

Poliarteritis Nodosa, presentación clínica

Autor: Dana Jacobs-Kosmin, MD, FACP;

Editor jefe: Herbert S Diamond, MD

Medscape

Actualizado: 03 de diciembre de 2018

Resumen

La poliarteritis nodosa clásica (PAN o c-PAN) es una vasculitis sistémica caracterizada por lesiones inflamatorias necrotizantes que afectan las arterias musculares medianas y pequeñas, preferentemente en las bifurcaciones de los vasos.^[1] Estas lesiones provocan la formación de microaneurismas, roturas aneurismáticas con hemorragia, trombosis y, en consecuencia, isquemia o infarto de órganos.^[2]

Kussmaul y Maier describieron el PAN por primera vez en 1866. La autopsia de un paciente con fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y polineuropatía reveló áreas de exudaciones inflamatorias focales que dieron lugar a nódulos palpables a lo largo del curso de arterias de tamaño mediano.^[3]

La PAN, al igual que otras vasculitis, afecta a múltiples sistemas y tiene manifestaciones proteicas, aunque afecta más comúnmente a la piel (vea la imagen a continuación), las articulaciones, los nervios periféricos, el intestino y el riñón.^[4] Los pulmones generalmente se salvan con PAN. Un paciente típico de PAN podría presentar fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, ulceraciones de la piel o nódulos sensibles, y dolor severo en los músculos y articulaciones que se desarrolla durante semanas o meses.

Consideraciones de enfoque

La evidencia de neuropatía periférica debe buscarse cuidadosamente con historia y electromiografía (EMG), ya que es una complicación común de la poliarteritis nodosa (PAN), encontrándose en hasta el 60% de los pacientes. La mononeuritis múltiple es la forma más común de neuropatía PAN, pero pueden estar presentes otras formas.

Muchos trastornos neurológicos y sistémicos pueden presentarse con cefalea. Los dolores de cabeza patológicos a menudo son difíciles de diferenciar de los dolores de cabeza benignos únicamente por razones clínicas. Los dolores de cabeza persistentes y severos, con o sin déficit neurológico, justifican una evaluación neurológica completa, incluidos los estudios de imágenes cerebrales.

Aunque el accidente cerebrovascular es una complicación tardía en muchos casos de PAN, ciertamente puede ocurrir temprano. La PAN y otras enfermedades vasculíticas deben considerarse en muchos pacientes con accidente cerebrovascular con focos múltiples o una combinación de hemorragia e infarto.

La electroencefalografía (EEG) puede mostrar hallazgos inespecíficos de actividad de onda lenta generalizada durante períodos de encefalopatía o delirio tóxico.

Estudios de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en el PAN no son específicos, pero pueden ayudar a establecer la naturaleza sistémica de la enfermedad. Los hallazgos incluyen lo siguiente:

- Aumento de la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) y / o proteína C reactiva: estos marcadores pueden ser útiles para evaluar la enfermedad activa en algunos pacientes, pero no se correlacionan con la actividad en todos los pacientes^[7]
- Leucocitosis, anemia normocrómica o trombocitosis
- Antígeno de superficie de la hepatitis B y serología hepática C
- Nivel de creatinina elevado
- Proteinuria leve
- Niveles elevados de enzimas hepáticas.
- Hipergammaglobulinemia: se encuentra en el 30% de los pacientes con PAN

Las crioglobulinas, los complejos inmunes circulantes y los niveles reducidos de complemento sérico (es decir, C3, C4) pueden observarse en pacientes con PAN relacionado con el VHB, pero por lo demás no son característicos del PAN idiopático.

Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo suelen ser normales en la PRA, pero se puede observar pleocitosis polimorfonuclear cuando hay signos meníngeos.

Las pruebas de ANCA rara vez son positivas en PAN. Si la prueba ANCA es positiva, las pruebas más comúnmente muestran un patrón perinuclear (en lugar de citoplásmico) y los anticuerpos contra la proteinasa-3 y la mieloperoxidasa serán negativos. [7] Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son generalmente negativos, pero se pueden detectar títulos positivos bajos. [7]



Los nódulos subcutáneos inespecíficos, firmes y sensibles, sin livedo reticularis y / o afectación sistémica, pueden ser el primer signo de poliarteritis nodosa (PAN).

Vea las [pistas cutáneas para diagnosticar con precisión la enfermedad reumatológica](#) , una presentación de diapositivas de imágenes críticas, para ayudar a reconocer las manifestaciones cutáneas de las enfermedades reumatológicas. También vea la presentación de diapositivas [Vasculitis: Presentaciones de caso](#) para obtener más información sobre los hallazgos de imágenes clínicas, histológicas y radiográficas en diversas formas de vasculitis. Para obtener información sobre el PAN pediátrico, consulte [Poliarteritis nodular infantil](#) .

La comprensión del PAN requiere cierta comprensión de cómo se ha definido esta rara enfermedad. Periarteritis nodosa fue un término usado desde mediados de la década de 1800 hasta la década de 1900 para describir un espectro de trastornos vasculíticos sistémicos, incluidas las enfermedades que se manifestaban como aneurismas arteriales, así como las que causaban la glomerulonefritis necrotizante difusa. [5 , 6] El término periarteritis nodosa se cambió a poliarteritis nodosa a mediados del siglo XX para reflejar la inflamación transmural de las arterias causada por este trastorno. [7]

La comprensión de las vasculitis siguió aumentando en la década de 1980 con el descubrimiento de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). La poliangiitis microscópica (MPA, antes llamada poliarteritis microscópica) es una vasculitis sistémica asociada con ANCA que tiene algunas características similares a las de la PAN clásica, con la participación adicional de glomérulos renales y capilares pulmonares.

Características de la PAN

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) estableció criterios con fines de investigación para diferenciar el PAN de otras formas de vasculitis. [8] Un comité de médicos de ACR seleccionó 10 características de la enfermedad de PAN; para que se diagnostique PAN, al menos 3 de los 10 criterios de ACR deben estar presentes cuando se realiza un diagnóstico radiográfico o patológico de vasculitis [8]

- Pérdida de peso de 4 kg o más.
- Livedo reticularis
- Dolor testicular / sensibilidad
- Mialgia o debilidad de la pierna / sensibilidad
- Mononeuropatía o polineuropatía
- Presión arterial diastólica superior a 90 mm / Hg
- Niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina no relacionados con la deshidratación u obstrucción
- Presencia de antígeno de superficie de [hepatitis B](#) o anticuerpo en suero
- Arteriograma que muestra aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales
- Presencia de neutrófilos polimorfonucleares en una muestra de biopsia de una arteria de tamaño pequeño o mediano

La fuerte asociación de AMP con ANCA, así como las diferencias patológicas y clínicas entre AMP y PAN, demuestran que PAN y AMP son probablemente trastornos separados. No fue hasta 1994 que los criterios histológicos para distinguir el PAN del AMP se definieron en la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill (CHCC).^[9] De acuerdo con los criterios de CHCC, la presencia de vasculitis en arteriolas, vénulas y capilares define el diagnóstico de AMP (aunque las arterias de tamaño pequeño y mediano también pueden estar involucradas en el AMP) y excluye el diagnóstico de PAN.

