

GRANULOMATOSIS DE WEGENER: REPORTE DE UN CASO.

WEGENER'S GRANULOMATOSIS: CASE REPORT

Castillo, Keyla*; Ibañez, Sandra[†]; Barba, Dayana[†]

*Médico Interno de II Categoría, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

[†]Médico Interno de II Categoría, Hospital Santo Tomás.
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Recibido: 1 de febrero de 2011

Aceptado: 10 de abril de 2012

Keyla C, Ibañez S, Barba D. Granulomatosis de Wegener. Reporte de un caso. Rev méd cient. 2010;23(2):61-71.

RESUMEN

Introducción: La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis primaria que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre que se manifiesta con síntomas renales y pulmonares. Las publicaciones a nivel Latinoamericano son escasas, los estudios y casos publicados se encuentran en países industrializados con mayor prevalencia de esta enfermedad.

Caso Clínico: Presentamos paciente femenina de 22 años con antecedente de sinusitis crónica refractaria a medicamentos, quien hace 2 meses evoluciona con otitis media bilateral complicada con mastoiditis, conjuntivitis bilateral, artralgia en hombros, codos, rodillas y tobillos, hemoptisis, debilidad generalizada y cansancio fácil, asociado a fiebre no cuantificada y a pérdida de peso. Tres semanas antes del ingreso presentó odinofagia, lumbalgia, disuria, coluria y epistaxis aislada. Entre los hallazgos de laboratorio presentó anemia normocítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, velocidad de eritrosedimentación aumentada, creatinina aumentada, nitrógeno de urea aumentado, hematuria, proteinuria y anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos antiproteinasa 3 positivo. La tomografía axial computarizada de tórax muestra infiltrados nodulares bilaterales y cavitación en lóbulo superior derecho. La biopsia renal mostró presencia de glomérulos esclerosados y glomérulos con semilunas. Al presentar cuadro clínico y hallazgos de laboratorio compatibles con síndrome de vasculitis primaria se inicia tratamiento con ciclofosfamida y metilprednisolona, mostrando mejoría del cuadro clínico y disminución de los niveles de anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos antiproteinasa 3.

Discusión: El cuadro inicial de esta patología, poco específico, abre una amplia gama de diagnósticos diferenciales; sin embargo, la evolución y hallazgos de laboratorio nos llevan al cumplimiento de todos los criterios establecidos para el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener.

Palabras clave: Vasculitis, Granulomatosis de Wegener, ANCA-c, Glomerulonefritis.

ABSTRACT

Introduction: Wegener's Granulomatosis is a primary vasculitis syndrome that affects vessels of large and small caliber that manifests with renal and respiratory symptoms. In Latin America, the published literature is scant; the majority of researches and studies come from industrialized countries.

Clinical case: A 22 years old female with a history of chronic sinusitis refractory to medical treatment was studied. The original manifestation evolves over 2 months to bilateral otitis, accompanied of mastoiditis, bilateral conjunctivitis, shoulders/elbows/ankles arthralgias, general weakness and fatigue. Concomitantly, she presented non quantified fever and weight loss. Three weeks before being hospitalized, the patient referred odinofagia, lumbalgia, dysuria, colored urine and isolated epistaxis. Laboratories showed normocytic normochromic anemia, leukocytosis, thrombocytosis, augmented erythrocyte sedimentation, elevated creatinine and blood urea nitrogen, hematuria, proteinuria and antineutrophil cytoplasmic antibody against proteinase 3 positive. Chest computer axial tomography showed bilateral nodular infiltrate and right superior lobe cavitations. A biopsy showed sclerotic and crescentic glomerulus. Treatment with cyclophosphamide and methylprednisolone was instated under the strong suspicion of primary vasculitis syndrome improving symptoms and decreasing levels of antineutrophil cytoplasmic antibody against proteinase 3.

Discussion: The highly unspecific symptoms of the pathology had a myriad of differential diagnosis; however the clinical findings and laboratory results led to the sufficient criteria to diagnose Wegener's Granulomatosis.

Key words: Vasculitis, Wegener's Granulomatosis, c-ANCA, Glomerulonefritis.

Granulomatosis de Wegener. Reporte de un caso by Keyla Castillo, Sandra Ibañez, Dayana Barba is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.



