

## VASCULAR

GRANULOMATOSIS CON  
POLIANGITIS (WEGENER)

Diana Carolina Jiménez Camacho\*

## SUMMARY

This disease is part of a heterogeneous group of vasculitidis syndromes characterized by inflammation and injury of blood vessels. The variability of the clinical manifestations can be explained in part because it affects blood vessels of any size, class and location. The pathological triad that characterizes the granulomatosis with polyangiitis (Wegener) is 1-granulomatous inflammation of the upper airway, 2-Necrotizing vasculitis of arteries and veins, and 3-segmental Glomerulonephritis. The treatment includes steroids,

cyclophosphamide and a few years ago Rituximab was approved for severe manifestations.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeitis previamente conocida como granulomatosis de Wegener, fue cambiada de nombre en 2011, el objetivo fue hacer una modificación gradual hacia una nomenclatura que se base en la descripción o etiología de la enfermedad. La granulomatosis de Wegener es un tipo de vasculitis primaria, cuyo mecanismo de acción está

mediado por producción de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA); se observa predominantemente en arterias y venas de pequeño calibre. Es una enfermedad poco frecuente que afecta a personas de cualquier edad, edad promedio de inicio es a los 40 años, en una proporción similar entre hombres y mujeres. Se ha observado que en la población afroamericana es extremadamente raro en comparación con la raza blanca.

## HISTOPATOLOGÍA

Entre los cambios histológicos de la granulomatosis con

---

\* Médico general. Teléfono: 8701-6400

poliangitis se encuentra una vasculitis necrosante de arterias y venas de pequeño calibre, y la formación de granulomas intravasculares o extravasculares. En la vía respiratoria superior los cambios van desde sinusitis con granulomas mucosos hasta lesiones ulcerativas de la nariz, paladar o faringe; morfológicamente aparecen granulomas con patrón de necrosis central y vasculitis. La afectación pulmonar aparece de modo normal en forma de múltiples infiltrados nodulares cavitados y bilaterales; los granulomas se encuentran rodeados de fibroblastos proliferativos con células gigantes e infiltrado leucocitario. En fases avanzadas de la enfermedad se observa compromiso granulomatoso necrotizante extenso, que involucra el parénquima pulmonar, por lo que pueden aparecer hemorragias alveolares extensas. Las lesiones renales se caracterizan por una glomerulonefritis focal, que se refiere a afectación de menos del 50% de los glomérulos observados, y segmentaria en la que el compromiso es de sólo una parte del glomérulo. Lesiones glomerulares avanzadas se caracterizan por necrosis difusa e incluso glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas (cúmulos de fibras celulares y fibrina que llenan parcial o totalmente el

espacio de Bowman). En la lesión renal de la granulomatosis con poliangitis (de Wegener), no se encuentran signos de depósito de complejos inmunitarios.

## PATOGENIA

La afectación de las vías respiratorias superiores sugiere una reacción de hipersensibilidad anómala a algún antígeno exógeno. Esta enfermedad representa una forma de hipersensibilidad mediada por células T a partículas inhaladas; esta teoría es respaldada por presencia de granulomas y además una respuesta positiva importante a inmunosupresores. Un porcentaje importante (aproximadamente 95%) de los pacientes con este tipo de vasculitis presentan PR3-ANCA (previamente conocido como c-ANCA). Los anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA) son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos en contra ciertas proteínas de los gránulos citoplasmáticos (que contienen principalmente enzimas) de neutrófilos y lisosomas de los monocitos. Existen 2 categorías de ANCA, que antes se clasificaban según la distribución intracelular de su antígeno objetivo: c-ANCA (citoplasma) o p-ANCA (perinuclear). En la actualidad se clasifican de acuerdo a la especificidad del antígeno en

PR3-ANCA (previo c-ANCA) cuyo objetivo es la enzima proteinasa 3 en gránulos azurófilos de neutrófilos, y MPO-ANCA (previo p-ANCA) cuyo blanco principal es la mieloperoxidasa. Las células mononucleares de los pacientes que presentan granulomatosis con poliangitis (de Wegener), muestran mayor secreción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 12 (IL-12).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente la granulomatosis con poliangitis involucra el tracto respiratorio superior, los pulmones y los riñones. Pueden existir síntomas constitucionales inespecíficos como malestar, astenia, adinamia, artralgias, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Las lesiones de las vías respiratorias superiores incluye frecuentemente compromiso nasal como sangrado, ulceración y obstrucción; la inflamación del cartílago nasal puede originar una perforación provocando una deformidad en silla de montar. La estenosis traqueal subglótica (por debajo de las cuerdas vocales) es una característica importante de la granulomatosis de Wegener. Puede haber afectación del oído tan grave que produzca una sordera, además