Etapas

PAN se divide en etapas **subaguda, aguda y crónica**.

En la etapa subaguda, la infiltración de células mononucleares se vuelve más prominente, mientras que en la etapa aguda, los neutrófilos polimorfonucleares se infiltran en todas las capas de la pared vascular. (Ver Etiología).

En la etapa crónica, la necrosis fibrinoide de los vasos causa trombosis e infarto tisular. Las dilataciones aneurismáticas de las arterias involucradas, de hasta 1 cm de tamaño, son hallazgos característicos de PAN. Las lesiones renales muestran arteritis predominante sin glomerulonefritis; sin embargo, en pacientes con hipertensión severa, la glomeruloesclerosis puede superponerse con glomerulonefritis. Las arterias pulmonares no están involucradas, y la afectación de la arteria bronquial es poco frecuente.

Educación del paciente

Los pacientes deben entender que la PAN puede ser una enfermedad sistémica progresiva, y es muy común que se presenten complicaciones adicionales y la participación de otros sistemas orgánicos. Muchos pacientes intentan discontinuar sus medicamentos después de una mejoría sintomática inicial, debido a la posibilidad de efectos adversos. Por lo tanto, los beneficios de los tratamientos médicos deben discutirse claramente con el paciente, además de los riesgos asociados con el uso a largo plazo de los inmunosupresores. El uso de estos medicamentos requiere una estrecha vigilancia durante muchos años.

Fisiopatología

La poliarteritis nodosa (PAN) ahorra los grandes vasos (la aorta y sus ramas principales), los vasos más pequeños (capilares y pequeñas arteriolas) y el sistema venoso. [7] Las lesiones vasculares afectan las arterias musculares de tamaño mediano y se presentan principalmente en las bifurcaciones y puntos de ramificación.

La inflamación puede comenzar en la íntima del vaso y progresar hasta incluir toda la pared arterial, destruyendo la lámina elástica interna y externa, lo que resulta en una necrosis fibrinoide. [7] Los aneurismas se desarrollan en el vaso debilitado, lo que conlleva un riesgo posterior de rotura y hemorragia. Los trombos pueden desarrollarse en el sitio de las lesiones. A medida que progresan las lesiones, la proliferación de la íntima o de los medios puede producir obstrucción y, posteriormente, isquemia tisular o infarto.^[10]

Etiología

Hepatitis B y PAN

La patogenia de la poliarteritis nodosa (PAN) es desconocida, y no hay un modelo animal disponible para su estudio. La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) está fuertemente vinculada con la PAN. La evidencia de enfermedad inducida por complejos inmunes se limita a PAN relacionada con el VHB; el papel de los complejos inmunes en el PAN no relacionado con el VHB sigue sin estar claro. [7]

La función dañada de las células endoteliales puede ser parte de PAN idiopática o una consecuencia de ella; en el VHB-PAN, la replicación del virus puede dañar directamente la pared del vaso. [11] La disfunción endotelial puede perpetuar la inflamación a través de la producción de citoquinas y moléculas de adhesión. [10]

La vasculitis asociada con el VHB casi siempre toma la forma de PAN. El VHB-PAN puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de una infección aguda o crónica por hepatitis B, aunque típicamente ocurre dentro de los 6 meses de la infección. [11]

La actividad del VHB-PAN no es paralela a la de la hepatitis, y los síntomas son los mismos que los del PAN idiopático. Pequeños estudios han encontrado que las manifestaciones gastrointestinales, la hipertensión maligna, el infarto renal y la orquiepididitis fueron más comunes en el VHB-PAN. [11]

El VHB fue una vez la causa de hasta el 30% de los casos de PAN. [12] El uso generalizado de la vacuna contra la hepatitis B ha disminuido significativamente la incidencia de VHB-PAN, que ahora se estima que representa menos del 8% de todos los casos de PAN. [13]

Asociaciones genéticas

Las mutaciones de pérdida de función en CECR1 (también conocida como ADA2), el gen que codifica la adenosina desaminasa 2 (ADA2), se han asociado con un espectro de fenotipos vasculares e inflamatorios que incluye poliarteritis nodosa. [14] Navon Elkan y sus colegas identificaron seis familias con múltiples casos de poliarteritis nodosa cutánea sistémica y cutánea, la mayoría de los cuales se presentaron durante la infancia. En todas las familias, la enfermedad se remonta a mutaciones recesivas en CECR1 que dieron como resultado una actividad reducida de ADA2. [15]

Las posibles funciones de ADA2 incluyen la regulación de la proliferación de células T activadas y macrófagos y la diferenciación de monocitos a macrófagos. La reducción de la actividad de ADA2 puede afectar la vía de respuesta inflamatoria de la adenosina. [15]

De manera similar, González Santiago et al informaron que dos hermanos con mutaciones heterocigotas compuestas novedosas en CECR1 fueron diagnosticados con PAN cutáneo en la primera infancia. [16]

En un estudio de pacientes con reticularis de inicio temprano livedo y / o apoplejías hemorrágicas / isquémicas en el contexto de la inflamación o PAN, Caorsi et al detectó homocigotas o heterocigotas compuestas bialélicas CECR1 mutaciones en 15 de 48 pacientes de 43 familias. En pacientes con mutaciones CECR1, la edad media de inicio de la enfermedad fue de 24 meses (6 meses a 7 años). [17]

Otras asociaciones de enfermedades

La controversia ha rodeado la asociación potencial del virus de la hepatitis C (VHC) con PAN. El VHC puede estar vinculado a la PAN cutánea, una forma benigna y limitada de PAN. En un estudio de 16 pacientes con PAN cutáneo, 5 resultaron positivos para la hepatitis C. [18] El PAN asociado al VHC también se describió en 31 pacientes incluidos en una cohorte de 161 pacientes con vasculitis relacionada con el VHC en Francia. [19] A pesar de la presencia de crioglobulinas en suero, estos pacientes fueron diagnosticados con VHC-PAN en base a las características histopatológicas típicas de la PAP y / o la presencia de microaneurismas y / o estenosis múltiples en la angiografía abdominal y / o renal.

Se han reportado varios otros organismos infecciosos en asociación con PAN o enfermedades similares a PAN, pero la evidencia causal es inconsistente. Estos organismos incluyen el virus varicela zoster, parvovirus B-19, citomegalovirus, virus de leucemia de células T humanas, especies de estreptococos, especies de Klebsiella, especies de Pseudomonas, especies de Yersinia, Toxoplasma gondii, Rickettsiae, triquinosis y sarcosporidiosis. [20, 21] Recientemente, también se han publicado informes de asociaciones con PAN y virus de inmunodeficiencia humana [22] y PAN cutánea y tuberculosis [23].

Algunos síndromes, incluidas las enfermedades reumáticas, los tumores malignos y las infecciones, se han asociado con síndromes clínicos indistinguibles del PAN idiopático. La artritis reumatoide (AR) y el síndrome de Sjögren se han asociado con PAN. En particular, la incidencia de vasculitis asociada a la AR ha disminuido considerablemente desde la década de 1980, probablemente debido a mejoras en el manejo de la AR. [24] PAN cutánea que se presenta con espondiloartritis por HLA-B39, [25] inmunodeficiencia variable común, [26] y artritis psoriásica en un niño de 11 años [27] También se han reportado.