INTRODUCCIÓN

La vasculitis es un proceso anatómico y clínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Esto puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes ya que es capaz de afectar a los vasos de cualquier calibre, clase y localización. Se pueden manifestar de forma primaria no asociada a ninguna otra enfermedad de base o como un fenómeno secundario a otra entidad patológica.¹

La Granulomatosis de Wegener (GW) forma parte del grupo de síndromes primarios de vasculitis. Es una entidad caracterizada por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis.¹

Los estudios epidemiológicos sobre las vasculitis primarias en Latinoamérica son escasos y los pocos que se han realizado, generalmente son estudios en poblaciones específicas en Estados Unidos y Europa; en algunos de estos estudios se sugiere que existe un incremento de estas patologías en la última década.² Muy pocas publicaciones son las que se han realizado en Centroamérica sobre vasculitis primaria, de hecho, en un trabajo de investigación original realizado por la Revista Colombiana de Reumatología, en el año 2007, titulado La Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica, solo reportan un caso publicado sobre GW en Panamá en La Revista Médica de La Caja de Seguro Social en 1990.²

Siendo la GW poco común es de suma importancia para el médico, en especial para el internista y el otorrinolaringólogo, conocer sus manifestaciones clínicas ya que puede presentarse de diversas formas y con afección multisistémica.³

La principal arista en la GW radica en la afección renal que predomina con frecuencia en el cuadro clínico y que si no es tratada a tiempo, debido a un diagnóstico tardío o equivocado, justificaría directa

o indirectamente la mayor parte de los casos letales de esta enfermedad.

Utilizando como herramienta principal el conocimiento a detalle de las manifestaciones iniciales de esta enfermedad de potencial letal, podemos diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes con esta afección.

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual

Paciente femenina de 22 años de edad procedente de Río Hato con historia de 2 meses de evolución con sinusitis, otitis media bilateral complicada con mastoiditis, conjuntivitis bilateral, artralgia en hombros, codos, rodillas y tobillos, tos con expectoración sanguinolenta, debilidad generalizada y cansancio fácil, asociado a fiebre no cuantificada sin predominio de horario y a pérdida de peso aproximadamente de 10% de su peso habitual. Hace más o menos tres semanas presenta cuadro de odinofagia, lumbalgia, disuria, coluria y refiere un episodio de epistaxis aislada. Fue hospitalizada durante 19 días en el Hospital Rafael Estévez y posteriormente referida al Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid (C.H.M.Dr.A.A.M) para manejo especializado en hospital de tercer nivel.

Historia anterior

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Afirma:

- Asma diagnosticada a los 7 meses de nacida, sin tratamiento actual, última crisis hace 2 años.
- Sinusitis crónica desde hace 3 años, tratada con antihistamínicos y antibióticos.
- Hospitalización durante 19 días por cuadro de sinusitis y otitis media bilateral complicada con mastoiditis.

Niega otras hospitalizaciones.

Medicamentos: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg IM cada 3 meses para planificación familiar y por periodos menstruales irregulares. Niega otros medicamentos de uso regular.

Niega: otras patologías, cirugías previas, traumas y alergia a medicamentos o alimentos.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

Niega tabaquismo, consumo de alcohol y drogas ilícitas.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Madre y padre: asma bronquial.

REVISIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

General: afirma fiebre no cuantificada, debilidad generalizada.

Piel: niega prurito, cambios en la coloración de tegumentos y lesiones visibles en piel.

Oído: refiere hipoacusia izquierda. Niega otalgia, otorrea, otorragia, tinnitus, vértigo.

Ojos: refiere presentar eritema conjuntival bilateral. Niega disminución en la agudeza visual, diplopía y visión borrosa.

Nariz: refiere congestión nasal. Niega lesiones en la mucosa, epistaxis y desviación del tabique.

Pulmones: refiere leve disnea y expectoración sanguinolenta. Niega dolor pleurítico.

Corazón: niega dolor torácico, palpitaciones, ortopnea.

Cardiovascular: niega claudicación intermitente, edema de miembros inferiores.

Genitourinario: refiere dolor en región lumbar asociado a disuria y coluria. Niega otros síntomas

irritativos de la vejiga. Niega secreciones vaginales abundantes o malolientes.

Muscular y esquelético: afirma artralgia en hombros, rodillas, codos y tobillos. Niega edema en articulaciones, eritema y otros signos inflamatorios.

Sistema nervioso: niega alteraciones sensoriales y motoras.

EXAMEN FÍSICO

Signos vitales:

- Temperatura: 38,2 °C
- Frecuencia Cardíaca: 110 latidos/minuto
- Frecuencia Respiratoria: 22 ciclos/minuto
- Tensión Arterial: 120/90 mmHg

Apariencia y estado general: consciente, alerta, orientada en las tres esferas y con decaimiento del estado general.

