



## Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía

Joanna Lucía Calzada Algrávez,\* Hirám Jaramillo Ramírez,\*\* Germán Delgadillo Márquez,\*\*\*  
Dulce María Macías Díaz\*\*\*\*

### RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta las vías respiratorias superiores, inferiores y los glomérulos. Ésta y la poliangitis microscópica son enfermedades vasculares asociadas con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara, de causa aún no definida, con incidencia de 0.4 casos por cada 100,000 habitantes. Se reporta el caso de una paciente femenina de 15 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia pero con reporte de C3 y C4 normales, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40. La revisión bibliográfica pone al día los conocimientos acerca de esta enfermedad que permitan al clínico tenerla en mente para diagnosticarla con oportunidad.

**Palabras clave:** vasculitis granulomatosa necrotizante, glomérulos, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), granulomatosis de Wegener.

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a necrotizing granulomatous vasculitis that affects the upper respiratory tract, lower and glomeruli. This and microscopic polyangiitis are vascular diseases associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Wegener's granulomatosis is a rare disease, cause not yet defined, with an incidence of 0.4 cases per 100,000 inhabitants. We report the case of a female patient of 15 years old, no medical history of importance but with C3 and C4 report normal, positive ANA and positive c-ANCA 1:40. The literature review updates the knowledge about this disease that allow the clinician to diagnose keep it in mind to try.

**Key words:** necrotizing granulomatous vasculitis, glomeruli, neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), Wegeners granulomatosis.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años de edad, sin antecedentes de importancia, previamente sana, que fue llevada al servicio de Urgencias del Hospital General de Mexicali debido a: astenia, adinamia yafe-

bril de tres meses de evolución. Durante la exploración física se la encontró con signos vitales normales, palidez de tegumentos, sin edema de miembros inferiores y sin ninguna otra alteración. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina: 6.0; hematocrito: 24.0; hiperozoemia (BUN 125 mg/dL, urea 267.5 mg/dL, creatinina sérica 9.5 mg/dL), VIH, hepatitis B y C negativo. Se hemotransfundió en dos ocasiones, sin complicaciones. El ultrasonido renal bilateral se reportó normal. Se ingresó al servicio de Medicina interna-Nefrología para su estudio. Durante su estancia tuvo hipertensión arterial y edema de miembros pélvicos. Los estudios paraclinicos reportaron: examen general de orina normal, glucosa 50, albúmina 30, hemoglobina 30, leucocitos 3-6 x campo, cristales abundantes de urato amorfo. Sedimento urinario con acantocitos en 100%. La TAC de cerebro y senos paranasales se reportó normal. La biopsia renal percutánea con inmunofluorescencia resultó negativa a: IgA, IgG, IgM, C1q, C3c, fibrinógeno, kappa y lambda. Primero se pensó en el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa

\* Residente del segundo año de Medicina Integrada.

\*\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Nefrología.

Hospital General de Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California.

\*\*\*\* Nefropatóloga, Aguascalientes, Ags.

Correspondencia: Dra. Joanna Lucía Calzada Algrávez. Calle del Hospital s/n. Mexicali 21000, BC. Correo electrónico: joanna\_calzada@hotmail.com

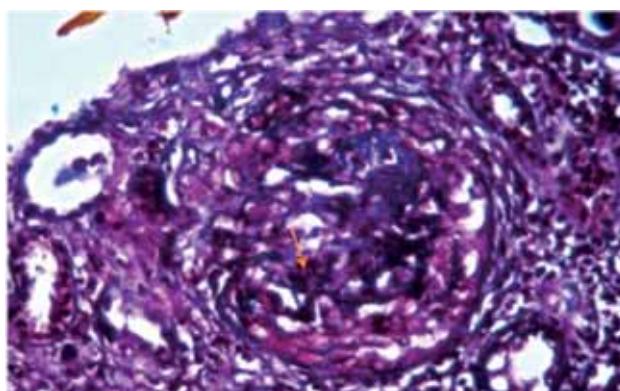
Recibido: 2 de mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Calzada-Algrávez JL, Jaramillo-Ramírez H, Delgadillo-Márquez G, Macías-Díaz DM. Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5): 504-507