Las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia de células pilosas y, en un caso, el linfoma angioinmunoblástico de células T, se han asociado con vasculitis de tipo PAN. [28, 29]

Epidemiología

Ocurrencia en los Estados Unidos

La poliarteritis nodosa (PAN) es una enfermedad rara, con una incidencia de aproximadamente 3-4.5 casos por cada 100.000 habitantes al año. Las estimaciones más antiguas colocaron la prevalencia tan alta como 7.7 casos por 100,000 habitantes, por ejemplo, en una población de esquimales de Alaska hiperendémicos para la infección por VHB. [30]

Ocurrencia internacional

Dependiendo de las definiciones utilizadas, la incidencia anual estimada de PAN varía de 1.6 casos por millón en el sur de Suecia a 4.6 casos por millón en Inglaterra a 30.7 casos por millón de adultos en París, Francia. [12, 31]

Datos demográficos relacionados con el sexo y la edad.

La PAN afecta a los hombres con más frecuencia que a las mujeres (proporción de hombres a mujeres de 1,6 a 2: 1). El PAN ha sido diagnosticado en personas de todas las edades; sin embargo, se observa predominantemente en individuos de aproximadamente 45-65 años. [10]

Pronóstico

PAN idiopático (no relacionado con el VHB)

Tradicionalmente, se ha enseñado que las recaídas de la poliarteritis nodosa (PAN) son raras en individuos que se recuperan completamente. Sin embargo, un estudio en Suecia describió a 10 pacientes con PAN, 57% de los cuales experimentaron recaídas dentro de los 5 años. [31]

La recuperación de los déficits neurológicos debidos al PAN puede demorar hasta 18 meses. La participación del sistema nervioso central (SNC) conlleva un peor pronóstico que la participación de los nervios periféricos. [20]

El pronóstico es notablemente peor en pacientes con síndromes abdominales agudos caracterizados por una extensa afectación intestinal. [32] Se pueden encontrar múltiples perforaciones, las recaídas son comunes y el curso postoperatorio se complica con infecciones y retraso en la cicatrización. La cirugía realizada para colecistitis o apendicitis no parece empeorar el pronóstico de la misma manera.

El pronóstico es mejor en pacientes con PAN cutáneo sin afectación sistémica. Esta enfermedad es benigna pero tiende a recaer. Kato et al informaron un mayor riesgo de recaída en pacientes con PAN cutáneo que tenían úlceras cutáneas antes del tratamiento, un nivel elevado de proteína C reactiva, un mayor recuento absoluto de neutrófilos ($> 4,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$) y una proporción de neutrófilos y linfocitos, y una mayor concentración sistémica índice de inmune-inflamación. [33]

En un estudio retrospectivo de 52 pacientes con PAN de inicio en la infancia que fueron seguidos durante una media de 6,2 años, 27 pacientes (51,9%) estaban en remisión clínica sin medicación en el seguimiento, 17 (32,7%) estaban en remisión clínica mientras estaban medicación, y seis pacientes (11.6%) tuvieron un curso de enfermedad persistente o recurrente. Dos pacientes (3,8%) con afectación cerebral grave fallecieron. La parálisis del nervio craneal que se produjo durante el curso de la enfermedad se correlacionó significativamente con un peor pronóstico. La hipertensión nefrogénica en el inicio de la enfermedad y las convulsiones durante el curso de la enfermedad se asociaron significativamente con daños irreversibles en los órganos. [34]

Las recaídas fueron más frecuentes entre los pacientes con PAN con afectación gastrointestinal grave en un estudio retrospectivo de 69 pacientes pediátricos, mientras que una mayor dosis acumulativa de ciclofosfamida se asoció con un menor riesgo de recaída. Durante el seguimiento con una duración media de 6 años, la tasa de recaída fue del 35%. La tasa de mortalidad fue del 4%. [35]

PAN relacionado con el VHB

Los pacientes que suelen seroconvertidos se recuperan. Una vez que el VHB-PAN entra en remisión, el riesgo de recurrencia es muy bajo (6% en una serie). [13]

PAN relacionado con el VHC

Un estudio encontró que en pacientes con vasculitis relacionada con el VHC, el VHC-PAN muestra una presentación clínica más grave pero una tasa más alta de remisión clínica. ^[19]

Complicaciones

La morbilidad permanente debida a PAN es relativamente rara, aunque los pacientes pueden desarrollar neuropatía periférica, insuficiencia renal o insuficiencia renal y / o hipertensión. La fiebre, la pérdida de peso y el malestar están presentes en el 50% de los pacientes; Insuficiencia renal e hipertensión, en 60%; artritis, artralgia y mialgia, en 64%; y neuropatía periférica y mononeuritis múltiple, en 51%.

Las complicaciones del PAN incluyen lo siguiente:

- Ulceraciones cutáneas
- Gangrena de la extremidad ^[36]
- Infarto de órganos
- Ruptura de aneurisma (sangrado intraorgánico): se ha informado que se producen roturas de aneurisma en los riñones, el hígado, el corazón, el páncreas y las arterias axilares y braquiales. ^[37, 38, 39, 40, 41, 42]
- Carrera
- Encefalopatía
- Mielopatía
- Insuficiencia cardíaca
- Infarto de miocardio / li>
- Pericarditis
- Insuficiencia renal
- Hemorragia gastrointestinal (GI)
- Infarto intestinal
- Neuropatía periférica

Mortalidad

Cuando no se trata, la tasa de supervivencia a 5 años de PAN es del 13%. Casi la mitad de los pacientes mueren dentro de los primeros 3 meses de inicio. El tratamiento con corticosteroides mejora la tasa de supervivencia a 5 años a 50-60%. Cuando el esteroide se combina con otros inmunosupresores, la tasa de supervivencia a 5 años puede aumentar hasta más del 80%.

La muerte asociada con PAN ocurre como resultado de vasculitis no controlada, complicaciones infecciosas relacionadas con la inmunosupresión inducida por el tratamiento y complicaciones vasculares de la enfermedad, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La tasa de mortalidad es mayor en pacientes con síndromes abdominales agudos. [32] La hipertensión intratable contribuye a las tasas de morbilidad y mortalidad.

En una cohorte de 161 pacientes con vasculitis relacionada con el VHC, no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes con VHC-MC y aquellos con VHC-PAN. Las tasas de supervivencia general a 1, 3 y 5 años en pacientes con VHC-PAN fueron del 95% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,87-1), el 89% (IC del 95%, 0,75-0,98) y el 89% (95). % CI, 0,75-1), respectivamente. ^[19]

Puntaje pronostico

En un estudio prospectivo de 342 pacientes con PAN, Guillevin et al encontraron 5 factores asociados con un mal pronóstico. Ellos diseñaron una puntuación de 5 factores (FFS) para predecir la supervivencia y ayudar a guiar las decisiones de tratamiento. [43] La presencia de cualquiera de los siguientes 5 factores predice una mayor probabilidad de mortalidad:

- Insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.58 mg / dL)>
- Proteinuria (> 1 g / d)
- Afectación GI (sangrado, perforación, infarto, pancreatitis)
- Miocardiopatía
- Participación del SNC

Cuando el FFS es cero, la tasa de mortalidad prevista a los 5 años es del 11,9%. Cuando la FFS es 1, la tasa de mortalidad es del 25.9%, y cuando la FFS es 2 o más, la tasa de mortalidad es del 45.9%.

