



## Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R

### Resumen

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica necrosante de los pequeños y medianos vasos; se relaciona con la expresión de anticuerpos ANCA citoplasmáticos. De manera característica, se observa daño de la vía respiratoria y glomerulonefritis. El daño respiratorio se expresa como sinusitis y afección ótica y nasal; la hemorragia alveolar es la manifestación más grave de la afección pulmonar. El daño renal como tal no es indicativo de gravedad, pero sí de pronóstico, por lo que se recomienda realizar biopsia renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro clínico, tiene una fase de inducción a la remisión y otra de mantenimiento de la remisión. En los casos de hemorragia alveolar masiva o daño de algún otro órgano blanco se debe considerar la plasmáferesis, ya que ha demostrado alta efectividad en cuanto a la remisión.

**PALABRAS CLAVE:** granulomatosis, Wegener, vasculitis.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):421-426.

## Granulomatosis with polyangiitis, Wegener granulomatosis.

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R

### Abstract

Wegener's granulomatosis is a systemic necrotizing vasculitis that affects small and medium vessels, is associated with the expression of cytoplasmic ANCA antibodies. Characteristically disease causes airway injury and glomerulonephritis. Respiratory compromise is expressed as sinusitis, otic and nasal pathology, alveolar hemorrhage, being the most serious manifestation of lung involvement. Kidney damage is not indicative of severity, but it is of prognosis, so it is recommended to do a renal biopsy at the time of diagnosis of the disease. Treatment will depend on the severity of the clinical manifestation; it has a phase of remission induction and other of maintenance. In cases of massive alveolar hemorrhage or damage to any other target organ, plasmapheresis should be considered, as it has proven be highly effective in terms of remission.

**KEYWORDS:** granulomatosis; Wegener; vasculitis

Servicio de Urgencias Médicas y Quirúrgicas, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de agosto 2016

**Aceptado:** diciembre 2016

### Correspondencia

Dra. Ana Gabriela León Ortiz  
any\_gab85@hotmail.com

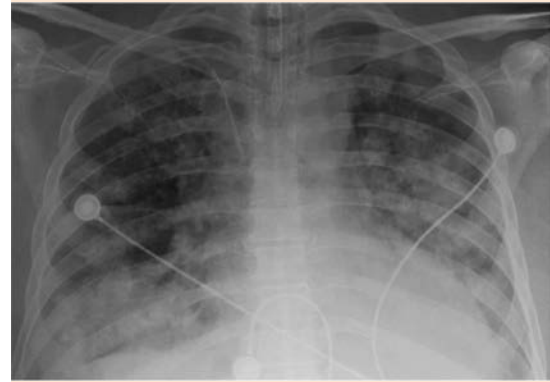
### Este artículo debe citarse como

León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):421-426.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, con antecedente de cefaleas frontales de tipo pulsátil que se aliviaban espontáneamente desde un año antes y pérdida de aproximadamente 14 kg sin causa aparente en tres meses, acompañada de fiebre nocturna que cedía espontáneamente. Ingresó al servicio de Urgencias por disfagia progresiva de sólidos a líquidos y fiebre de incluso 39°C, intermitente, sin predominio de horario, que disminuía con la ingestión de antipiréticos, con evolución de 15 días, tos con expectoración mucopurulenta con estrías sanguinolentas, además de lesiones purpúricas en los miembros pélvicos que iniciaron 48 horas previas. En la exploración física se corroboró taquipnea, taquicardia, diaforesis y palidez de tegumentos. Se observó membrana timpánica abombada en el oído izquierdo, adenopatía cervical bilateral, tiraje intercostal con estertores crepitantes subescapulares derechos, lesiones purpúricas palpables en ambas extremidades pélvicas, en el pie y la región maleolar. Los estudios paraclínicos de ingreso reportaron gasometría con alcalosis respiratoria, biometría hemática con leucocitosis 12,510, anemia con hemoglobina 7.34 g/dL, trombocitosis de 507,100, hipoalbuminemia de 1.49 g/dL, sin alteraciones en las pruebas de función hepática ni renal, ni alteraciones electrolíticas; VIH y hepatitis B y C negativos. La radiografía de tórax mostró infiltrados micronodulares parahiliares bilaterales, de predominio basal (**Figura 1**).

