen que esta afección es secundaria a la fiebre reumática y Vining<sup>8</sup> consideraba que la fiebre reumática sensibiliza y prepara el camino para el virus destructor causal de la periarteritis nudosa (P. N.). Harbitz<sup>9</sup> estableció que la necrosis focal en los pequeños vasos podría aparecer en la escarlatina, difteria, intoxicación por óxido de carbono, influenza o procesos supurativos, pero que la P. N. tendría una etiología específica seguramente a virus.

Es interesante consignar que distintos autores, al lograr producir experimentalmente hipertensión arterial elevada mediante diversos métodos, conseguían lesiones de P. N., entre el 40% y 75% de los casos. Es llamativo también que en el 95% de todos esos casos las lesiones se produjeron en ratas jóvenes, Wilson y Byrom<sup>10</sup>; Friedman, Jaiman y Klemperer<sup>11</sup>; Smith, Zeek y Mc Guire<sup>12</sup>.

Ham<sup>13</sup>, con grandes dosis de vitamina B, produjo calcificación renal y luego hipertensión con periarteritis nudosa.

Selye y Pentz<sup>14</sup> comprobaron en ratas con nefrectomía unilateral que la inyección de D.O.C.A. desarrolló lesiones típicas de P. N.

Smith y Zeek<sup>12</sup> observaron que los animales con P. N. tenían un nivel de presión sanguínea media superior al grupo análogo de ratas hipertensas sin esas lesiones vasculares y creen que esta afección no es el resultado de la hipertensión sola sino más bien una complicación de la misma si las cifras tensionales son muy elevadas.

La teoría etiológica más moderna es la alérgica. En 1925, Gruber<sup>15</sup> fu el primero en mencionar la hiperergia como causal de la P. N. En 1936, Cohen, Kline y Joung<sup>36</sup> relataron 2 casos con antecedentes alérgicos y manifestaciones de igual índole precediendo a la aparición de esta afección. Estos autores consideran a todo paciente con alergia severa como un candidato potencial para el desarrollo de la enfermedad en estudio. En 1937, Clark y Kaplan<sup>17</sup> relataron casos con estudio necroscópico de neumonía lobar en los cuales el tratamiento con suero dió lugar al desarrollo de una enfermedad sérica, hallándose en la autopsia lesiones de P. N. En 1937, Eason y Carpenter<sup>18</sup>, al referirse al tratamiento de la fiebre reumática con suero escarlatinoso, expresan que uno de sus pacientes falleció después de aparecer una enfermedad sérica con hallazgo en la autopsia de P. N. Consideran difícil vincular la reacción sérica con las lesiones vasculares en presencia de la enfermedad reumática.

En 1939, Rackeman y Greene<sup>19</sup> destacaron al igual que otros como Wilson con Alexander<sup>20</sup> y Trasof con Max Well<sup>21</sup> la frecuencia de asma bronquial en los enfermos con periarteritis nudosa, alcanzándose a hallar un caso en cada 18 de los 300 asmáticos estudiados por Wilson y Alexander. El porcentaje de asmáticos hallados por estos autores supera al de Rakeman, quinnes revisando la literatura hasta 1939, sobre 229 referencias encontraron 19 casos de asma, a los cuales agregaron 8 personales, lo cual da un porcentaje de 12%.

Wilson y Alexander dicen que las rinitis espasmódicas y otras manifestaciones de atopía son relativamente frecuentes y que si se suman a los casos de asma ya citados sube la frecuencia de P. N. a un 25%; casi siempre el asma precedió a la lesión vascular, en general en pocos años y a veces sólo en uno o dos meses.

Es interesante hacer constar que en el 70% de los casos el asma comenzó en las primeras dos décadas de la vida. Raramente se pudo identificar alérgenos alimenticios o polínicos.

Cohen, Kline y Joung<sup>16</sup> relataron 2 casos de enfermos asmáticos con P. N., llamando la atención sobre la semejanza histológica de las lesiones arteriales con las producidas artificialmente, inyectando proteínas extrañas, y Harris, Lynch y O'Hare<sup>22</sup> consideran que existen antecedentes alérgicos en un 15% de los enfermos con P. N.

Pero evidentemente los estudios fundamentales y básicos de la naturaleza alérgica de esta afección son los de Rich<sup>23</sup>. Experimentalmente, logró en ratas un estado análogo al de la enfermedad sérica del hombre y lesiones de periarteritis nudosa que considera una manifestación de hipersensibilidad de tipo anafiláctico. En esa publicación y en otras<sup>24</sup> el mismo autor refiere 7 casos en personas tratadas con suero y sulfamidas, destacando que en un caso la biopsia lograda antes de la aparición de la enfermedad sérica no demostró lesiones vasculares que en cambio aparecieron después del desarrollo de la misma.