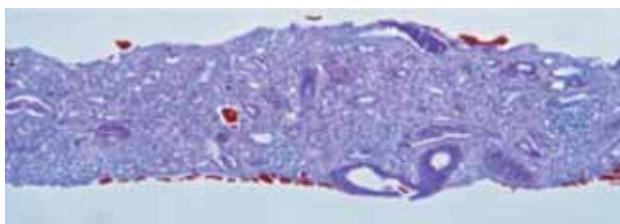
extracapilar y necrotizante *pauci-immune*, nefritis tubulointersticial aguda, fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas. (Figuras 1 y 2) Con el reporte de C3 y C4 normales, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40 se estableció el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. Durante la estancia intrahospitalaria sufrió hemorragia pulmonar por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos. Se inició tratamiento de fase activa con 1g de metilprednisolona por vía intravenosa cada 24 horas y con 750 mg de ciclofosfamida por la misma vía en dosis única. La paciente evolucionó mal y falleció días después.

#### Revisión bibliográfica

La granulomatosis de Wegener se describió por primera vez en 1936 por el patólogo alemán Friedrich Wegener<sup>1</sup> cuando realizaba una autopsia en un hombre de 38 años de edad en quien advirtió deformidad nasal, inflamación del oído medio, la laringe, la faringe y la tráquea. En la histolo-



**Figura 1.** Se observa con tinción de tricrómico de Massón, un glomérulo con retracción del ovillo glomerular y necrosis (flecha), por fuera de éste hay proliferación global de células epiteliales parietales. El infiltrado inflamatorio es tan prominente alrededor de la cápsula que invade y destruye la cápsula renal focalmente.



**Figura 2.** Se observa con tinción de PAS, fragmento de corteza renal con distorsión de la arquitectura a expensas de infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos y linfocitos que a su vez invade y destruye al epitelio tubular.

gía había granulomatosis necrotizante y glomerulonefritis necrotizante en ambos riñones.<sup>2</sup> Hoy día, la granulomatosis de Wegener se considera una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta las vías respiratorias superiores, inferiores y los glomérulos.<sup>3</sup>

La granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica son enfermedades vasculares asociadas con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).<sup>4</sup> Estos anticuerpos tienen una prevalencia en la población global de 2.8-5%, lo que permite su utilidad para el diagnóstico de las vasculitis, por su baja frecuencia en la población sana.<sup>5, 6</sup>

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara, de causa aún no definida, con incidencia de 0.4 casos por cada 100,000 habitantes. Es más frecuente en hombres de raza caucásica, mayores de 40 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.<sup>7</sup> En México, la prevalencia no difiere mucho de lo publicado en otros países, y afecta por igual a hombres y a mujeres con edad promedio de  $47.6 \pm 13.8$  años.<sup>8</sup>

#### Fisiopatología

Existe un fenómeno inmunológico asociado, posterior a que los neutrófilos se exponen a citocinas (interleucina 8 y factor de necrosis tumoral). En la superficie de los neutrófilos suelen expresarse la proteinasa de serina y la mieloperoxidasa, que son blanco de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión, como ELAM-1 (molécula de adhesión endotelio-leucocito). Los neutrófilos expresan moléculas de adhesión LFA-1 (antígeno de función leucocitaria). Las citocinas inducen la translocación de PR3 (proteinasa de serina 3) del citoplasma hacia la superficie de los neutrófilos. Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo específicos para proteinasa 3 y mieloperoxidasa se asocian con vasculitis necrosantes, especialmente granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y glomerulonefritis en semiluna idiopática. La patogénesis de la vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo no ha sido bien definida, pero se ha observado que la activación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo genera enzimas lisosomales y radicales de oxígeno, que posteriormente liberan enzimas capaces de dañar los vasos sanguíneos.<sup>9,10</sup>

Los c-ANCA (citoplasmático) tienen alta especificidad (99%) para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

Los p-ANCA (perinuclear) se asocian con poliangeitis microscópica pero también se les encuentra en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o vasculitis inducida por fármacos.