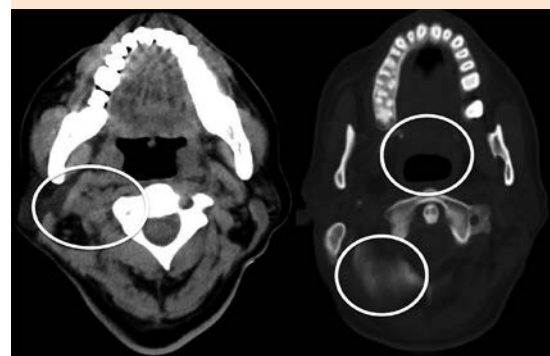
Durante su hospitalización experimentó deterioro con disfonía, expectoración hematompurulenta y estado de choque; requirió manejo avanzado de la vía aérea. La tomografía axial computada cervical y pulmonar evidenció adenopatía cervical bilateral y disminución de la luz a nivel laríngeo, adenopatía mediastinal e imágenes de árbol en gemación diseminado, con afección peribronquial, vidrio despulido bilateral asimétrico



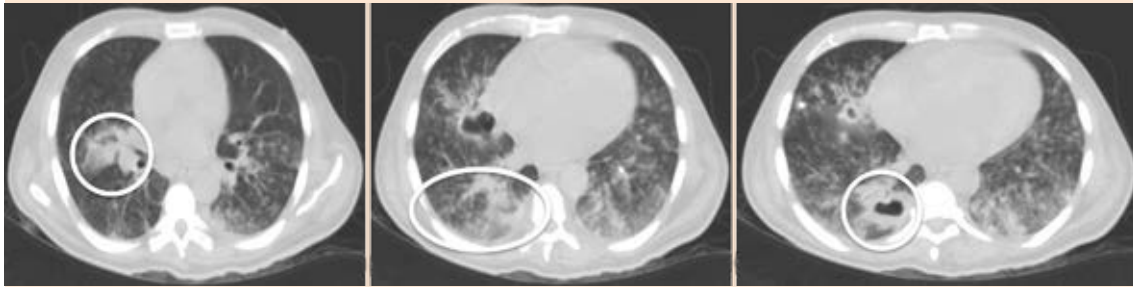
**Figura 1.** Radiografía de tórax con infiltrados micronodulares parahiliares bilaterales.

de predominio basal derecho y cavitaciones en los lóbulos inferiores (**Figuras 2 y 3**).

Al inicio se sospechó tuberculosis pulmonar cavitada sobreinfectada que provocó choque séptico y vasculitis reactiva; sin embargo, por la afección pulmonar, dérmica y otitis determinada por examen físico se sospechó, además, probable granulomatosis de Wegener.



**Figura 2.** Tomografía de cuello, epiglotitis y proceso inflamatorio de la glándula submaxilar izquierda, asociada con crecimientos ganglionares reactivos.



**Figura 3.** Tomografía axial computada, ventana de parénquima pulmonar, infiltrado en vidrio despolido en combinación con formaciones nodulares con tendencia a la confluencia y con zonas de franca consolidación, algunas de las cuales muestran cavitación con niveles, con distribución central y periférica.

Los resultados de la biopsia indicaron vasculitis granulomatosa necrosante con células gigantes multinucleadas en arteriolas. El reporte de C3 y C4 fue normal, ANA positivo y c-ANCA positivos 1:40. El paciente falleció en estado de choque séptico resistente.

## DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad de origen desconocido que se distingue por un complejo clínico-patológico en el contexto de: a) vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias altas o bajas, b) glomerulonefritis y c) grados variables de vasculitis de vasos de pequeño calibre, entidad en la que se describen lesiones inflamatorias granulomatosas necrosantes y ubicadas principalmente en la parte superior e inferior de las vías respiratorias; con frecuencia se vincula con glomerulonefritis pauciinmunitaria (casi ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento no claro, ya que en las vasculitis en las que existen granulomas participan mecanismos diferentes de daño inmunitario), que puede ser rápidamente progresiva.

En 1931, Heinz Klinger describió el primer caso, pero en 1937 se relacionó la granuloma-

tosis con poliangitis, padecimiento descrito por el patólogo alemán Friedrich Wegener. En 1954, Jacob Godman y su grupo ampliaron estos conceptos y depuraron los aspectos patológicos de la enfermedad. En el decenio de 1980 se observó que los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) tenían especificidad de 95% para el diagnóstico; también se encontró que los anticuerpos dirigidos contra la proteínaasa 3 (PR3) se correlacionaban con la existencia de ANCA y con este tipo de granulomatosis; desde entonces hubo un gran avance en el diagnóstico, tratamiento y fisiopatología de esta enfermedad.