Ojos: pupilas isométricas reactivas a la luz con eritema conjuntival bilateral, leve tinte icterico con palidez en la mucosa palpebral.

Nariz: fosas nasales permeables, leve congestión nasal, sin epistaxis.

Boca: mucosa oral subhidratada. Sin úlceras, lesiones, gingivitis ni gingivorragia.

Oído: conducto auditivo externo permeable con leve hipoacusia izquierda, no otalgia ni otorragia.

Corazón: punto de máximo impulso no es visible ni definible por presencia de tejido mamario. No se palpa frémito. Ruidos cardiacos con soplo mesosistólico III/VI de predominio en el foco aórtico, sin galope, no irradiado a cuello ni axila; sin frote pericárdico.

Pulmones: se ausculta roncus bilateral, sin crépitos ni sibilancias.

Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación. No se palpan masas ni visceromegalias. No presenta defensa ni rebote. Presenta puño percusión positiva en área lumbar bilateral.

Extremidades: poliartralgia en hombros, codos, rodillas y tobillos. No hay edema ni eritema de miembros inferiores, pulsos periféricos palpables, llenado capilar de 3 segundos.

Piel: no se observan lesiones.

Neurológico: Glasgow 15/15. Pares craneales conservados. Marcha antálgica. Sensibilidad, fuerza muscular y reflejos osteotendinosos conservados. Resto del examen no es relevante.

INTERCONSULTAS Y EXÁMENES REALIZADOS

1. Biometría hemática: ver tabla 1.

Tabla 1. Resumen de resultados relevantes Biometría Hemática de ingreso

Biometría Hemática	Resultado	Valores normales
Hemoglobina	6,6 g/dL	12,0 – 16,0 g/dL
Volumen corpuscular medio	91 fL	80 – 100 fL
Hemoglobina corpuscular media	28,2 pg/célula	26 – 34 pg/célula
Reticulocitos	3,34 %	0,5 – 1,5 %
Hematocrito	21,3 %	35,0 – 45,0 %
Leucocitos	15,4 x 10 ³ /μL	4,5 – 11,0 x 10 ³ /μL
Neutrófilos	62 %	57 – 67 %
Eosinófilos	14 %	1 – 3 %
Plaquetas	533000/μL	150000-450000/μL

Fuente: Expediente Clínico de la paciente y valores de laboratorio normales del laboratorio clínico del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

2. Química sanguínea: ver tabla 2.

Tabla 2. Resumen de resultados relevantes Química Sanguínea de ingreso

Química sanguínea	Resultado	Valores normales
Creatinina	2,90 mg/dL	0,6 – 1,2 mg/dL
Nitrógeno de urea	23 mg/dL	7 – 18 mg/dL
Lactato deshidrogenasa	375 UI/L	90 – 190 U/L
VES (Westergreen)	103 mm/h	0 – 20 mm/h
Calcio	8,4 mg/dL	8,4 – 10,2 mg/dL
Potasio	3,5 mEq/L	3,5 – 5,1 mEq/L

Fuente: Expediente Clínico de la paciente y valores de laboratorio normales del laboratorio clínico del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

3. Urinálisis: ver tabla 3.

Tabla 3. Resumen de resultados relevantes Urinálisis de ingreso.

Urinálisis	Resultado
Glóbulos rojos	Aumentada → 36 - 38 x campo de alto poder
Glóbulos blancos	Normal → 0 - 2 x campo de alto poder
Sangre oculta	Aumentada → 3 +
Albumina	Aumentada → 2 +

Fuente: Expediente Clínico de la paciente

4. Inmunología sanguínea: ver tabla 4.

5. Radiografía de tórax: se identifica infiltrado de tipo intersticial de predominio derecho parahiliar, en menor grado, este tipo de infiltrado se visualiza hacia la base pulmonar izquierda. No hay signos de lesiones nodulares ni cavitaciones.

6. Interconsulta a Otorrinolaringología: reportan otitis externa bilateral. Practican lavado ótico con ácido acético. Recomiendan antibióticos tópicos.

