



Granulomatosis de Wegener

Dra. Ninotchka Alvarado Pazos,* Dra. María de Jesús Ambriz Moreno*

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener fue descrita por primera vez en 1930 y desde entonces ha sido reconocida como un tipo distinto de vasculitis sistémica. Es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por el complejo clinicopatológico de vasculitis granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis, y vasculitis de pequeños vasos en grado variable. La GW afecta a ambos sexos por igual, ocurre en pacientes de todas las edades y es más común verla en pacientes de raza blanca. Recientemente se ha reportado que la detección de ANCA es tanto sensible como específica para el diagnóstico de GW. El tratamiento con corticoesteroides en combinación con ciclofosfamida es muy efectivo para la GW.

Palabras clave: Wegener granulomatosis, anca.

ABSTRACT

Wegener's Granulomatosis (WG) was first described in the 1930's and since that time, the disorder has been recognized as a distinct type of systemic vasculitis. It is a disease of unknown etiology that is characterized by the clinicopathologic complex of necrotizing granulomatous vasculitis of the upper and lower respiratory tract, glomerulonephritis, and variable degrees of small vessel vasculitis. The NIH experience suggests that WG affects both sexes equally, occurs in patients of all ages, and is more commonly seen in white patients. Recently, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) have been reported to be both sensitive and specific for Wegener's Granulomatosis. Corticosteroids in combination with cyclophosphamide are extremely effective therapy for Wegener's Granulomatosis.

Key words: Wegener granulomatosis, anca.

HISTORIA

1931: Heinz Klinger, estudiante alemán de medicina, describió el primer caso reportado de vasculitis sistémica.

1936-1939: Dr. Friedrich Wegener, patólogo, reportó información detallada de tres pacientes muy similares al paciente reportado por Klinger.

1939: Wegener: "Rhinogenic granulomatosis with special involvement of the arterial system and kidneys"... Granulomatosis de Wegener.

1950: descripción en la literatura americana por Godman y Churg.

1973: Fauci y Wolf (NIH): reportaron casos tratados con glucocorticoides y ciclofosfamida.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta ambos sexos por igual.

Ocurre en pacientes de todas las edades (edad media: cuarta década, 9-48 años).

* Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Departamento de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría



Prevalencia: 3.0 por 100,000 personas^{1,2}

PATOGÉNESIS

La causa es desconocida.

Predisposición genética: Genes localizados en el cromosoma 6, HLA-DR1, DQ1, HLA-DQw7, HLA-B8 y DR2.¹

Agentes infecciosos: citomegalovirus, herpes simple³

1985: asociación entre c-ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) y GW principalmente anti-PR3 (anti-protein serasa-3), éstos son altamente específicos para granulomatosis de Wegener (GW) (97%) principalmente en la forma activa generalizada de la enfermedad.⁴

Durante la activación de los PMN y monocitos existe una translocación de PR-3 del compartimiento intracelular a la superficie celular en donde es accesible para los anticuerpos circulantes. Además ANCA incrementa la activación de neutrófilos, la degranulación y el estallido respiratorio, y la adherencia y el daño de las células endoteliales.^{4,7}

PRESENTACIÓN GENERAL Y SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Afección de tracto respiratorio inferior y superior y riñones.

Formas leves no-afección de riñones.

El curso de la enfermedad es indolente o rápidamente progresivo.

Síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso.

Anomalías de laboratorio inespecíficas: leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, velocidad de eritrosedimentación elevada.⁸⁻¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: ÓRGANO-ESPECÍFICAS

Vías aéreas superiores:

Es la presentación más común de GW.

Ocurre en el 70% de los pacientes al inicio de la enfermedad.

Afección de oídos, nariz y garganta.

Úlceras orales dolorosas (estomatitis ulcerativa), gingivitis hiperplásica, agrandamiento de parótidas o glándulas submandibulares.

25% de pacientes con manifestaciones otológicas iniciales, la más común es otitis media serosa la cual se puede complicar con infección supurativa, las manifestaciones externas incluyen: condritis del lóbulo de la oreja y atrofia, otitis externa y granulomas de la membrana timpánica, también puede haber sordera sensorial y raramente vértigo.

Un tercio de los pacientes presentan enfermedad nasal como presentación inicial de la enfermedad, los síntomas incluyen: descarga mucosa con obstrucción nasal, úlceras nasales y perforaciones septales, descarga serosanguinolenta o epistaxis, y deformidad nasal.⁸

En la mitad de los pacientes existe sinusitis en la presentación inicial de la enfermedad y en el 85% se presenta en el curso de la enfermedad.