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente, con prevalencia en países europeos estimada en 22 por millón de habitantes en el año 2000. La incidencia se ha calculado entre 7 y 12 nuevos casos por millón de habitantes por año, aunque esto probablemente ha aumentado en las últimas décadas. La incidencia anual es de cerca de 10 casos por millón de habitantes en el norte de Europa. La edad al diagnóstico es entre 45 y 60 años. Los hombres y las mujeres se ven afectados con frecuencia similar. En individuos de raza negra, así como en niños pueden ocurrir casos raros de granulomatosis de Wegener.

La afección pulmonar abarca desde nódulos pulmonares asintomáticos a infiltrados pulmonares y hemorragias alveolares fulminantes. El pronóstico es malo debido a insuficiencia renal o respiratoria, aunque las cifras han cambiado gracias a los nuevos tratamientos con glucocorticoides y ciclofosfamida. Es una enfermedad con baja incidencia en urgencias, donde la anamnesis debe ser dirigida y apoyada por pruebas complementarias precisas.

La causa exacta de la granulomatosis de Wegener aún no se ha identificado y probablemente es multifactorial. Los factores ambientales, como la inhalación de polvo o la exposición a la sílice, son los más probables, pero éstos se ven solamente en 10% de los pacientes. Se ha sugerido que los agentes infecciosos pueden jugar un papel en el desencadenamiento de la enfermedad, particularmente a través de un mecanismo de mimetismo molecular. La portación nasal de estafilococo dorado podría considerarse un factor en los brotes de la enfermedad. Se han publicado algunos casos familiares en los que se informa granulomatosis de Wegener entre hermanos. El papel de los factores genéticos en la aparición de la enfermedad se demostró recientemente en un estudio de asociación del genoma en 1,683 casos con diagnóstico de granulomatosis de Wegener y en 489 con diagnóstico de poliangitis microscópica. Los casos de vasculitis con anti-PR3 ANCA se vincularon con los genes HLA-DP, SERPINA1 (gen que codifica la antitripsina  $\alpha 1$ ) y PRTN3 (gen que codifica la proteinasa 3), mientras que los casos de vasculitis con antimieloperoxidasa ANCA compartieron un gen diferente, en asociación con el HLA-DQ.

Los síntomas de la granulomatosis de Wegener se relacionan con la afectación de forma característica de las vías respiratorias superiores (nariz, senos paranasales y oídos), la otitis serosa media es la manifestación ótica más común, seguida de la pérdida auditiva de tipo conductivo, per-

foraciones timpánicas, lesiones del oído medio y condritis. También es frecuente la afectación de las vías respiratorias inferiores y los riñones, completando todo ello la tríada clásica de esta enfermedad.

La afectación pulmonar se observa en 50 a 90% de los pacientes. Se distingue por hemorragia alveolar de severidad variable (pequeña cantidad o masiva, que conduce a la insuficiencia respiratoria aguda) y nódulos parenquimatosos, ya sean simples o múltiples (rara vez más de 10). Las estenosis traqueal o subglótica se vinculan con localizaciones endobronquiales y se encuentran en 16% de los casos.

La afectación renal más común es la glomerulonefritis segmentaria necrosante, aunque también es frecuente la glomerulonefritis proliferativa. Por lo general conduce a microhematuria y proteinuria. Puede haber daño en las arterias interlobulares, venas y capilares peritubulares. Esta afectación incide negativamente en el pronóstico de esta enfermedad. La tasa de filtración glomerular inicial es significativa e independientemente vinculada con la mortalidad. Se han descrito manifestaciones urogenitales, mismas que son raras y más vistas en hombres; pueden incluir prostatitis, orquitis, epididimitis, pseudotumor renal, estenosis ureteral o ulceración peniana.

La afectación del sistema nervioso periférico ocurre en cerca de un tercio de los pacientes. Se caracteriza por mononeuritis múltiple o, menos comúnmente, por neuropatía sensoriomotora. El daño en el sistema nervioso central es mucho más raro (6-13%) y puede ser causado por depósitos granulomatosos, lesiones vasculares intracerebrales, o una extensión de las lesiones de los senos paranasales. La paquimeningitis es la manifestación más sugerente. También se han reportado casos de infiltración granulomatosa del tallo hipofisario responsable de panhipopituitarismo.