Historia

La poliarteritis nodosa (PAN) es una enfermedad multisistémica aguda con un pródrómo relativamente corto (es decir, semanas a meses). [7] Los retrasos en el diagnóstico no son infrecuentes. El espectro de enfermedades abarca desde la afectación de un solo órgano hasta la insuficiencia polic visceral fulminante. Las características históricas pertinentes y comunes de PAN incluyen lo siguiente:

Síntomas constitucionales y musculoesqueléticos.

Los síntomas constitucionales y musculoesqueléticos del PAN incluyen los siguientes:

- Fiebre
- Malestar
- Fatiga
- Anorexia y pérdida de peso.
- Mialgia
- Artralgia en articulaciones grandes o, con menor frecuencia, artritis.

Síntomas del sistema nervioso central.

Los síntomas transitorios de isquemia cerebral, incluidos los episodios típicos de ceguera monocular transitoria, son los déficits de PAN del SNC más comunes que se presentan. La arteritis cerebral usualmente se presenta al final de la enfermedad, generalmente en el segundo a tercer año de la vasculitis. La arteritis cerebral puede causar trombosis arterial con isquemia cerebral o hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea.

La disfunción del SNC global con encefalopatía y convulsiones resulta de trastornos metabólicos secundarios a insuficiencia orgánica múltiple. La mielopatía aguda o subaguda con paraparesia puede ocurrir a cualquier nivel del cordón. La mielopatía puede resultar, aunque raramente, de la compresión del cordón umbilical por un hematoma extramedular secundario a una rotura de aneurisma espinal. Aunque las lesiones del SNC suelen aparecer 2-3 años después del inicio de la PAN, se ha informado de una afectación previa del SNC.

Síntomas del sistema nervioso periférico.

La neuropatía periférica se desarrolla en hasta el 60% de los pacientes. La neuropatía vasculítica a menudo es asimétrica y se presenta como (1) mononeuritis múltiple, (2) polineuropatía distal o (3) neuropatía cutánea. Puede tomar la forma de polineuropatía sensoriomotora pura, sensorial pura o sensoriomotora mixta.

Síntomas cutáneos

Los síntomas dermatológicos son muy comunes en el PAN, y aproximadamente el 40% de los pacientes se manifiestan con lesiones cutáneas que incluyen erupción cutánea, púrpura, gangrena, nódulos, infartos cutáneos, livido reticularis y fenómeno de Raynaud. La afectación de la piel, que puede ser dolorosa, ocurre con más frecuencia en las piernas.

Síntomas gastrointestinales

La afectación GI generalmente se presenta como síntomas y signos inespecíficos, como dolor abdominal (que puede ser posprandial) y náuseas y vómitos, con o sin sangrado GI obvio. Las complicaciones raras y más graves de la PAN son el infarto intestinal y la perforación, la colecistitis, el infarto hepático o el infarto pancreático.

Síntomas renales

Alrededor del 60% de los pacientes con PAN tienen afectación renal. Puede haber dolor en el flanco. Los cambios isquémicos en los glomérulos y la vasculitis de la arteria renal pueden causar insuficiencia renal, hipertensión o ambos. Un pequeño porcentaje de pacientes puede requerir diálisis.

Síntomas adicionales

Los síntomas menos comunes reportados en PAN incluyen los siguientes:

- Genitourinario: los pacientes pueden desarrollar dolor en el área testicular u ovárica. En casos raros, puede ocurrir infarto testicular; El dolor testicular suele ser unilateral.
- Cardíaco: dolor de pecho, disnea, palpitaciones, pericarditis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva; La enfermedad cardíaca afecta al 35% de los pacientes con PAN, pero la mayoría de los pacientes afectados son asintomáticos
- Oftalmología - visión borrosa

- Neuropsiquiátrico: dolor de cabeza, psicosis, ^[44] y depresión

Examen físico

Debido a que la poliarteritis nodosa (PAN) es una enfermedad sistémica, un examen completo es esencial para el diagnóstico.

La aparición de múltiples mononeuropatías en personas con PAN es una pista importante para una arteritis subyacente. La evidencia de la isquemia de órgano o extremidad, incluida la hipertensión y la insuficiencia renal (enfermedad renovascular), son pistas adicionales para el diagnóstico. La afectación pulmonar es rara y su presencia debe llevar a una búsqueda de una alternativa al PAN como el diagnóstico.

Síntomas constitucionales y musculoesqueléticos.

Se puede observar fiebre; Puede ocurrir el fenómeno de Raynaud. Se ha informado una artritis no deformante y asimétrica, que generalmente involucra las articulaciones más grandes de las extremidades inferiores, en PAN.

Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos en el PAN incluyen los siguientes:

- **Neuropatías sensoriales y / o motoras:** cuando ocurren, generalmente son asimétricas
- **Mononeuritis múltiple (mononeuropatía múltiple):** es la isquemia o infarto sucesivo de "nervios con nombre" (p. Ej., Cubital, radial, peroneal, sural). Aunque la participación del nervio es inicialmente asimétrica, el desarrollo de lesiones nerviosas adicionales puede hacer que el cuadro clínico se parezca a una polineuropatía simétrica. (Una historia de asimetría al inicio y por estudios de electrodiagnóstico puede ser útil en este caso). ^[45]
- **Compromiso del SNC:** aunque es poco frecuente ($\leq 10\%$ de los casos), pueden aparecer encefalopatías, déficits focales, accidentes cerebrovasculares, convulsiones y, a veces, hemorragias cerebrales. ^[45, 46]

Síntomas cutáneos

Los síntomas cutáneos en la PAN incluyen los siguientes ^[7] (vea las imágenes a continuación):

- Livedo reticularis que no blanquea con presión activa.
- Ulceraciones: especialmente en las extremidades inferiores, cerca de los maléolos y en la pantorrilla.
- Isquemia digital: puede ir acompañada de hemorragias en astilla y, a veces, de gangrena.
- Nódulos: generalmente en las extremidades inferiores (como úlceras); Los nódulos son la manifestación cutánea menos frecuente del PAN.



Nódulos subcutáneos blandos, hiperpigmentados y firmes con un fondo de livedo reticularis común en la poliarteritis nodosa cutánea (PAN).



Nódulos eritematosos sensibles con ulceraciones centrales "punzonadas" comunes en la poliarteritis nodosa cutánea (PAN)



Livedo reticularis en poliarteritis nodosa (PAN).