Tabla 4. Resumen de laboratorios de Inmunología de ingreso

Immunológico	Resultado	Valores normales
ANCA-PR3 (ANCA-c)	86,1 U/mL	Positivo: >2,0 U/mL
Anti-SM/RNP	40,35 UE	Positivo: > 25 UE
ANCA-MPO	0,127 U/mL	Positivo: > 6 U/mL
ANA-Hep-2 IF	Moteado 2 + (1:40)	Negativo
Complemento C3	130,00	88 – 201 mg/dL
Complemento C4	24,50	16 – 47 mg/dL
Anti-Smith	3,203 UE	Positivo: > 25 UE
Anti-SS-A (Ro)	8,28 UE	Positivo: > 25 UE
Anti-SS-B (La)	3,66 UE	Positivo: > 25 UE
Anti-DNA-ds	6,91 UI	Negativo: < 25 UI

Fuente: Expediente Clínico de la paciente y valores de laboratorio normales del laboratorio de inmunología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. A.A.M. de la C.S.S.

7. Tomografía Axial Computarizada de tórax (TAC): infiltrados nodulares en ambos campos pulmonares, cavitación en lóbulo superior derecho, tenue patrón de vidrio esmerilado posterobasal derecho y crecimientos ganglionares precarinales, parahiliares y subcarinales. Ver figura 1 y 2.

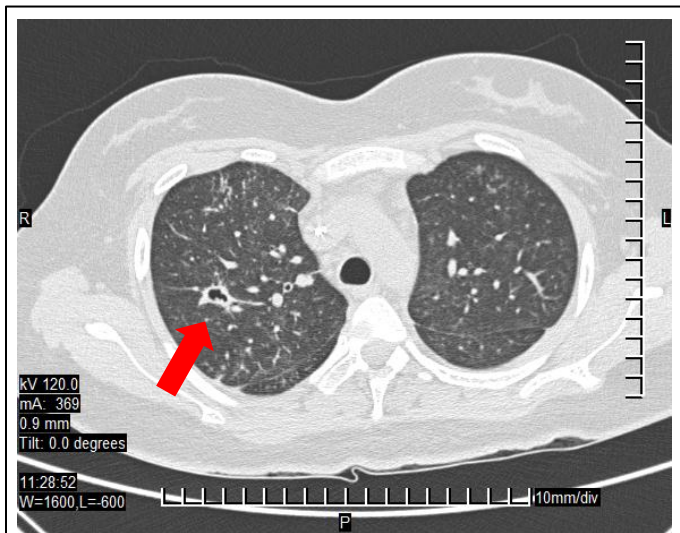


Figura 1. TAC de tórax
Flecha roja: cavitación en lóbulo superior derecho.
Fuente: Servicio de Radiología, C.H.M.Dr.A.A.M.

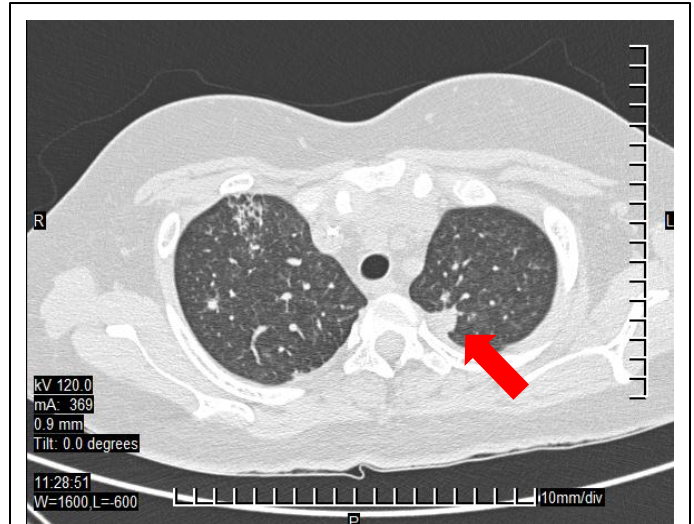


Figura 2. TAC de tórax.
Flecha roja: infiltrado nodular izquierdo
Fuente: Servicio de Radiología, C.H.M.Dr.A.A.M.

8. Ultrasonograma renal: se muestra moderado aumento de ecogenicidad de ambos riñones, no hay evidencias de masas sólidas o quísticas ni dilatación de estructuras colectoras y la relación corticomedular está conservada. El riñón derecho mide aproximadamente 13,3 x 5,3 x 6,0 cm y el riñón izquierdo mide 13,7 x 5,5 x 5,1 cm.

9. Ecocardiografía: ventrículos, aurículas, válvulas semilunares y válvulas auriculoventriculares normales. Se observó ligera efusión pericárdica de predominio inferior.

10. Biopsia renal: glomerulonefritis proliferativa extracapilar difusa y vasculitis glomerular granulomatosa consistente con GW, atrofia tubular mínima focal y fibrosis intersticial mínima focal. Ver figura 3.