La tomografía simple de senos es más útil que las radiografías simples.

Pueden existir infecciones habitualmente por *Staphylococcus aureus*, pueden existir también *H. influenzae*, *Streptococo pneumoniae*.

En pacientes con erosión de la mucosa y cambios destructivos, deben de considerarse organismos anaeróbicos (*Streptococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, y *Corynebacterias*), organismos gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*), y hongos (*Actinomyces*, *Nocardia*, *Mucor*, *Aspergillus*, *Candida*).

Le enfermedad laringotraqueal puede ser asintomática, pero la presentación clínica va de ronquera no significativa a estridor y obstrucción importante de la vía aérea. La lesión más característica es estenosis subglótica la cual ocurre en el 16% de los pacientes, en pacientes pediátricos y adolescentes esta manifestación afecta hasta el 48% de los pacientes. La laringoscopia directa revela la mucosa eritematosa y friable. Únicamente 20% las lesiones disminuyen con la terapia inmunosupresora, el 80% son irreversibles debido a fibrosis crónica.^{1,8}

Manifestaciones pulmonares

La afección pulmonar es uno de los hallazgos cardinales de GW. Las manifestaciones pulmonares ocurren en 45% de los pacientes al momento de su presentación y en 87% durante el curso de la enfermedad. Los síntomas más comunes incluyen tos, hemoptisis y pleuritis. Los hallazgos radiológicos más comunes incluyen: infiltrados pulmonares y nódulos, los cuales son usualmente múltiples, bilaterales y siempre cavitados, pueden ir de milímetros a centímetros y tener bordes circunscritos o difusos. Las manifestaciones menos comunes incluyen: efusiones pleurales, hemorragia pulmonar difusa y nódulos linfáticos hiliares o mediastinales.

En pacientes que se presentan con síntomas pulmonares es imperativo excluir la presencia de infección. La broncoscopia es necesaria para excluir satisfactoriamente la presencia de infección o establecer el diagnóstico microbiológico mediante cultivos y tinciones adecuadas. Las infecciones pulmonares en pacientes con GW pueden ser debidas a una variedad de agentes bacterianos (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *St. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, etc.), parásitos (*Pneumocystis carinii*), y micobacterias.



Los tests de función pulmonar pueden revelar defectos obstructivos en más del 55% de los pacientes.^{1,8,11}

Manifestaciones renales

La presencia o ausencia de enfermedad renal define los subgrupos de GW generalizada o limitada, respectivamente.

La presencia de lesión renal demostrada por hallazgos patológicos en biopsias ocurre en aproximadamente 11-18% de pacientes al inicio de la enfermedad y 77-85% durante el curso de la enfermedad.

Una vez presente, la enfermedad renal puede progresar de glomerulonefritis leve asintomática a glomerulonefritis fulminante en días a semanas resultando finalmente en fallo renal.

El sedimento urinario es una herramienta diagnóstica, la presencia de cilindros de glóbulos rojos alcanza un valor predictivo del 100% para glomerulonefritis.^{1,8,12}

Manifestaciones oculares

Klinger en su reporte original incluyó manifestaciones oculares, su paciente presentó proptosis bilateral y disminución de la agudeza visual.

Las lesiones oculares ocurren del 28-58% de los pacientes con GW.

Cualquier compartimiento del ojo puede estar afectado: keratitis, conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, obstrucción del conducto nasolagrimal, uveítis, pseudotumor retroorbital con proptosis, oclusión de los vasos de la retina y neuritis óptica. Muchos de los síntomas oculares son inespecíficos pero proptosis es un hallazgo de ayuda diagnóstica y un signo de pobre pronóstico para la visión. Dolor y diplopía son los síntomas de pseudotumor retroorbital en GW. El diagnóstico diferencial de pseudotumor orbital incluye: infecciones (micobacterianas, fúngicas o parasitarias), enfermedades inflamatorias (sarcoidosis), y una variedad de tumores benignos y malignos.

Es importante una evaluación oftalmológica completa como parte de la evaluación diagnóstica. En pacientes con proptosis la CT o MRI de las órbitas y senos provee información anatómica útil.