Síntomas gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales incluyen los siguientes ^[32] :

- Abdomen tierno con o sin rigidez, protección o disminución de los ruidos intestinales
- Sangrado gastrointestinal
- Infarto intestinal
- Colecistitis

Síntomas renales

Los síntomas renales incluyen los siguientes:

- Hipertensión
- Ternura costofrénica
- Hemorragia retroperitoneal o intraperitoneal
- Insuficiencia renal

Síntomas cardíacos

Los síntomas cardíacos incluyen los siguientes:

- Hipertensión
- Taquicardia fuera de proporción con la fiebre.
- Fricción pericárdica
- Arritmias

- Insuficiencia cardíaca congestiva

Síntomas oftalmológicos

Los síntomas oftalmológicos del PAN incluyen los siguientes:

- Vasculitis retiniana
- Desprendimiento de retina
- Manchas de algodón

Síntomas adicionales

El paciente puede experimentar sensibilidad testicular. Pueden aparecer síntomas psiquiátricos, específicamente psicosis y depresión.

Presentaciones inusuales

Se ha informado que PAN se presenta solo en los músculos. Un paciente tenía características que sugerían polimiositis^[47]; un paciente adicional tenía una enfermedad limitada a los músculos del sol y gastrocnemio de su pantorrilla.^[48]

Consideraciones diagnósticas

El diagnóstico de la poliarteritis nodosa (PAN) puede ser difícil debido al espectro de manifestaciones clínicas y la rareza de la enfermedad. Se deben considerar las simulaciones de vasculitis, incluidos los procesos que conducen a una pérdida de integridad vascular y oclusión de vasos sanguíneos, formas alternativas de vasculitis y síndromes asociados con vasculitis. La mediolisis arterial segmentaria es un ejemplo de vasculopatía no inflamatoria que se puede diagnosticar erróneamente como un proceso vasculítico. [49] Se ha informado que los fármacos como la minociclina causan manifestaciones cutáneas y sistémicas de tipo PAN. [50] También se ha informado que los antagonistas de la vitamina K causan úlceras necróticas cutáneas en la pierna con vasculitis leucocitoclástica y microtrombosis en la biopsia.[51]

Poliangeitis microscópica (MPA; antes llamada poliarteritis microscópica) y granulomatosis con poliangitis (GPA; la enfermedad antes conocida como granulomatosis de Wegener [WG]) son vasculitis sistémicas asociadas a ANCA que tienen características similares a las del PAN clásico, con la participación adicional de Glomérulos renales y capilares pulmonares.

Se debe hacer una distinción clara entre enfermedad limitada versus enfermedad sistémica y PAN idiopática versus PAN relacionada con la hepatitis B, porque existen diferencias en el pronóstico y el tratamiento.

Finalmente, algunos pacientes con infección crónica por VHC pueden presentar vasculitis que es clínicamente compatible con PAN, no vasculitis crioglobulinémica.

La entidad de PAN asociada al VHC puede tener una presentación más grave en comparación con la crioglobulinemia asociada al VHC. En una cohorte de 161 pacientes con vasculitis relacionada con el VHC, 31 pacientes fueron diagnosticados con PAN. Estos pacientes tenían fiebres más frecuentes, pérdida de peso, afectación del tracto GI, mononeuropatía multifocal aguda sensoriomotora aguda, microaneurismas del riñón y el hígado y aumento del nivel de proteína C reactiva que los pacientes con crioglobulinemia mixta asociada al VHC. [19]

Diagnósticos diferenciales

- [Síndrome antifosfolípido](#)
- [Mixoma auricular](#)
- [Embolia de colesterol](#)
- [Granulomatosis eosinofílica con poliangitis \(síndrome de Churg-Strauss\)](#)
- [Crioglobulinemia](#)
- [Genética del síndrome de Ehlers-Danlos](#)
- [Síndrome de Goodpasture](#)
- [Granulomatosis con poliangitis \(Granulomatosis de Wegener\)](#)
- [Púrpura de Schönlein de Henoch](#)

Endocarditis infecciosa

- [Vasculitis leucocitoclástica \(de vaso pequeño\)](#)
- [Poliangeitis microscópica](#)
- [Mediolisis arterial segmentaria](#)

Tratamiento y manejo de la poliarteritis nodosa

Consideraciones de enfoque

El tratamiento de la poliarteritis nodosa (PAN) ha mejorado dramáticamente. Anteriormente, el PAN no tratado solía ser fatal en semanas o meses, y la mortalidad a menudo se asociaba con insuficiencia renal, complicaciones cardíacas o complicaciones gastrointestinales (GI). Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento son críticos en el PAN.

Actualmente, los corticosteroides son la piedra angular del tratamiento. La adición de ciclofosfamida es el tratamiento estándar para los pacientes con PAN idiopático cuya enfermedad es refractaria a los esteroides o incluye la participación de órganos importantes. Esta combinación puede proporcionar una supervivencia prolongada para estos pacientes.

La ciclofosfamida no se recomienda de forma rutinaria en el PAN relacionado con la hepatitis B, ya que se ha demostrado que el uso de esteroides con ciclofosfamida en estos pacientes mejora la replicación viral. En cambio, el tratamiento para la PAN relacionada con la hepatitis B consiste en esquemas que incluyen corticosteroides con agentes antivirales y plasmaféresis. Los medicamentos antivirales utilizados incluyen vidarabina o interferón alfa-2b.

Los agentes biológicos se han investigado en pacientes con PAN refractario a los esteroides y PAN recurrente. Los informes de casos han descrito la respuesta al tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral, ^[17] que incluyen infliximab ^[58, 59] y etanercept. ^[60] El antagonista de interleucina-6 tocilizumab se ha utilizado con éxito en casos refractarios. ^[61] También se ha informado el uso exitoso del agente anti-CD20 rituximab en un adulto con PAN refractario. ^[62] El intercambio de plasma se ha utilizado en algunos pacientes con PAN grave. ^[63]

Cuidado quirúrgico

La cirugía puede ser necesaria para las manifestaciones GI de la PAN, que incluyen isquemia intestinal, colecistitis y apendicitis. Puede estar indicada la embolización con microcoil del aneurisma cerebral. La atención posquirúrgica puede ser necesaria para los pacientes con PAN que desarrollan un infarto intestinal.

PAN idiopático (no relacionado con el VHB)

No se ha establecido el manejo óptimo de la poliarteritis nodosa (PAN). Los resultados de los ensayos en PAN son difíciles de interpretar, ya que muchos se realizaron antes de la creación de la definición de CHCC e incluyeron pacientes con AMP y [síndrome de Churg-Strauss](#). Los corticosteroides han mostrado un claro beneficio en estas vasculitidas, lo que resulta en una mejoría de las tasas de supervivencia a 5 años al 50%. ^[64] La ciclofosfamida puede mejorar la tasa de supervivencia en pacientes con enfermedad grave. ^[65]

Glucocorticoides

No existe un régimen estándar para la dosificación de esteroides en PAN. Es una práctica común utilizar prednisona oral en dosis altas a 1 mg / kg / día. ^[65] La metilprednisolona también podría administrarse, por ejemplo, a una dosis de pulso de 1.000 mg por vía intravenosa diaria, repetida durante 3 días, antes de iniciar la prednisona oral.

La reducción de la prednisona puede comenzar tan pronto como 1 mes después si el estado clínico del paciente y la ESR se normalizan. La reducción gradual de prednisona puede continuar durante los próximos 12 meses hasta que se haya detenido.