11. Descripción de microscopía de luz: de 20 glomérulos, 4 muestran esclerosis global. Los demás glomérulos muestran proliferación extracapilar con formación de medias lunas fibroepiteliales y esclerosados. En 1 glomérulo hay necrosis mínima del ovillo glomerular. Se observa un glomérulo englobado en una reacción granulomatosa. También hay atrofia tubular mínima; proteína de Tanm-Horsfall (PAS+) en la luz de algunos túbulos,

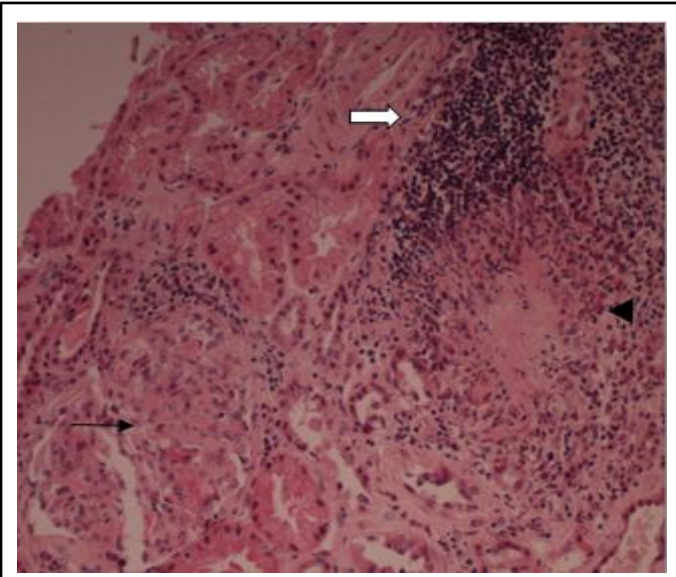


Figura 3. Biopsia renal.

Aumento x100. Punta de flecha: lesión granulomatosa; flecha negra: proliferación extracapilar difusa; flecha blanca: infiltrado linfocitario.

Fuente: Servicio de Patología, C.H.M.Dr.A.A.M.

fibrosis intersticial focal mínima y se observan focos de infiltrado linfocitario. No hay esclerosis arterial.

12. Inmunofluorescencia: 4 glomérulos IgA, IgG, IgM, Kappa, Lambda, C1q, C3 y C4.

TRATAMIENTO

- Pulsos de ciclofosfamida 1 g intravenoso (I.V.) mensuales por 6 meses y luego pulsos de ciclofosfamida 1 g I.V. cada 3 meses por un año.
- Pulsos de Metilprednisolona 1 g I.V. cada día por 7 días, luego se administra 1 mg/kg/día por 6 semanas y posterior reducción gradual.
- La combinación de ciclofosfamida y metilprednisolona se utiliza para inducir la remisión del cuadro.
- Leuprolide 11,5 mg I.M. cada mes por 3 meses, para evitar amenorrea como efecto secundario de la ciclofosfamida.
- Trimetropin/sulfametoxazol 1 tableta (160/800 mg) vía oral cada 12 horas por 9

días, después 1 tableta vía oral (V.O.) cada día por 10 días, para profilaxis de infección por *Pneumocystis carinii* como efecto secundario del uso de la ciclofosfamida.

- Omeprazol 40 mg I.V. cada día por 14 días, después 20 mg V.O. cada 12 horas por 9 días, para evitar gastritis como efecto secundario de la ciclofosfamida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro inicial de esta patología, poco específico, abre una amplia gama de diagnósticos diferenciales; sin embargo, la evolución y hallazgos de laboratorio llevan a cumplir con criterios diagnósticos que van haciendo menos probables algunas patologías, llegando así al diagnóstico final.

Granulomatosis de Wegener

La GW se caracteriza como una de las vasculitis de pequeños y medianos vasos asociadas a anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA). Se distingue clínicamente por su particular afección del tracto respiratorio alto, bajo y riñones; y por la presencia histológica de necrosis, inflamación granulomatosa y vasculitis. Los criterios diagnósticos, según el American College of Rheumatology (ACR), son: sedimento urinario anormal (cilindros hemáticos o más de 5 eritrocitos por campo de alto poder); radiografía de tórax con hallazgos anormales (nódulos, cavidades o infiltrados); úlceras orales o secreción nasal; y biopsia con inflamación granulomatosa. Se requieren 2 de los 4 criterios para confirmar el diagnóstico.⁴ Cabe destacar que la presencia de ANCA es altamente específica para la GW pero no debe reemplazar la biopsia de tejido renal diagnóstica.⁵ Estos pacientes frecuentemente se presentan con sinusitis, secreción nasal, otitis media y pérdida de la audición. A raíz del compromiso pulmonar (85 – 90% de los casos) pueden presentar tos, disnea y hemoptisis o sólo presentar el hallazgo radiográfico anormal.⁶ Más tarde, la enfermedad