hay compromiso en muchos casos de los senos paranasales con dolor y secreción. Las manifestaciones oculares pueden verse en 52% de los pacientes, se ve representada por conjuntivitis leve, dacriocistitis, escleritis, esclerouveitis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares y lesiones ocupantes de espacio en la órbita que dan como resultado proptosis. Las repercusiones clínicas en el pulmón varían desde nódulos asintomáticos hasta una hemorragia alveolar fulminante; puede haber tos, hemoptisis, sibilancias, atelectasias y disnea aparecen frecuentemente. Puede haber estenosis traqueal y bronquial, masas (pseudotumores inflamatorios) y fístula traqueoesofágica. La enfermedad renal en la granulomatosis con poliangitis, representa la mayor parte de los casos letales. Se manifiesta como glomerulonefritis leve rápidamente progresiva con hematuria, cilindros hemáticos y proteinuria de rango no nefrótico; sin el tratamiento apropiado puede surgir una insuficiencia renal crónica de estadio avanzado. El compromiso del sistema cutáneo es frecuente, se manifiesta como púrpura palpable, vesículas, pápulas, úlceras o nódulos subcutáneos (simulan nódulos reumatoides cuando se encuentran en articulaciones). La afectación del sistema

musculoesqueléticos puede darse como una artralgia u oligoartritis migratoria. Manifestaciones menos frecuentes son: meningitis crónica (cefalea, neuropatía), mononeuritis periférica, pericarditis, vasculitis coronaria o miocardiopatías.

### DATOS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio en la granulomatosis de Wegener dependen mucho de si la enfermedad se encuentra en fase activa o inactiva, en la fase inactiva la sensibilidad para detectar los ANCA disminuye bastante por eso es que un resultado negativo no siempre descarta la enfermedad (existe un 20% de pacientes que no tiene ningún tipo de ANCA positivo nunca). Los pacientes pueden tener VES (velocidad de eritrosedimentación) muy elevada, anemia leve con leucocitosis, hipergammaglobulinemia leve (predominio IgA) y elevación del factor reumatoide. El 90% de los pacientes con enfermedad activa presentan un PR3-ANCA (C-ANCA) positivo y algunos en vez pueden tener MPO-ANCA positivo.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de una granulomatosis con poliangitis se da al tomar una biopsia lesional

y demostrar la presencia de una vasculitis granulomatosa necrosante (tejido pulmonar es más certero). El ANCA es un dato complementario y no debe sustituir el diagnóstico histológico de la biopsia ya que puede haber falsos positivos en infecciones y tumores.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La diferenciación de la granulomatosis de Wegener con otras vasculitis ANCA positivo o incluso con enfermedades reumáticas sistémicas no es sencillo; además debe suponerse un diagnóstico alternativo como infecciones o tumores. Algunos diagnósticos diferenciales son: Poliarteritis microscópica, Poliarteritis nodosa, Enfermedad por anticuerpos contra membrana basal (síndrome de Goodpasture), leishmaniosis mucosa, rinoscleroma, granuloma de la línea media, tumores de vía respiratoria o pulmones y granulomatosis linfoide.

### TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de la granulomatosis de Wegener mejora enormemente la sobrevida y disminuye las complicaciones mortales, previo al tratamiento adecuado los pacientes con este diagnóstico morían en los

siguientes meses.

**Ciclofosfamida:** fármaco alquilante con actividad antineoplásica y citotóxica, se desconoce en su totalidad el mecanismo de acción pero se sabe que interfiere en la integridad y la función del ADN e inducir la muerte celular en los tejidos en proliferación rápida. Se recomienda una dosis de 2 mg/kg/día vía oral como inducción con vigilancia de la función renal ya que si hay insuficiencia renal debe disminuirse la dosis; si es un caso grave debe combinarse con glucocorticoides diarios. La plasmaféresis complementaria mejora la recuperación renal de pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

**Glucocorticoides:** se ligan a proteínas receptoras específicas en tejidos efectoras para regular la expresión de los genes que reaccionan a ellos y de este modo cambiar las concentraciones y la disposición de proteínas sintetizadas por los tejidos efectoras. El más utilizado es la prednisona 1 mg/kg/día al inicio del tratamiento por casos graves con una reducción progresiva dependiendo de la respuesta. No se recomienda dar como única opción.