Rich cree, de acuerdo con sus hallazgos, que la reacción vascular de hipersensibilidad debe vincularse con la enfermedad sérica y no con las sulfamidas suministradas.

Rosenak y Maschmeyer<sup>25</sup> presentan un caso probablemente atribuible a hipersensibilidad a la sulfadiazina suministrada. Hegeman y Blake<sup>26</sup> y French con Weller<sup>27</sup> consideran que la sulfanilamida puede producir P. N. por hipersensibilidad. Lichtenstein y Fox<sup>28</sup> publican un caso con signos de sensibilidad a polvo de sulfatiazol introducido en una herida y con suministro posterior por vía oral, falleciendo el enfermo y revelando la necropsia lesiones de P. N. En 1945, Rich nuevamente demostró la hipersensibilidad a otros compuestos químicos y así, a un enfermo hipertiroideo tratado con iodo se le produce una reacción cutánea y febril, falleciendo en poco tiempo y hallándose en la autopsia lesiones recientes de P. N.<sup>29</sup> Este mismo autor, juntamente con Gregory<sup>30</sup>, logró producir lesiones vasculares del tipo de la P. N. en conejos hechos hipersensibles al suero estéril de caballo; en cambio, no logró iguales resultados usando sulfamida. Los autores, para sensibilizar rápidamente a los animales de laboratorio, inyectaron a cada uno de ellos por vía endovenosa, 10 miligramos de suero de caballo por kilo de peso; 12 días más

tarde, la inyección intradérmica de dicho suero, demostró que los animales estaban sensibilizados. Entonces se les inyectó con intervalos variables 2 o más miligramos de suero de caballo por vía endovenosa. Los hallazgos necroscópicos revelaron lesiones de P. N. en distintos grados de desarrollo. De acuerdo con Rich la necrosis vascular y la inflamación adventicial es análoga a lo que histológicamente se ve en el fenómeno de Arthus.

Hopps y Weissler<sup>31</sup> inyectaron 16 conejos machos adultos con grandes dosis de suero normal estéril endovenoso y a diferentes velocidades para provocar distintos grados de sobrecarga vascular. Las inyecciones fueron repetidas por igual vía con cierto intervalo. Seis de los conejos recibieron dos series de sulfadiazina oral. La mayoría de los animales revelaron grados variables de hipersensibilidad cutánea de enfermedad sérica. En casi todos los animales se hallaron lesiones arteriales de tipo necrotizante generalizado o focal. No hubo relación con la velocidad de inyección. El grupo que ingirió sulfadiazina reveló una sensibilidad cutánea menor con lesiones arteriales menos intensas. Un animal presentó agranulocitosis y dos hiperplasia medular, sugiriendo la naturaleza tóxica o alérgica de esos hallazgos. Los autores creen que la arteritis y periarteritis que siguen a las grandes dosis de suero de caballo se deben a espasmos prolongados y originan "locus minoris resistentiae", necesario para la localización de la reacción inflamatoria alérgica.

Reimann, Price y Herbut<sup>32</sup> refieren dos casos de triquinosis con P. N. en los cuales se demostró la hipersensibilidad producida por el antígeno de la triquina.

Marine y Baumann<sup>33</sup> describieron lesiones de P. N. en un 3% de ratas alimentadas con tiouracilo. Gibson y Quinlan<sup>34</sup> refieren un caso que atribuyen a una reacción alérgica por tiouracilo utilizada en el tratamiento de la tirotoxicosis.

En 1945, Bayley, Lindberg y Baggenstoss<sup>35</sup> refieren un caso fatal de síndrome de Loeffler con arteritis necrotizante.

Miller y Nelson<sup>36</sup> refieren otro caso desarrollado durante un tratamiento arsenical y creen que en su observación la P. N. era del tipo anafiláctico de respuesta hipersensitiva a los arsenicales. Schonholzer<sup>37</sup> y también Davis<sup>38</sup> demuestran que la arsfenamine o mearsane en conjugación con la proteína del suero pueden actuar como antígenos sensibilizantes.



Experimentalmente, Landsteiner y Jacobs<sup>39</sup> produjeron la muerte de los animales en shok anafiláctico y aunque el deceso fué agudo, admiten que no hay razón para no aceptar la producción de lesiones vasculares similares a las de los experimentos de Rich. En 1946, Moschowitz<sup>40</sup>, estudiando la biología de esta enfermedad recuerda los trabajos de Masugi con Isibasi y con Sato, quienes produjeron glomérulonefritis y periarteritis nudosa inyectando en animales sensibilizados al blanco de huevo, el antígeno en la circulación general y luego directamente en la vena renal.