La afección ocular puede también ocurrir como complicación de la terapia. Cataratas por glucocorticoides ocurren en 21% de pacientes. La combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida ha sido asociada a infecciones oculares por gérmenes oportunistas incluyendo retinitis por citomegalovirus y herpes zoster.^{1,8,10}

Manifestaciones cutáneas

Éstas han sido reportadas en 40-50% de pacientes con GW y pueden ser parte de la presentación inicial en 13-25% de pacientes.

Las lesiones cutáneas incluyen: úlceras, púrpura palpable, nódulos subcutáneos, pápulas y vesículas. Se reportan muy raramente pioderma gangrenoso y fenómeno de Raynaud.

La presencia de lesiones cutáneas activas es un marcador para enfermedad sistémica activa.

Las manifestaciones cutáneas generalmente responden rápido al tratamiento de la enfermedad sistémica.

La aparición de nuevas lesiones en piel puede representar enfermedad sistémica activa, sin embargo deben de considerarse dentro del diagnóstico diferencial infecciones y erupciones por drogas.^{1,8,13}

Manifestaciones musculoesqueléticas

Éstas ocurren en 30-50% de los pacientes en el momento de la presentación de la enfermedad y en 60-70% durante el curso de la enfermedad.

Puede haber artralgiyas y mialgiyas, enfermedad monoarticular, oligoartritis migratoria, poliartitis simétrica o asimétrica.

Puede existir un test positivo para factor reumatoide en 50-60% de pacientes.

La artritis de GW generalmente es no erosiva y no deformante.^{1,8}

Manifestaciones neurológicas

La afección neurológica es infrecuente al momento de la presentación de la enfermedad pero puede desarrollarse durante el curso de la enfermedad en hasta el 50% de los pacientes.

El síntoma neurológico más común es neuropatía periférica. La mononeuritis múltiple es el patrón clínico más frecuente. Los nervios peroneal, tibial, lunar y mediano son los más frecuentemente afectados.

La electromiografía y conducción nerviosa pueden ser útiles en demostrar la extensión y distribución de la afección y para identificar sobreposición de mononeuropatía múltiple que podría no ser evidente al examen clínico. Las biopsias de los nervios afectados pueden revelar la presencia de vasculitis.

Los nervios craneales más frecuentemente afectados son II, VI y VII.

Eventos cerebrovasculares afectan al 4% de pacientes y pueden incluir infartos cerebrales, hematomas subdurales y hemorragia subaracnoidea.

Otras presentaciones inusuales incluyen: arteritis temporal, síndrome de Horner, diabetes insípida central y paraparesis espástica.

En los pacientes con estas manifestaciones deben de realizarse CT o MRI cerebrales para documentar la presencia de infartos, hemorragias, masas, engrosamiento meníngeo difuso o lesiones periventriculares.



Algunas veces puede ser necesaria la punción lumbar para descartar neuroinfección y hemorragia subaracnoidea.

La angiografía cerebral es de poca ayuda diagnóstica ya que los vasos más afectados son de pequeño calibre.^{1,8,14,15}

Manifestaciones gastrointestinales

Wegener describió afección intestinal importante con ulceraciones hemorrágicas inflamatorias en dos de los tres pacientes reportados.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal, diarrea y hemorragia y generalmente relacionados a la presencia de ulceraciones en el intestino delgado y grueso (enterocolitis).

Otras presentaciones inusuales incluyen: colecistitis, ascitis inexplicable, úlceras perianales, pancreatitis aguda recurrente y masas pancreáticas con obstrucción extrahepática.

Puede ocurrir elevación de enzimas hepáticas.

Por autopsia se ha demostrado la afección esplénica en el 78-100% de los pacientes, se ha encontrado necrosis, vasculitis y formación de granulomas.

Las radiografías simples de abdomen pueden detectar la presencia de aire libre, el cual indica perforación. La arteriografía puede no ser útil por la afección de pequeños vasos. Los estudios endoscópicos pueden documentar la presencia de ulceraciones. Las muestras tomadas por biopsia endoscópica usualmente demuestran cambios inflamatorios inespecíficos y ocasionalmente revelan vasculitis necrotizante granulomatosa.^{1,8}

Manifestaciones genitourinarias

Son manifestaciones inusuales: prostatitis granulomatosa o necrotizante, uretritis necrotizante, orquitis, epididimitis y necrosis peniana.