**Metotrexato:** antagonista del ácido fólico por lo que afecta la síntesis de ADN en las células con rápida división. Se usa en casos en los que hay

efectos secundarios graves con ciclofosfamida. Dosis es de 0,3 mg/kg cada semana inicialmente y dependiendo de tolerancia se aumenta incluso hasta 20-25 mg por semana. Efectos secundarios: mielodepresión (riesgo hemorragia o infección), alopecia, cirrosis, neumonitis, nefrotoxicidad, ovogenia-espermatogenia deficiente, aborto y teratogenia.

**Rituximab:** anticuerpo monoclonal genérico dirigido contra CD20 de los linfocitos B lo que impide su activación, es útil en la granulomatosis con polangitis pero tiene ciertas limitaciones como por ejemplo desconocimiento de tasas de remisión o efectos secundarios graves. La dosis utilizada de rituximab es de 375 mg/2 una vez por semana por 4 semanas combinado con glucocorticoides. Algunos efectos secundarios de la aplicación de rituximab son escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, urticaria, reactivación de focos de herpes simple y mayor susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio.

Las recomendaciones de tratamiento usualmente son politerapia, en el caso de enfermedad leve se recomienda el uso de glucocorticoides con metotrexato. Si por el contrario la persona manifiesta síntomas de enfermedad moderada a severa, se recomienda glucocorticoides

con ciclofosfamida o rituximab más que glucocorticoides solos.

## RESUMEN

Esta enfermedad forma parte de un grupo heterogéneo de síndromes vasculíticos que se caracterizan por la inflamación y lesión de vasos sanguíneos. La variabilidad del cuadro clínico se puede explicar en gran parte por la capacidad de estos síndromes de afectar vasos sanguíneos de cualquier tamaño, clase y localización. La triada patológica que caracteriza la granulomatosis con poliangitis (Wegener) es 1- inflamación granulomatosa de la vía aérea superior, 2-vasculitis necrosante de arterias y venas, y 3- glomerulonefritis segmental.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton Lawrence, Chabner Bruce, Knollman Bjorn (2012). Godman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial McGrawhill. México. 12va edición. Sección VII. Capítulo 42 y 61. Página 1215-1216-1678-1679.
2. Falk Ronald J., Wolfgang L. Gross†, Loïc Guillevin‡ y colabs. (2011) Published online before, doi: 10.1681/ASN.2011010081 Journal of the American Society of Nephrology. April 1, 2011 vol. 22 no. 4 587-588
3. Fauci, Braunwald y colab (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. Edición 18. Editorial McGrawHill. México. Volumen 2.

- Capítulo 326: Síndromes vasculíticos páginas 2789 a 2792.
4. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al (2007). ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *American Journal of Medicine*; Volume 120, Issue 7, July 2007, Pages 643.e9–643.e14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
  5. Florez Jesús, Armijo Antonio, Mediavilla África (2014). *Farmacología humana*. Editorial Elsevier. Sexta edición. España. Sección X: Crecimiento neoplásico. Capítulo 59: Quimioterapia antineoplásica. Página 934
  6. Gooldman Lee, Dchafer Andrew (2012). *Goldman's: Cecil Medicine*. 24va edición en inglés. Editorial Elsevier. Impreso en Estados Unidos. Sección XXIII: Enfermedades infecciosas. Capítulo 278: Vasculitis sistémicas. Página 1735-1736.
  7. Jones Rachel B., Jan Willem Cohen Tervaert, Thomas Hauser, Raashid Luqmani, Matthew D. Morgan, Chen Au Peh, Caroline O. Savage and colabs (2010). Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. Volumen 363 N 3. Páginas 211 a 220. July 15, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169
  8. Keogh Karina , Steven R. Ytterberg, Fernando C. Fervenza, Kimberly A. Carlson, Darrell R. Schroeder, and Ulrich Specks (2006): Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 173, No. 2 (2006), pp. 180-187. doi: 10.1164/rccm.200507-1144OC
  9. Kumar Vinay, Abbas Abdul, Aster Jon. (2014). *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease*. 9 edición inglés. Elsevier. Canadá. Capítulo 11: Vasos sanguíneos. Página 512.
  10. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. (2007) 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.