Otros órganos afectados pueden ser: articulaciones, piel (púrpura palpable, úlceras, nódulos subcutáneos), sistema neurológico (mononeuritis múltiple, neuropatía periférica, meningitis), sistema vascular y síndrome constitucional (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso).

De acuerdo con los criterios de Chapel Hill revisados en 2012, la granulomatosis de Wegener se define como una inflamación granulomatosa necrosante de las vías respiratorias superiores e inferiores, con vasculitis necrosante de vasos de tamaño pequeño y mediano calibre, es decir, los capilares, venas, arterias y arteriolas. La glomerulonefritis necrosante es común, pero no es esencial para la clasificación. Esta clasificación específica que la inflamación granulomatosa no necesariamente tiene que ser probada histológicamente y se puede predecir mediante estudios no invasivos. En algunos pacientes, la combinación de características clínicas y la presencia de ANCA o anti-PR3 pueden ser suficientes para hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento; sin embargo, es preferible tener evidencia histológica, especialmente porque la histología renal es un factor pronóstico que determina el enfoque terapéutico. De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1990), la granulomatosis de Wegener se define por al menos dos de los siguientes cuatro criterios: 1) afectación de los senos paranasales; 2) rayos X de tórax que muestran nódulos, infiltrado pulmonar o cavidades; 3) sedimento urinario con hematuria o glóbulos rojos y 4) granulomas histológicos dentro de una arteria o en la zona perivascular de una arteria o arteriola. La sensibilidad y la especificidad de los criterios del Colegio Americano de Reumatología son 88 y 92%, respectivamente. La importancia del médico de urgencias, por tanto, se basa en el conocimiento y dominio de una adecuada historia clínica, mediante la recopilación de información acerca de los síntomas característicos de la enfermedad, y del proceso que se sigue

para desarrollar un buen diagnóstico diferencial, aplicando tratamiento inicial y soporte para la estabilización del paciente, que debe resultar ser el óptimo contra la enfermedad que le aqueja.

Las recaídas durante la granulomatosis de Wegener son frecuentes. Una cuarta parte de los pacientes recaen antes de los 2 años de diagnóstico, y más de la mitad recaen dentro de los 5 años posteriores. Todas las formas de poliangéitis pueden recaer. Las manifestaciones clínicas y los órganos implicados en la recaída pueden ser diferentes de los del diagnóstico inicial. La afectación renal en la granulomatosis con poliangéitis es un factor importante que determina el pronóstico de la función renal y el potencial de la enfermedad de poner en riesgo la vida del paciente. La tasa de filtración glomerular inicial es el mejor factor pronóstico. La clasificación de daño glomerular en vasculitis asociada con ANCA se puede utilizar para evaluar el riesgo de progresión hacia insuficiencia renal terminal. Las principales causas de mortalidad en el primer año tras el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener fueron: infección (32%) e insuficiencia renal (18%). A cinco años, las infecciones siguen siendo la principal causa de mortalidad.

El tratamiento de las vasculitis c-ANCA positivas se divide en dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. En la fase activa pone en peligro la función vital orgánica; en estos casos, la ciclofosfamida intravenosa induce remisión. Después se sugiere cambiar a otro agente menos tóxico para mantener esta remisión. 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 menos 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. Está indicada para disminuir los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) circulantes, así como su contribución a la vasculitis renal. 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 se han registrado recaídas mayores que con esta 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 g/día, pero no es más efectivo que la azatioprina en lo referente a las recaídas.

## CONCLUSIONES

La granulomatosis de Wegener es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio; suele manifestarse por complicaciones graves, que en la mayoría de los casos mortales se deben a sepsis o hemorragia alveolar grave. El caso comunicado en este estudio ejemplifica el cuadro clínico más típico, pero con una complicación que suele provocar alta mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res* 2016;5:61-69.
2. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9:8-13.
3. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine* 2014 Nov;93:340-349.
4. Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic susceptibility to ANCA-associated vasculitis: State of the art. *Front Immunol* 2014;5:1-14.
5. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:24-30.
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
7. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
8. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev* 2013;12:501-505.
9. Dufour JF, Le Gallou T, Cordier J-F, Aumaitre O, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine* 2012;91:67-74.
10. Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA. Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeitis). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63:206-211.
11. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
12. Buendía RI, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin* 2010;6:196-198.
13. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-290.
14. Vera-Lastra O. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009;146:121-129.