Cuando la prednisona se combina con ciclofosfamida, la dosis de esteroides se reduce más rápidamente, si es posible, para reducir el mayor riesgo de infección.

Los pacientes que reciben tratamiento con esteroides a largo plazo tienen riesgo de osteoporosis inducida por glucocorticoides. Deben administrarse suplementos de calcio y vitamina D. Los bifosfonatos están indicados en pacientes en los que se están iniciando los glucocorticoides.

Ciclofosfamida

La terapia con ciclofosfamida puede iniciarse en pacientes con afectación grave de órganos principales o PAN refractario a los esteroides. [7] La ciclofosfamida se puede administrar como un pulso intravenoso (IV) mensual o como una píldora diaria. La ciclofosfamida del pulso intravenoso tiene un inicio de acción rápido, permite administrar una dosis acumulativa más baja y expone al paciente a una toxicidad potencial durante períodos más cortos que un régimen oral. En algunos casos, sin embargo, se necesita ciclofosfamida oral diaria para una respuesta terapéutica satisfactoria.

La administración de IV o ciclofosfamida oral requiere una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos y la función renal. La dosificación se debe ajustar en consecuencia.

Las posibles toxicidades de la ciclofosfamida que se discutirán con los pacientes incluyen un mayor riesgo de cáncer de vejiga, neoplasias malignas hematológicas, cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, supresión de la médula ósea y falla gonadal.

Guillevin et al sugirieron que los pacientes con una puntuación de 5 factores (FFS) de cero pueden tratarse con éxito solo con corticosteroides, con ciclofosfamida administrada solo como tratamiento de segunda línea en casos de enfermedad persistente, recaída o incapacidad para disminuir los esteroides. Recomiendan que, la ciclofosfamida debe ser parte del régimen inicial en combinación con esteroides en pacientes con un FFS de 1 o más. [43]

La terapia con esteroides y ciclofosfamida coloca a los pacientes en alto riesgo de infecciones. La profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) se recomienda en estos pacientes.

PAN relacionada con el VHB

PAN en el entorno de la infección por VHB es una situación especial. Las terapias estándar para la PAN, incluidos los glucocorticoides y la ciclofosfamida, mejoran el pronóstico y el control de la poliarteritis. Sin embargo, también se asocian con una infección persistente por VHB y la incapacidad de seroconvertir del antígeno de superficie de la hepatitis B al anticuerpo de superficie de la hepatitis B y del antígeno de la hepatitis B e al anticuerpo de la hepatitis B e. Por lo tanto, los medicamentos antivirales son esenciales en el tratamiento de estos pacientes.

Guillevin y sus colegas estudiaron estrategias terapéuticas, incluidos los esteroides, los antivirales y el intercambio de plasma (plasmaféresis), y encontraron que los regímenes a continuación fueron exitosos. [66]

Se administra prednisona (1 mg / kg / d) durante la primera semana. Alternativamente, el pulso de metilprednisolona (15 mg / kg / d para 1-3 d) se usa en pacientes gravemente enfermos. Luego, los esteroides se reducen rápidamente y se retiran al final de la segunda semana.

Los agentes antivirales se inician después de la extracción de esteroides para mejorar el aclaramiento inmunológico de los hepatocitos infectados con VHB y favorecer la seroconversión. Los agentes estudiados incluyeron vidarabina, [67] que fue reemplazado por interferón- α 2b, [68] y posteriormente por lamivudina. [66] Se recomienda que la lamivudina se continúe durante 6 meses o se suspenda en el momento de la seroconversión al anticuerpo de superficie de la hepatitis B. (Estas recomendaciones pueden cambiar; el tratamiento combinado y los tratamientos prolongados de antivirales se están investigando actualmente en el tratamiento del VHB).

Los intercambios de plasma se utilizan como terapia complementaria con antivirales. El intercambio de plasma se realiza 3 veces por semana durante 3 semanas, dos veces por semana durante 2 semanas y luego una vez por semana. Los intercambios de plasma se detienen una vez que se produce la seroconversión del antígeno de la hepatitis B al anticuerpo de la hepatitis B o después de que la recuperación clínica se mantiene durante 2-3 meses.

Los informes de casos aislados han demostrado un beneficio de la combinación de interferón- α 2b y lamivudina [69, 70] o la adición de famciclovir y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos en pacientes en los que la terapia antiviral sola no pudo seroconvertir y eliminar su infección por VHB. [71]

Los pacientes críticamente enfermos que no responden al tratamiento pueden requerir esteroides prolongados y ciclofosfamida en el contexto de la terapia con lamivudina. [66]

PAN relacionado con el VHC

Dado que la existencia de esta entidad ha sido controvertida, existen datos limitados para respaldar el tratamiento adecuado. En una cohorte francesa de 161 pacientes con vasculitis asociada a VHC, 31 pacientes fueron diagnosticados con PAN. Más de la mitad de los pacientes fueron tratados con terapia antiviral y casi la mitad recibió corticosteroides. Otros tratamientos incluyeron rituximab (22.6%), plasmaféresis (35.5%) e inmunosupresión con ciclofosfamida o azatioprina (16.1%). [57] Más pacientes con PAN relacionado con el VHC lograron la remisión clínica en este grupo que aquellos con crioglobulinemia mixta asociada al VHC (79,3% frente al 57,5%). La remisión estuvo estrechamente relacionada con la eliminación exitosa del VHC. Se observó una mayor frecuencia de recaída en los pacientes con PAN relacionados con el VHC que en los pacientes con crioglobulinemia mixta asociada con el VHC (18% a 1 año versus 45% a 1 año).

PAN cutánea

Al igual que con el PAN sistémico, no se ha establecido el manejo óptimo del PAN cutáneo. Las recomendaciones de los expertos incluyen agentes como los AINE, la colchicina y la dapsona, si es posible. [72] En casos más severos, se pueden usar esteroides y agentes inmunosupresores más fuertes como la ciclofosfamida. También se ha informado sobre el éxito con micofenolato mofetilo en 2 hermanos con PAN refractario al tratamiento en la infancia. [73] Se ha informado que el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato mofetilo son opciones terapéuticas efectivas después de lograr la remisión. [74]

Se han publicado informes de éxito con otros agentes como mizoribina, [75] micofenolato y pentoxifilina [76] .

Consultas

La consulta con un reumatólogo es apropiada. Se deben buscar otros consultores de acuerdo con la participación del sistema de órganos e incluir lo siguiente:

Cardiólogo

Gastroenterólogo

Dermatólogo

Nefrólogo

Neurólogo

Fisiatra: las terapias físicas y ocupacionales se inician con prontitud; Una vez que la condición del paciente es estable, los objetivos principales son la ambulación y la maximización de las actividades de la vida diaria.

Monitoreo a largo plazo

Los pacientes con poliarteritis nodosa (PAN) deben ser monitoreados de cerca para detectar evidencia de recaída o síntomas que indiquen un nuevo compromiso del órgano. La dosis de ciclofosfamida debe ajustarse de acuerdo con el nivel de inmunosupresión. El recuento sanguíneo completo (CSC) del paciente debe controlarse entre 10 y 14 días después de la administración de ciclofosfamida por vía intravenosa y cada 2 semanas una vez que se inicia la ciclofosfamida oral.

