

Granulomatosis con poliangeítis: una perspectiva dermatológica. Reporte de un caso

Granulomatosis with Polyangiitis: A Case Report

Eloísa Ramírez Mojica,¹ Óscar Alfredo Blas Hernández² y Ehekatzin Arturo Carreño-Gayosso³

¹ Médico residente de primer año de Medicina Interna

² Médico residente de primer año de Medicina Interna

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología

Hospital Universitario de Puebla

RESUMEN

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar a distintos órganos o sistemas como consecuencia de la inflamación y el daño de los vasos sanguíneos.

Se informa sobre un paciente masculino de 44 años de edad, con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis con manifestaciones mucocutáneas, presenta úlceras orales y púrpura palpable en las extremidades inferiores. Ingresó al Servicio de Medicina Interna para su abordaje diagnóstico y terapéutico, la sintomatología articular era su manifestación inicial. Durante su internamiento se documentaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de patrón citoplasmático (C-ANCA) positivos y biopsia cutánea, se reportó vasculitis leucocitoclástica y neutrofílica. Debido a la gravedad del cuadro, el paciente recibió tratamiento con esteroides sistémicos y anticuerpo monoclonal.

PALABRAS CLAVE: vasculitis, granulomatosis, C-ANCA, púrpura palpable.

ABSTRACT

Systemic vasculitis are a heterogenous group of diseases affecting different organs and systems secondary to inflammation and injury of vessels.

We report a 44-year-old male patient, with diagnosis of granulomatosis with polyangiitis with mucocutaneous manifestations, presenting oral ulcers and palpable purpura on the lower extremities. He was admitted to Internal Medicine Service for diagnostic and therapeutic approach, with articular symptoms as his initial clinical manifestation. During his hospitalization, cytoplasmic pattern (C-ANCA) neutrophil antibodies were positive and cutaneous biopsy was made reporting leukocytoclastic and neutrophilic vasculitis. The patient received treatment with systemic steroids and monoclonal antibody due to the severity of the condition.

KEYWORDS: vasculitis, granulomatosis, C-ANCA, palpable purpura.

Introducción

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar a distintos órganos o sistemas como consecuencia de la inflamación y el daño de los vasos sanguíneos.¹ Esta condición puede ser idiopática o secundaria a infecciones, fármacos, enfermedades neoplásicas o enfermedades inflamatorias sistémicas.² De acuerdo con el calibre del vaso afectado, se pueden clasificar en vasculitis de pequeños vasos, medianos y grandes; también es posible clasificarlas según las manifestaciones sistémicas, los hallazgos en la inmunofluorescencia directa y por la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).^{2,3} La afección cutá-

nea varía dependiendo del tipo de vasculitis, con porcentajes que van de 5 a 50, según sea el caso.^{4,5} Lo más común es observar máculas o pápulas purpúricas (púrpura palpable), secundaria al involucramiento de vasos de pequeño calibre; también puede haber ampollas hemorrágicas, pústulas, placas urticarianas y nódulos.² Además, los nódulos se pueden asociar a livedo reticular, livedo racemosa, púrpura retiforme y úlceras, que sugieren daño a vasos de mediano calibre en el tejido celular subcutáneo.^{2,3}

Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente de 44 años de edad, con antecedente de tabaquismo crónico. Inició seis me-

CORRESPONDENCIA

Dra. Eloísa Ramírez Mojica ■ elo_rm18@hotmail.com ■ Teléfono: 22 2194 9460
25 Poniente núm. 1301, Colonia Volcanes, C.P. 72410, Puebla, Puebla

ses previos a la consulta con rinofaringitis de repetición, mialgias y artralgias de grandes articulaciones, tres meses después se agregó conjuntivitis en el ojo derecho, posteriormente cefalea, insomnio y artralgias de pequeñas articulaciones acompañadas de rigidez matutina. Durante su ingreso se encontró artritis de grandes articulaciones, se detectó escleritis necrotizante (figura 1a), úlceras en la mucosa oral (figura 1b) y nasal, púrpura palpable en las extremidades inferiores (figura 2a y b), hematuria microscópica, expectoración hemoptoica con una saturación de O_2 de 88% al aire ambiente. En la tomografía de tórax se encontraron consolidaciones pulmonares bilaterales (figura 3); la baciloscopia seriada y la PCR de esputo resultaron negativas a bacilos ácido alcohol resistentes; anticuerpos antinucleares por IFI positivos en dilución 1:100 patrón citoplásmico, c-ANCA positivo, p-ANCA negativos y niveles de complemento normales (C3 1.35 g/L. C4 0.193 g/L); en la biopsia de las lesiones purpúricas se evidenció una vasculitis leucocitoclástica (figura 4). Por todo lo anterior se llegó al diagnóstico de granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener), con vasculitis leucocitoclástica como manifestación cutánea; se inició tratamiento con rituximab y bolos de metilpred-

nisolona, el paciente tuvo una respuesta adecuada al tratamiento establecido, se le egresó y continuó su seguimiento para administración semanal de nuevos bolos de rituximab.