El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se basa en las manifestaciones clínicas, biopsia de los órganos afectados y c-ANCA positivas. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó en 1990 los criterios diagnósticos para granulomatosis de Wegener:<sup>11</sup>

1. Inflamación oral o nasal: úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta.
2. Radiografía de tórax anormal con nódulos, infiltrados difusos o cavitaciones.
3. Sedimento urinario con microhematuria (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros hemáticos.
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia con cambios histológicos e inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular.

La coexistencia de dos de cuatro criterios hace el diagnóstico de granulomatosis de Wegener con sensibilidad de 88.2% y especificidad de 92%. Sin embargo, no se consideraba a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo como criterio diagnóstico.

En 1994 el *Chapel Hill Consensus Conference* dictó los criterios para definir vasculitis, uniéndose estos criterios con los del ACR y se analizaron durante septiembre 2004 a enero de 2006 en la *European Medicines Agency*. Se estableció un nuevo algoritmo para clasificación de vasculitis con base en las manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos y marcadores bioquímicos.<sup>12</sup> En ese algoritmo se requiere que el paciente tenga 16 años o más al establecimiento del diagnóstico y que cumpla con los siguientes tres criterios:

- A. Síntomas y signos característicos de vasculitis asociados con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
- B. Al menos uno de los siguientes:
  - a. Prueba histopatológica de vasculitis o formación de un granuloma según los criterios de la ACM.
  - b. Serología positiva de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo por inmunofluorescencia indirecta o por ELISA si no se cuenta con el recurso o si el diagnóstico se estableció antes de 1995.

- c. Estudios específicos altamente sugerentes de granuloma o vasculitis.
- d. Eosinofilia ( $>10\%$  o  $>1.5 \times 10^9/L$ )
- e. Sin otra enfermedad que justifique los signos y síntomas.

Los marcadores subrogados en la granulomatosis de Wegener se refieren a los síntomas sugerentes de enfermedad granulomatosa que afectan las vías respiratorias superiores e inferiores, excluyendo otras causas. Sólo uno de los marcadores apoya el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

A. Vías respiratorias inferiores:

- a. Evidencia por radiografía de tórax de infiltrado pulmonar, nódulos o cavitaciones durante más de un mes.

b. Estenosis bronquial.

B. Vías respiratorias superiores:

- a. Descarga nasal durante más de un mes o úlceras nasales.
- b. Sinusitis crónica, otitis media o mastoiditis durante más de tres meses.
- c. Inflamación (pseudotumor) o masa retro-orbital.
- d. Estenosis subglótica.
- e. Deformidad de la nariz o enfermedad destructiva sinonasal.

De los marcadores subrogados para vasculitis renal (glomerulonefritis) tienen que coexistir los dos siguientes:

- A. Hematuria asociada con cilindros hemáticos o más de 10% de eritrocitos dismórficos.
- B. Hematuria 2+ y proteinuria 2+ en urianálisis.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas; las de afectación de la vía respiratoria superior son más frecuentes, incluso en 90% de los casos, inclusive sin afección renal, como manifestación inicial. En los riñones se manifiesta como glomerulonefritis *pauci* inmunitaria en más de 75% de los casos, con insuficiencia renal grave en 11-17%, que es de mal pronóstico, sobre todo cuando se manifiesta como glomerulonefritis rápidamente progresiva. La glomerulonefritis es focal y segmentaria con cilindros granulares en 55% y eritrocitarios en 14%, así como proteinuria mayor a 1 gramo al día hasta en 60%.<sup>13</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis c-ANCA positivas se divide en dos fases: inducción a la remisión y de mantenimiento.