El test diagnóstico más importante es el examen microscópico urinario. La presencia de hematuria en ausencia de cristales de glóbulos rojos amerita una pronta evaluación del tracto genitourinario inferior. La cistoscopia es el método de elección dado que permite una visualización directa de las estructuras anormales, la realización de biopsias diagnósticas.^{1,8,9}

Manifestaciones cardiacas

La frecuencia de afección cardíaca varía de 6-12% de pacientes en algunas series clínicas y pueden alcanzar hasta el 30% en reportes de autopsias.

La pericarditis es la manifestación más frecuentemente reportada, sin embargo se pueden presentar derrames pericárdicos asintomáticos o dolor torácico asociado con fricción pericárdica al examen físico.

En pacientes con angina o infartos miocárdicos, el diagnóstico diferencial debe incluir vasculitis coronaria.

Pueden existir trastornos del ritmo relacionados a vasculitis que afecta los nódulos senoauriculoventriculares, tejido granulomatoso dentro del sistema de conducción, vasculitis coronaria con isquemia miocárdica o cardiomiopatía congestiva dilatada asociada.^{1,8,9}

GRANULOMATOSIS DE WEGENER EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES

Esta enfermedad es menos común en estos pacientes que en adultos.

Algunos aspectos difieren de la presentación en adultos: la estenosis subglótica es cinco veces más común en el grupo pediátrico. Las deformidades nasales se presentan dos veces más en esta población, se especula que sea debido al crecimiento del cartílago el cual puede ser más susceptible al daño inflamatorio.¹

PATOLOGÍA

Las lesiones inflamatorias típicas incluyen: necrosis, cambios granulomatosos y vasculitis.

La afección renal es caracterizada por la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria. Se pueden observar necrosis fibrinoide y cambios proliferativos de grado variable.¹

DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (CUADRO I)

Biometría hemática: leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, eosinofilia > 30% en la presentación inicial y elevación de VSG (Velocidad de sedimentación globular).^{1,8,16}

Sedimento urinario: la presencia de cristales de glóbulos rojos tiene un 100% de valor predictivo para GW.^{1,8}

c-ANCA y anti-PR3: la sensibilidad de c-ANCA para GW generalizada activa es 96% pero disminuye a menos del 65% en enfermedad inactiva o en fase inicial, la especificidad es del 98%.² La persistencia de la positividad de ANCA está fuertemente asociada a recaídas. Sin embargo, un incremento en los títulos de ANCA tienen pobre valor para la predicción temprana de una recaída subsecuente y no debe ser usado como único parámetro para el tratamiento.⁵

CT y MRI para evaluación de senos paranasales, SNC y lesiones oculares.

Expresión de MHC II (Major Histocompatibility Complex class II) en PMNs: puede ser un marcador diagnóstico para actividad de la enfermedad.¹⁷⁻¹⁸

Niveles circulantes elevados de: sIL-2r (Receptor de interleucina-2 soluble), sCD4, sCD8 y VWF: Ag, los cuales indican activación de células T y células endoteliales.¹⁸



Cuadro I. Criterios y definiciones usadas para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener

(1990, Academia Americana de Reumatología)	
Criterio	Definición
1. Inflamación oral o nasal	Desarrollo de úlceras orales dolorosas y descarga nasal purulenta o sanguinolenta.
2. Hemoptisis*	Hemoptisis durante la enfermedad.
3. Radiografía de tórax anormal	Radiografía torácica mostrando la presencia de nódulos, infiltrados intersticiales o cavitaciones.
4. Sedimento urinario	Microhematuria (> 5 células rojas por campo) o cristales de glóbulos rojos en sedimento urinario.
5. Inflamación granulomatosa en biopsia	Cambios histológicos mostrando inflamación granulomatosa en la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular.

*Usado como un auxiliar si los datos de las biopsias no están disponibles.^{5,8}

Factor reumatoideo: títulos bajos en el 60% de pacientes.

ANA (Anticuerpos antinucleares) y crioglobulinas: usualmente negativos.¹⁹

TRATAMIENTO

Para el manejo adecuado de GW, debe de establecerse el diagnóstico sin retraso, reconocer la variabilidad del curso clínico y severidad y un monitoreo adecuado de la enfermedad.

La decisión terapéutica se basa en la actividad de la enfermedad.

Glucocorticoides

Son comúnmente usados en combinación con agentes citotóxicos.

Inicio altas dosis hasta que la actividad de la enfermedad sea abatida.

Bolos de metilprednisolona al inicio de la terapia (1 g diariamente por tres días).²⁰

Ciclofosfamida

Combinación de ciclofosfamida oral y glucocorticoides es la terapéutica estándar para GW.