Discusión

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar a distintos órganos o sistemas como consecuencia de la inflamación y el daño de los vasos sanguíneos.¹ En años recientes algunos dermatólogos han propuesto diferentes clasificaciones de vasculitis cutáneas y sistémicas, sin embargo, estas propuestas no han tenido mucha aceptación.² Por otro lado, en el Consenso de Chapel Hill tanto de 1994 como de 2012



Figura 1. A) Escleritis necrotizante, B) úlceras en la mucosa oral.



Figura 2. Púrpura palpable.



Figura 3. Consolidaciones pulmonares bilaterales.

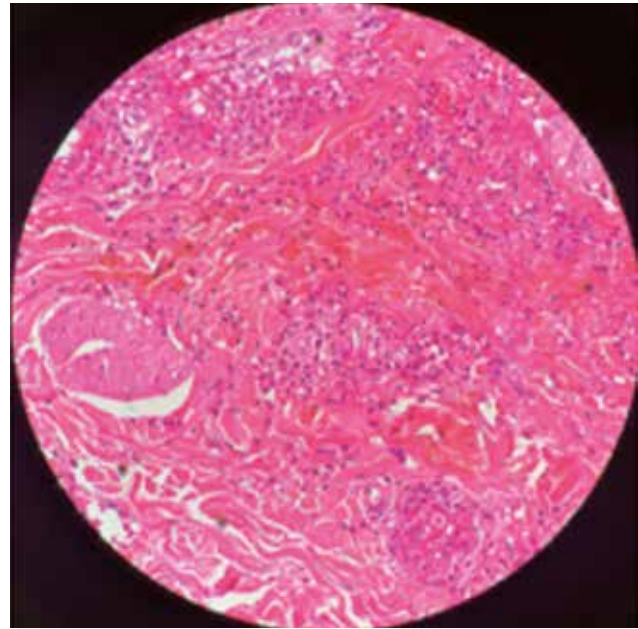


Figura 4. Vasculitis leucocitoclástica.

no participó ningún dermatólogo.² Dependiendo del tipo, la mayoría de las vasculitis se presentan con manifestaciones cutáneas con porcentajes variables de afectación.^{2,3}

La granulomatosis con poliangeitis, antes conocida como granulomatosis de Wegener, es la más común de las vasculitis pulmonares.⁶ Es una enfermedad inflamatoria sistémica que primariamente involucra el aparato respiratorio y los riñones.⁷ Se caracteriza por una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, así como la presencia de ANCA en suero.⁷ Se presenta con un amplio espectro de manifestaciones, lo que significa un reto clínico que a menudo lleva a un retraso en su diagnóstico y, en consecuencia, a un tratamiento adecuado tardío, lo que aumenta su morbilidad y mortalidad.⁷

La incidencia anual puede variar de 2.4 hasta 21 casos por millón, dependiendo de la población que se estudie, Suecia tiene la incidencia más alta reportada: 160 por millón.^{6,7} Puede afectar a todos los grupos etarios, pero presenta un pico de incidencia entre la cuarta y sexta décadas de la vida.^{6,7} Afecta más a los caucásicos del norte de Europa y no hay predominio de sexo.^{6,7}

Es un trastorno complejo mediado por el sistema inmunitario de etiología multifactorial, en un individuo genéticamente predisuesto, donde un evento inflamatorio iniciador y una respuesta inmunitaria altamente específica dan como resultado una lesión tisular.^{7,8} Parte de esta respuesta está dirigida contra epítopes previamente protegidos de proteínas granulares de neutrófilos, lo que

lleva a la producción de autoanticuerpos conocidos como ANCA.^{7,8}

Puede haber síntomas prodrómicos en 30 a 80% de los pacientes, como fatiga, fiebre, pérdida de peso o artralgias y es posible que dure semanas o meses sin evidencia de compromiso específico de algún órgano.^{5,7} Puede aparecer y evolucionar lentamente durante meses o de manera explosiva en unos días.^{5,7} Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes presentan afección del tracto respiratorio superior e inferior con involucro renal, no siempre son los únicos hallazgos y puede haber un amplio espectro de manifestaciones.⁷ Más del 85% presentan involucramiento del tracto respiratorio superior (sinusitis, obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis, úlceras nasales, deformidad en silla de montar, entre otros).^{6,7} El daño ocular se observa en 20 a 50% de los casos, que pueden resultar de una vasculitis primaria de los vasos retinianos o como extensión de un proceso granulomatoso de los senos paranasales; podemos observar conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, queratitis necrotizante, perforación corneal, uveítis posterior y neuritis óptica.⁶ Los pulmones se ven afectados en 55 a 90% de los pacientes, se manifiesta con tos, disnea, función pulmonar disminuida, broncoestenosis, hemoptisis o hemorragia alveolar difusa; en la tomografía podemos observar nódulos pulmonares (con o sin cavitaciones), consolidaciones u opacidades en vidrio esmerilado.⁶ La glomerulonefritis puede ocurrir en el transcurso de la enfermedad en 70 a 85% de los casos, pero insuficiencia renal sólo en 11 a 17% al momento del diagnóstico; en

el examen general de orina podemos encontrar hematuria microscópica, proteinuria o presencia de cilindros eritrocitarios.⁶ El involucramiento cutáneo puede estar presente en 14 a 50%, es posible que se manifieste como petequias, púrpura palpable granulomatosa con necrosis o de forma más común una vasculitis leucocitoclástica,⁶ o nódulos.^{6,7} En la biopsia de estas lesiones podemos encontrar una vasculitis.