Taub<sup>41</sup> en su libro de alergia dice que es probable que esta enfermedad sea una respuesta de hipersensibilidad análoga a la alergia medicamentosa a la enfermedad del suero o a la alergia bacteriana con la respuesta en la pared vascular por el antígeno anticuerpo producido en ese sitio. Conviene recordar, como lo señala este autor, la frecuente eosinofilia sanguínea en estos pacientes y así, en uno de los dos casos por él referido, alcanzaba al 60% y en el otro a 70%.

En contraposición, Smith y Zeek<sup>42</sup> fueron incapaces de obtener la P. N. en conejos sensibilizados con suero estéril de caballo.

Fox y Jones<sup>43</sup>, utilizando ese suero en conejos hechos hipersensitivos, no lograron las lesiones descriptas por Rich y Gregory.

Smith y Zeek consideran que los animales de las observaciones de Rich y Gregory tenían además de la P. N. lesiones de glomérulonefritis y si bien no se refieren las cifras tensionales es lógico suponer que existiera hipertensión. Por todo esto creen que la importancia etiopatogénica de la hipersensibilidad en la P. N. experimental debe aguardar la demostración de ser producida en animales normotensos y sin lesiones renales.

Si la importancia de la hipertensión no puede ser descartada en absoluto, cabe recordar que los elementos empleados para elevarla experimentalmente, como son los hilos de seda o de algodón, etc., pueden por sí mismos, al igual que los agentes infecciosos, dar lugar a fenómenos de hipersensibilidad y justificar las lesiones de P. N. Contra este último concepto se levantan las experiencias de Friedman, Hartman y Klemperer, quienes observaron que si el material de seda es colocado lejos del riñón aunque dentro del abdomen no se produce P. N. Los mismos autores infectaron ese material frotándolo en el suelo del laboratorio y colocándolo alrededor del bazo. Produjeron periesplenitis supuradas sin P. N. Si, en cambio, ese

mismo hilo rodeaba a un riñón y el opuesto era extirpado se logran lesiones típicas de P. N. En los últimos años, Díaz Rivera y Miller <sup>44</sup> estudiaron 7 casos de P. N. sin agente etiológico definido, pero en uno con crisis de hemicránea y eosinofilia y dos con rash durante la enfermedad, sugiriendo la naturaleza alérgica.

Recientemente, Contratto <sup>45</sup> refiere 2 casos de P. N., uno de los cuales vincula con la activación de un proceso tuberculoso y cree posible que esa infección, liberando proteínas, pueda, como lo hacen otras, dar lugar a fenómenos de sensibilización.

Miale, Doege y Pichl, en 1947 <sup>46</sup>, publicaron 2 casos con arteritis aguda y antecedentes netos de atopía. En uno de ellos con angeítis aguda se observó la exacerbación de una dermatitis alérgica. Consideran los autores que, en general, la relación entre hipersensibilidad y angeítis aguda es más que accidental y confían que el hallazgo de drogas antialérgicas constituirá una terapéutica activa en un futuro próximo.

Antes de finalizar, conviene recordar los experimentos de Bahrmann <sup>47</sup>, quien produjo lesiones arteriales típicas en conejos con grandes y repetidas inyecciones de histamina, lo que le permitió suponer que ésta es la responsable de las lesiones valvulares.

Digamos, finalmente, que Galán <sup>48</sup>, en un documentado trabajo, manifiesta que si bien actualmente la teoría alérgica es la más aceptable, la poca frecuencia de la P. N. abona en favor de la necesidad de una predisposición individual para la sensibilización del sistema arterial.

En su estudio experimental, Galán concluye que todo sugiere la posible patogenia alérgica de la P. N. o por lo menos de la sensibilización del territorio arterial frente a agentes etiológicos variados, tales como alérgenos bacterianos, toxinas y proteínas heterólogas.

Este autor efectúa: 1º) inoculaciones en animales, 2º) cultivos en embriones de pollo, 3º) sensibilización al sulfatiazol y 4º) al suero de caballo.

Los tres primeros dieron resultados negativos, en cambio el 4º le permitió obtener lesiones arteriales semejantes a las de Rich y Gregory con lesiones microscópicas de P. N.