En la fase activa pone en peligro la función vital orgánica; en estos casos es útil la ciclofosfamida intravenosa para inducir remisión. Después se sugiere cambiar a otro agente menos tóxico para mantener esta remisión. La ciclofosfamida tiene varios efectos secundarios: supresión medular, coinfecciones, cistitis, infertilidad, mielodisplasia y cáncer de vejiga de células transicionales.<sup>4</sup>

El patrón de referencia para granulomatosis de Wegener severa es enfermedad renal con concentraciones de creatinina mayores de 5.6 mg/dL o insuficiencia inminente de otro órgano vital junto con síntomas constitucionales. La opción terapéutica es: ciclofosfamida por vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día. La ciclofosfamida intravenosa tiene menores efectos tóxicos. La combinación de ciclofosfamida, glucocorticoide y plasmaféresis permite mejor recuperación renal en comparación con el esquema sin plasmaféresis. La plasmaféresis tiene mayor utilidad en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar.<sup>13</sup> La plasmaféresis está indicada para disminuir los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) circulantes y disminuir su contribución a la vasculitis renal. Sin embargo, los estudios publicados acerca de su utilidad en pacientes con hemorragia pulmonar asociada o inclusive en pacientes menores de 18 años, son limitados.<sup>14</sup>

En cuanto a la terapia de mantenimiento se ha recomendado la prescripción de: azatioprina, metotrexato o leflunomida porque son medicamentos con menor toxicidad que la ciclofosfamida y no han registrado recaídas mayores que ésta última. Otros tratamientos propuestos son: los biológicos, como etanercept e infliximab, que no son útiles para la remisión de la enfermedad y además originan más efectos adversos. También se ha estudiado el mofetil micofenolato que ha demostrado seguridad a dosis de 1-2 gramos al día pero no es más efectivo que la azatioprina en lo referente a las recaídas.<sup>15</sup>

## CONCLUSIONES

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis asociada con anticuerpos c-ANCA; su diagnóstico se establece con base en las manifestaciones clínicas, radiológicas, histopatológicas y los marcadores bioquímicos. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. En la actualidad se cuenta con varias

terapias efectivas: ciclofosfamida oral o intravenosa, glucocorticoides y otros inmunosupresores. El pronóstico es reservado y depende de la manifestación y tiempo de diagnóstico. La enfermedad renal es rápidamente progresiva y se asocia con hemorragia pulmonar, que es la de peor pronóstico a corto plazo.

## REFERENCIAS

1. Wegener F. Wegener's granulomatosis. Thoughts and observations of a pathologist. European Arch Otorhinolaryngology 1990; 247:133-142.
2. Young P, Finn B. ¿Se debería seguir llamando enfermedad de Wegener? Medicine 2009;69:291-292.
3. Mender M, Díaz A. Granulomatosis de Wegener. Tratamiento. Revista de posgrado de la VI cátedra de medicina 2005;44:21-23.
4. Langford, Carol. Treatment of ANCA-associated vasculitis. NEJM. 2003; 349:1-4.
5. Brizón, María. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) Prevalencia en población sana de Santa Fé. Revista FABICIB. 2001; 5:155-157
6. Michel, Papo. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en la enfermedad inflamatoria del intestino. Casos-Controles. Med Clin (Barc). 1998;110:11-15.
7. Salazar, Kenneth. Granulomatosis de Wegener y vasculitis asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. LXV 2008; 583: 175-177.
8. Iglesias-Gamarra, Antonio; Coral, Paola, et al. Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. Revista colombiana de Reumatología. 2007;14:261-286.
9. Bonaci-Nikolic, Branka, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. Arthritis Research & Therapy. 2005; 7: 1072-1081
10. Jennette, Charles et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. Current opinion in nephrology and hypertension. 2011; 20:263-270.
11. Leavitt RY, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;8:1101-1107
12. Watts, Richard; Lane Suzanne, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 222-227.
13. Vera-Lastra, Olga. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. Gac Méd Méx. (2009) 146:121-129.
14. Jayne, David; Gaskin, Gill. Randomized trial of plasma exchange or high dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180-2188.
15. Hiemstra, Thomas, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. JAMA. 2010; 304:2381-2388.