Resumen de la medicación

La inmunosupresión continúa siendo la terapia estándar para la poliarteritis nodosa (PAN). Los corticosteroides más ciclofosfamida (en el caso de la enfermedad refractaria a los esteroides o la afectación de un órgano importante) pueden prolongar la supervivencia de los pacientes con PAN idiopático. En cambio, para el PAN relacionado con la hepatitis B, el tratamiento consiste en corticosteroides para el control inicial temprano, seguido de plasmaféresis y antiviral agentes. La inmunosupresión más fuerte que usa una combinación de esteroides y ciclofosfamida generalmente se evita en estos casos ya que puede mejorar la replicación viral.

Corticosteroides

Resumen de la clase

Estos agentes tienen propiedades antiinflamatorias y causan efectos metabólicos profundos y variados. Modifican la respuesta inmune del cuerpo a diversos estímulos.

Metilprednisolona

La metilprednisolona es un glucocorticoide sintético altamente potente que causa diversos efectos metabólicos y modifica las respuestas inmunitarias del cuerpo a diversos estímulos.

Prednisona

La prednisona, un análogo de glucocorticoides sintético, actúa como un potente inmunosupresor a través de sus efectos en múltiples tipos de células y citoquinas. Tiene efectos antiinflamatorios, antipiréticos y, a menudo, analgésicos, además de efectos metabólicos a menudo adversos.

Agentes antineoplásicos

Resumen de la clase

Estos agentes están relacionados químicamente con las mostazas nitrogenadas. Debido a sus propiedades inmunomoduladoras, la ciclofosfamida se usa junto con los glucocorticoides, lo que reduce la necesidad de dosis más altas de corticosteroides.

Ciclofosfamida

Como agente alquilante, el mecanismo de acción de los metabolitos activos de la ciclofosfamida puede implicar la reticulación del ácido desoxirribonucleico (ADN), que puede interferir con el crecimiento de las células normales y neoplásicas.

Metotrexato (Rheumatrex, Trexall)

El metotrexato es un medicamento antiinflamatorio potente con efectos antiproliferativos que se usa como agente conservador de esteroides.

Referencias:

1. Stanton M, Bhimji SS. Polyarteritis Nodosa. 2018 Jan. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
2. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jun. 13 (6):381-386. [\[Medline\]](#).
3. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med*. 1866. 1:484-518.
4. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015. 41 (1):33-46, vii. [\[Medline\]](#).
5. Matteson EL. A history of early investigation in polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res*. 1999 Aug. 12(4):294-302. [\[Medline\]](#).
6. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med*. 1948 Jul. 17(67):175-202. [\[Medline\]](#).
7. Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA*. 2002 Oct 2. 288(13):1632-9. [\[Medline\]](#).
8. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug. 33(8):1088-93. [\[Medline\]](#).
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb. 37(2):187-92. [\[Medline\]](#).
10. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep*. 2005 Aug. 7(4):288-96. [\[Medline\]](#).
11. Trepo C, Guillemin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun*. 2001 May. 16(3):269-74. [\[Medline\]](#).
12. Mahr A, Guillemin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15. 51(1):92-9. [\[Medline\]](#).
13. Guillemin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995 Sep. 74(5):238-53. [\[Medline\]](#).
14. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6. 370 (10):911-20. [\[Medline\]](#).
15. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6. 370 (10):921-31. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).

16. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J, Seppanen M, Reed AM, Abraham RS, et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov 1. 151 (11):1230-4. [\[Medline\]](#).
17. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 18. [\[Medline\]](#).
18. Soufir N, Descamps V, Crickx B. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Aug. 135(8):1001-2. [\[Medline\]](#).
19. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, Sene D, Maisonnobe T, Musset L, et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Oct 27. [\[Medline\]](#).
20. Hughes LB, Bridges SL Jr. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Curr Rheumatol Rep*. 2002 Feb. 4(1):75-82. [\[Medline\]](#).
21. Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis*. 1995 Apr. 20(4):1010-36. [\[Medline\]](#).
22. Patel N, Patel N, Khan T, Patel N, Espinoza LR. HIV infection and clinical spectrum of associated vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec. 13(6):506-12. [\[Medline\]](#).
23. Imanishi H, Tsuruta D, Oshimo T, Sowa J, Mizuno N, Nakagawa K, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa induced by Mycobacterium tuberculosis. *J Dermatol*. 2012 Aug. 39(8):738-9. [\[Medline\]](#).
24. Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DG. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct?. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul. 43(7):920-3. [\[Medline\]](#).
25. Nakano H, Ooka S, Shibata T, Ogawa H, Ito H, Takakuwa Y, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with HLA-B39-positive undifferentiated spondyloarthritis in a Japanese patient. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep. 22(5):783-6. [\[Medline\]](#).
26. Pagnini I, Simonini G, Lippi F, Azzari C, Cimaz R. Cutaneous polyarteritis nodosa and common variable immunodeficiency: a previously unreported association. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb. 30(1 Suppl 70):S169. [\[Medline\]](#).
27. Oulego-Erroz I, Gautreaux-Minaya S, Martinez-Sáenz de Jubera J, Naranjo-Vivas D, Fernández-Hernández S, Muñiz-Fontán M. Coexistence of polyarteritis nodosa and psoriatic arthritis in a child: an unreported association: Polyarteritis nodosa and Psoriatic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2011 Sep. 170(9):1213-5. [\[Medline\]](#).
28. Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Oct. 25(2):134-42. [\[Medline\]](#).
29. Ambrosio MR, Rocca BJ, Ginori A, Onorati M, Fabbri A, Carmellini M, et al. Renal infarction due to polyarteritis nodosa in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a case report and a brief review of the literature. *Diagn Pathol*. 2012 May 8. 7:50. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
30. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology*. 1989 Jan. 9(1):97-101. [\[Medline\]](#).
31. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature--a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct. 45(10):1276-81. [\[Medline\]](#).
32. Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986-2000): presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med*. 2002 Apr 1. 112(5):386-91. [\[Medline\]](#).
33. Kato A, Hamada T, Miyake T, Morizane S, Hirai Y, Yamasaki O, et al. Clinical and Laboratory Markers Associated With Relapse in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1. 154 (8):922-926. [\[Medline\]](#).
34. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun. 32(3 Suppl 82):S134-7. [\[Medline\]](#).
35. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep. 65(9):2476-85. [\[Medline\]](#).
36. Mahmood-Rao H, Ding T, Gandhi N. Gangrenous digital infarcts in a severe case of cutaneous polyarteritis nodosa. *BMJ Case Rep*. 2017 Jun 29. 2017:[\[Medline\]](#).
37. Agarwal A, Bansal M, Pandey R, Swaminathan S. Bilateral subcapsular and perinephric hemorrhage as the initial presentation of polyarteritis nodosa. *Intern Med*. 2012. 51(9):1073-6. [\[Medline\]](#).
38. Battula N, Tsapralis D, Morgan M, Mirza D. Spontaneous liver haemorrhage and haemobilia as initial presentation of undiagnosed polyarteritis nodosa. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 May. 94(4):e163-5. [\[Medline\]](#).
39. Parent BA, Cho SW, Buck DG, Nalesnik MA, Gamblin TC. Spontaneous rupture of hepatic artery aneurysm associated with polyarteritis nodosa. *Am Surg*. 2010 Dec. 76(12):1416-9. [\[Medline\]](#).