## ETIOPATOGENIA DE LA PERIARTERITIS NUDOSA

### BIBLIOGRAFIA

1. *Kussmaul y Maier.* — "Deutsch Arch. f. Klin.", 1865, 1, 484.
2. *Chovostek y Weichselbaum A.* — "Allg. Wien. Med. Ztg.", 1877, 22, 257.
3. *Versé M.* — "Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.", 1907, 40, 409.
4. *Klotz O.* — "J. M. Research", 1917, 37, 1.
5. *Harris W. y Friedrich A. B.* — "J. Exper. Méd.", 1922, 362.
6. *Cameron H. y Laidlaw P. P.* — "Guy's Hosp Rep.", 1918, 69, 159.
7. *Friedberg C. K. y Groso L.* — "Arch. Int. Med.", 1923, 56, 170.
8. *Vinig C. W.* — "Arch. Dis. Child.", 1938, 13, 31.
9. *Harbitz F.* — "Am. J. Med. Sc.", 1926, 2, 235.
10. *Wilson C. y Byron F. B.* — "Quart. J. M.", 1941, 10, 65.
11. *Jaiman J. y Klemperer P.* — "Am. J. Med. Sc.", 1941, 20, 202.
12. *Smith C. C., Zeek P. M. y Mc Guire J.* — "Am. J. Path.", 1940, 29, 73.
13. *Ham A. W.* — "Arch. Path.", 1940, 29, 731.
14. *Selye H. y Pentz E. I.* — "Canad. M. A. J.", 1943, 49, 264.
15. *Gruber G. B. Winchows.* — "Arch. f. Path. Anat.", 1925, 258, 441.
16. *Cohen M. B., Kline B. S. y Joung A. M.* — "J. A. M. A.", 1939, 54, 112.
17. *Clark E. y Kaplan B. J.* — "Arch. of Path.", 1937, 24, 458.
18. *Eason J. y Carpenter G.* — "Quart. J. Med.", 1937, 30, 93.
19. *Rackeman F. H. y Green J. D.* — "Tr. A. Am. Physicians", 1939, 54, 112.
20. *Wilson K. S. y Alexander H. L.* — "J. Lab. Clin. Med.", 1945, 30, 195.
21. *Trasof A. y Maxwell S.* — "J. Allergy", 1940, 11, 277.
22. *Harris A. W., Lynch G. W. y O'Hare J. P.* — "Arch. of Int. Med.", 1939, 63, 1163.
23. *Rich. A. R.* — "Bull. John's Hopkins Hosp.", 1942, 71, 123.
24. *Rich. A. R.* — "Bull. John's Hopkins Hosp.", 1942, 71, 375.
25. *Rosenak B. D. y Maschmeyer R. H.* — "Lancet", 1945, 1, 305.
26. *Hegeman P. O. y Blake F.* — "J. A. M. A.", 109, 642.
27. *French A. J. y Weiller C. B.* — "Am. J. Path.", 1942, 18, 109.
28. *Lichtenstein L. y Fox.* — "Am. J. of Path.", 1946, 22, 665.
29. *Rich. A. R.* — "Bull. John's Hopkins Hosp.", 1945, 77, 43.
30. *Rich. A. R. y Gregory J. E.* — "Bull. John's Hopkins Hosp.", 1943, 72, 65.
31. *Hopps H. C. y Weissler R. W.* — "J. o Lab. Clin. Med.", 1946, 31, 939.
32. *Reimann H. A., Price A. H. y Herburt P. A.* — "J. A. M. A.", 1943, 122, 274.
33. *Marine D. y Baumann E. J.* — "Arch. Path.", 1945, 39, 325.
34. *Gibson P. C. y Quinlan J.* — "Lancet", 1945, 2, 108.
35. *Bayley E. C., Lindberg D. O. N. y Baggenstoso A. H.* — "Arch. Path.", 1945, 40, 376.
36. *Miller H. B. y Nelson M. G.* — "Lancet", 1945, 2, 200.
37. *Schonholzer G.* — "Klin. Usch.", 1940, 19, 790.
38. *Davis B. D.* — "Science", 1942, 95, 73.
39. *Landsteiner K. y Jacobs J.* — "J. Exp. Med.", 1936, 64, 717.
40. *Moscowitz E.* — "Mount Sinai Hosp.", 1946, 12, 1054.

M. MANGUEL Y G. NEER

41. *Taub. S. J.* — Baltimore, Williams Company, p. 168, 1945.
42. *Smith C. C. y Zeek P. M.* — "Am. J. of Path.", 1947, 33, 147.
43. *Fox R. A. y Jones L. R.* — "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1944, 155, 294.
44. *Díaz Rivera R. S. y Miller A. J.* — "Ann. of Int. Méd.", 1946, 24, 420.
45. *Contratto A. W.* — "Arch. of Int. Med.", 1947, 80, 567.
46. *Miale J. B., Doege K. H. y Pichl M.* — "Arch. Int. Med.", 1947, 80, 791.
47. *Bahrman E. Wirchous.* — "Arch. of Path. Anat.", 1935, 296, 277.
48. *Galán E.* — "Bol. Soc. Cub. Ped.", 1945, 17, 33.