Dosis: 3-5 mg/kg/día durante tres a cuatro días y posteriormente ser reducido a dosis convencionales.

El tratamiento es durante un año después de que el paciente alcanza la remisión completa.^{1,20}

Metotrexato

El uso de ciclofosfamida y glucocorticoides para inducción de la remisión y metotrexato para el mantenimiento de la remisión ha resultado efectivo, el tiempo medio de

remisión es tres meses y el tiempo medio para la discontinuación de glucocorticoides es de ocho meses.²⁰

Trimetoprim sulfametoxazol

Ha sido efectiva en combinación con agentes citotóxicos y glucocorticoides.²⁰

Inmunoglobulina intravenosa

400 mg/kg/día durante cinco días.

Se han utilizado altas dosis (2 g/kg) durante cinco días, y se ha demostrado una reducción de los anticuerpos circulantes. (1-6 cursos).^{7,21}

OTROS TRATAMIENTOS

Terapia con citocinas: receptor soluble de TNF (Tumor Necrosis Factor), receptor soluble de IL-1, y antagonista de receptor de IL-1.¹³

Intervenciones quirúrgicas: principalmente en estenosis subglótica, puede ser necesario traqueostomía, o dilatación manual, y laringotraqueoplastia. Puede necesitarse timpanostomías y tubos de drenajes para otitis media crónica, irrigación y drenaje para senos con infecciones recurrentes y cirugía ocular para pseudotumor orbital u obstrucción nasolagrimal.¹

Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago recombinante: mejora el recuento de neutrófilos en neutropenia inducida por ciclofosfamida.²²

BIBLIOGRAFÍA

- Duna G, Galperin C, Hooffman G. Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1995; 21: 949-985.
- Jaffe I. Diagnostic Approach to Central and peripheral nervous system vasculitis. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 4 765-807.



3. Cohen TJW, Popa ER, Bos NA. The role superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 24-33.
4. Jaffe I. Wegener's Granulomatosis and ANCA syndromes. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 4, 887-891.
5. Kindt X, Reumaux D, Bridoux F, Tributou B. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999; 106: 527-33.
6. Wong S, Shah V, Dillon M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 246-250.
7. Mounthon L. Treatment of ANCA-positive systemic vasculitis with intravenous immunoglobins. *Rev Med Interne* 1999; 20 Suppl 4: 431s-435s.
8. Leavitt R, Fauci A, Bloch D, Michel B, Hunder G, Arend W, Calabrese L, Lie F, Lightfoot R, Masi A, Mills J, Stevens B, Wallace S, Zvaifler N. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33: 1101-1107.
9. Scully R, Mark E, McNeely W, Ebeling S. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1999; 340: 945-52.
10. Duffy M. Advances in diagnosis, treatment, and management of orbital and periocular Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 352-7.
11. Evans RH, Gelder CM, Smith AP, Freedman AR. Pneumocystis carinii pneumonia mimicking Wegener's granulomatosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1163-6.
12. Mejia-Hernández C, Alvarez-Mendoza A, De León Bojorje B. Takayasu's arteritis coexisting with Wegener's granulomatosis in a teenager with renal insufficiency: case report. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 385-8.
13. Csernok E, Trabnat A, Muller A, Wang GC, Moosig F, Paulsen J, Schnabel A, Gross WL. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 742-50.
14. Calabrese L. Therapy of Systemic Vasculitis. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 4, 973-989.
15. Said G. Vasculitic Neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 627-9.
16. Potter MB, Fincher RK, Finger DR. Eosinophilia in Wegener's granulomatosis. *Chest* 1999; 116: 1480-3.
17. Hansch GM, Radsak M, Wagner C, Reib B, Koch A. Expression of major histocompatibility class II antigens on polymorphonuclear neutrophils in patients with Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1811-8.
18. D'Cruz D, Direskeneli H, Khamashta M, Hughes GR. Lymphocyte activation markers and von Willebrand factor antigen in Wegener's granulomatosis: potential markers for disease activity. *J Rheumatol* 1999; 26: 103-9.
19. Csernok E, Muller A, Gross W. Immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 1999; 38: 759-65.
20. Langford CA, Talar-Williams C, Barronks, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to metotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-73.
21. Murphy JM, Gillard JH. Serologic and Clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 231-8.
22. Hellmich B, Schnabel A, Grossw J. Granulocyte colony-stimulating factor treatment for cyclophosphamide-induced severe neutropenia in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1752-6.