40. Yuce M, Davutoglu V, Sari I, Onat AM. Polyarteritis nodosa with multiple coronary aneurysms presenting as acute myocardial infarction. *Am J Med Sci*. 2011 May. 341(5):409. [\[Medline\]](#).
41. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May. 50(5):953-61. [\[Medline\]](#).
42. Kocyigit I, Koyuncu S, Mavili E, Unal A, Tokmak TT, Cilan H. Unusual clinic presentation of polyarteritis nodosa: involvement of axillary and brachial artery. *Ren Fail*. 2011. 33(10):1043-5. [\[Medline\]](#).
43. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Jan. 75(1):17-28. [\[Medline\]](#).
44. Fernandes SR, Coimbra IB, Costallat LT. Uncommon features of polyarteritis nodosa: psychosis and angio-oedema. *Clin Rheumatol*. 1998. 17(4):353-6. [\[Medline\]](#).
45. Griffin JW. Vasculitic neuropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 Nov. 27(4):751-60, vi. [\[Medline\]](#).
46. Rosenberg MR, Parshley M, Gibson S, Wernick R. Central nervous system polyarteritis nodosa. *West J Med*. 1990 Nov. 153(5):553-6. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
47. Haroon M, Bermingham N, Keohane C, Harney S. Polyarteritis nodosa presenting with clinical and radiologic features suggestive of polymyositis. *Rheumatol Int*. 2012 Apr. 32(4):1079-81. [\[Medline\]](#).
48. Yang SN, Cho NS, Choi HS, Choi SJ, Yoon ES, Kim DH. Muscular polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug. 18(5):249-52. [\[Medline\]](#).
49. Filippone EJ, Foy A, Galanis T, Pokuah M, Newman E, Lallas CD. Segmental arterial mediolysis: report of 2 cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2011 Dec. 58(6):981-7. [\[Medline\]](#).
50. Kermani TA, Ham EK, Camilleri MJ, Warrington KJ. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in association with minocycline use: a single-center case series. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct. 42(2):213-21. [\[Medline\]](#).
51. Bezier M, Perceau G, Reguiat Z, Remy-Leroux V, Tchen T, Durlach A. [Necrotic leg ulcers induced by vitamin K antagonists: five cases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Oct. 138(10):657-63. [\[Medline\]](#).
52. Higuchi T, Sugimoto N, Hayama M, Tanaka E. The usefulness of 3D-CT angiography in polyarteritis nodosa. *Intern Med*. 2012. 51(11):1449-50. [\[Medline\]](#).
53. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan. 36 (1):165-171. [\[Medline\]](#).
54. Hervier B, Durant C, Masseur A, Ponge T, Hamidou M, Mussini JM. Use of muscle biopsies for diagnosis of systemic vasculitides. *J Rheumatol*. 2011 Mar. 38(3):470-4. [\[Medline\]](#).
55. Ricotti C, Kowalczyk JP, Ghersi M, Nousari CH. The diagnostic yield of histopathologic sampling techniques in PAN-associated cutaneous ulcers. *Arch Dermatol*. 2007 Oct. 143(10):1334-6. [\[Medline\]](#).
56. Gheita TA, Khairy NA, Nasrallah MM, Hussein H. Subclinical renal involvement in essential cryoglobulinemic vasculitis and classic polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*. 2012 May. 79(3):274-80. [\[Medline\]](#).
57. Demirkaya E, Ozen S, Pistorio A, Galasso R, Ravelli A, Hasija R. Performance of Birmingham Vasculitis Activity Score and disease extent index in childhood vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb. 30(1 Suppl 70):S162-8. [\[Medline\]](#).
58. Campanilho-Marques R, Ramos F, Canhão H, Fonseca JE. Remission induced by infliximab in a childhood polyarteritis nodosa refractory to conventional immunosuppression and rituximab. *Joint Bone Spine*. 2014 May. 81 (3):277-8. [\[Medline\]](#).
59. Matsuo S, Hayashi K, Morimoto E, Kato A, Sada KE, Watanabe H, et al. The Successful Treatment of Refractory Polyarteritis Nodosa Using Infliximab. *Intern Med*. 2017. 56 (11):1435-1438. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
60. Inoue N, Shimizu M, Mizuta M, Ikawa Y, Yachie A. Refractory cutaneous polyarteritis nodosa: Successful treatment with etanercept. *Pediatr Int*. 2017 Jun. 59 (6):751-752. [\[Medline\]](#).
61. Krusche M, Ruffer N, Kötter I. Tocilizumab treatment in refractory polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2018 Nov 21. [\[Medline\]](#).
62. Seri Y, Shoda H, Hanata N, Nagafuchi Y, Sumitomo S, Fujio K, et al. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2015 Mar 12. 1-3. [\[Medline\]](#).
63. de Luna G, et al; French Vasculitis Study Group (FVSG). Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun*. 2015 Dec. 65:49-55. [\[Medline\]](#).
64. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med*. 1967 Jul. 43(1):8-14. [\[Medline\]](#).

65. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001 Mar. 44(3):666-75. [\[Medline\]](#).
66. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15. 51(3):482-7. [\[Medline\]](#).
67. Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol*. 1993 Feb. 20(2):289-98. [\[Medline\]](#).
68. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, Deblois P, Rossi F, Levallois D. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis*. 1994 May. 53(5):334-7. [\[Medline\]](#).
69. Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, Neuen-Jacob E, Häussinger D. Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine. *J Hepatol*. 2000 Oct. 33(4):677-83. [\[Medline\]](#).
70. Wicki J, Olivieri J, Pizzolato G, Sarasin F, Guillevin L, Dayer JM. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with a combination of lamivudine and interferon alpha. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Feb. 38(2):183-5. [\[Medline\]](#).
71. Molloy PJ, Friedlander L, Van Thiel DH. Combined interferon, famciclovir and GM-CSF treatment of HBV infection in an individual with periarteritis nodosa. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jul-Aug. 46(28):2529-31. [\[Medline\]](#).
72. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb. 29(1 Suppl 64):S110-6. [\[Medline\]](#).
73. Fernanda F, Serena C, Giustina R, Antonella B, Alessandra D, Alessio M. Mycophenolate mofetil treatment in two children with severe polyarteritis nodosa refractory to immunosuppressant drugs. *Rheumatol Int*. 2012 Jul. 32(7):2215-9. [\[Medline\]](#).
74. Berlit P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Jan. 3(1):29-42. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
75. Kawakami T, Soma Y. Use of mizoribine in two patients with recalcitrant cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun. 64(6):1213-4. [\[Medline\]](#).
76. Kluger N, Guillot B, Bessis D. Ulcerative cutaneous polyarteritis nodosa treated with mycophenolate mofetil and pentoxifylline. *J Dermatolog Treat*. 2011 Jun. 22(3):175-7. [\[Medline\]](#).