El diagnóstico se basa en la combinación de manifestaciones clínicas, la evidencia de vasculitis necrotizante en los estudios histopatológicos y ANCA positivos.⁹ En 2011 la Asociación Americana de Reumatología propuso algunos criterios para su diagnóstico: 1) inflamación nasal u oral, como úlceras orales con o sin dolor, secreción nasal purulenta o sanguinolenta; 2) radiografía de tórax anormal, nódulos pulmonares, infiltrados fijos o cavitaciones pulmonares; 3) sedimento urinario anormal, presencia de hematuria microscópica con o sin cilindros eritrocitarios; 4) inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o área perivascular.⁹ La presencia de dos o más de estos cuatro criterios produjo una sensibilidad de 88% y una especificidad de 92%, aunque estos criterios no son específicos de esta patología.⁹ Se debe enfatizar que los ANCA positivos no son esenciales para su diagnóstico, ya que hasta el 10% de los casos son negativos a ANCA-c.⁹

La media de supervivencia sin tratamiento es de seis meses, sin embargo, el pronóstico de esta enfermedad ha aumentado en los últimos años debido a la mejoría en el diagnóstico y las estrategias terapéuticas. Tiene una mortalidad de entre 12.5 hasta 25.7%, y llega a aumentar hasta 35% después de cinco años de su diagnóstico. Las principales causas de mortalidad son vasculitis activa, enfermedad cardiovascular, neoplasias e infecciones bacterianas.⁷ Las recaídas son frecuentes: una cuarta parte recae antes de los dos años tras el diagnóstico y hasta la mitad dentro de los primeros cinco años.¹⁰

El tratamiento incluye una combinación de inmunosupresores en distintas dosis dependiendo de la severidad de la enfermedad, la evolución de los síntomas, la tolerancia del paciente y la respuesta al tratamiento.^{6,7} El tratamiento se divide en dos fases, inducción a la remisión y mantenimiento.¹⁰ En los casos en que desde un principio la enfermedad se presenta de forma severa y pone en peligro la vida, se recomienda empezar el proceso de inducción a la remisión con una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida, o glucocorticoides y rituximab.^{6,7} En los casos menos severos el tratamiento puede iniciar con glucocorticoides y metotrexato o micofenolato de mofetilo.^{6,7} En los casos en que haya una elevación de

la creatinina de >500 mmol/L o hemorragia alveolar, desde el comienzo se puede hacer una plasmaféresis, la cual está indicada para disminuir los ANCA circulantes.^{7,10} Una vez que se ha alcanzado la remisión, se inicia la terapia de mantenimiento mediante la disminución de forma escalonada de los esteroides sistémicos y se continúa con azatioprina, rituximab, metotrexato o micofenolato de mofetilo durante al menos 24 meses después de la remisión de los síntomas.^{6,7}

Conclusión

La granulomatosis con poliangeitis es una vasculitis de mediano vaso, con afección sistémica. La mayoría de los tipos de vasculitis se presentan con manifestaciones cutáneas con porcentajes variables de afectación, dependiendo del tipo. Por lo que en el ámbito dermatológico resulta importante conocer dicha patología, ya que el tratamiento multidisciplinario evitará complicaciones fatales e influirá de manera positiva en el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biesla I, Actualización de la nomenclatura de las vasculitis, Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill, 2012, *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106:605-8.
2. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA y Suárez-Fernández R, Cutaneous vasculitis, *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:179-91.
3. Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K y Fox LP, Cutaneous vasculitis. En Bologna JL, Jorizzo JL y Schaffer JV, *Dermatology*, 4ª ed, Pekín, Elsevier, 2018, pp. 409-39.
4. Sunderkötter C, Lamprecht P, Mahr A, Metz D y Zelger B, Nomenclature of cutaneous vasculitides: German translation of the dermatologic addendum to the 2012 Revides International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16:1425-32.
5. Ponte C, Agueda AF y Luqmani RA, Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis, *Best Pract Res Clin* 2018; 32:31-51.
6. Lynch JP, Derhovanessian A, Tazelaar H y Belperio JA, Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): evolving concepts in treatment, *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39:434-58.
7. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K y Puszczewicz M, Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features, *Postgrad Med* 2018; 130:581-96.
8. Falk RJ, Pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis and related vasculitides. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-granulomatosis-with-polyangiitis-and-related-vasculitides?search=granulomatosis%20con%20poliangiitis&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6. Consultado: 31 de julio de 2019.
9. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A et al, Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis, *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29:151-9.
10. León-Ortiz AG, Guaman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ y Carrillo-Esper R, Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener, *Med Int Méx* 2017; 33:421-6.