progresa a una vasculitis franca anunciada por síntomas constitucionales. En esta etapa, las artralgias, vasculitis cutánea, mononeuritis o polineuritis pueden tener lugar. Más del 70% de los pacientes tendrán compromiso renal como resultado de una glomerulonefritis necrotizante.⁷

La paciente inicia con un cuadro clínico de sinusitis crónica refractaria a medicamentos. Posteriormente presenta hemoptisis, otitis media, conjuntivitis, artralgias y epistaxis. Si bien la radiografía de tórax sólo mostró un infiltrado de tipo intersticial de predominio derecho parahiliar, la TAC de tórax mostró infiltrados nodulares en ambos campos pulmonares y cavitación en el lóbulo superior derecho. El urinalisis de la paciente muestra hematuria de 36 - 38 glóbulos rojos por campo de alto poder y en el sedimento urinario se observó glóbulos rojos dismórficos. En los resultados de inmunoserología se encontró un ANCA-antiproteína 3 (ANCA-PR3) con títulos elevados (86,1 U/ml). La biopsia renal demostró presencia de glomérulos esclerosados y glomérulos con semilunas. Concluyendo fehacientemente que la paciente presenta todos los criterios diagnósticos según la ACR y un cuadro clínico compatible con esta enfermedad.

Poliangeítis Microscópica

Es la vasculitis de pequeños vasos más comúnmente asociada a ANCA antimieloperoxidasa (ANCA-MPO). La edad más común de presentación es entre los 40 a 60 años siendo más frecuente en hombres. El riñón, órgano más frecuentemente involucrado en esta patología, se afecta en aproximadamente el 90% de los pacientes, quienes también presentan dolor abdominal, tos y hemoptisis. Se caracteriza por la presencia de ANCA-MPO siendo positiva en 80% de los pacientes. No presenta hallazgos de inflamación granulomatosa necrotizante.⁸

No suele producir alteraciones de vías aéreas superiores ni nódulos pulmonares. Sin embargo, está asociada a capilaritis pulmonar que puede

llevar a hemorragia pulmonar. Se pueden encontrar datos histológicos de vasculitis o glomerulonefritis pauciinmunitaria; además de velocidad de eritrosedimentación (VES) aumentada, anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y trombocitosis.¹

La paciente presentó cuadro clínico caracterizado por afección de vías aéreas superiores, muy poco frecuentes en la poliangeítis microscópica; además, la inmunoserología que mostró ANCA-PR3 positivo (86,1 U/ml) y ANCA-MPO Negativo (0,127 U/ml) hacen este diagnóstico menos probable.

Síndrome de Churg-Strauss

Es una enfermedad poco frecuente (1 - 3 por millón). La edad de inicio varía entre los 15 y los 70 años siendo más prevalente en hombres. Se presentan 3 fases: rinitis alérgica y asma; enfermedad parecida a neumonía con infiltrado eosinofílico; y vasculitis sistémica de pequeños vasos con inflamación granulomatosa. Casi todos los pacientes tienen más de 10% de eosinófilos en sangre.⁸ A parte de los datos pulmonares, con crisis asmáticas intensas e infiltrados pulmonares, otra de las manifestaciones más comunes es la mononeuritis múltiple que ocurre en el 72% de los casos.¹

La paciente sólo presenta antecedente de crisis asmática hace dos años sin requerimiento de cuidados intensivos y sin presentar alguna crisis severa a lo largo de la evolución del cuadro actual. Tampoco presenta mononeuritis o polineuritis de alta incidencia para este diagnóstico. De los datos de laboratorio presenta eosinofilia de 14% y en la radiografía de tórax un infiltrado de tipo intersticial de predominio derecho parahiliar que, aunque presentes en esta enfermedad, son inespecíficos y carecen de valor diagnóstico. Finalmente, aunado a lo mencionado anteriormente, se descarta esta enfermedad por la presencia de la afección renal, poco frecuente en el síndrome de Churg - Strauss y

la ausencia de crisis asmáticas severas al inicio del cuadro.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Definición

La GW es una enfermedad sistémica que forma parte del grupo de síndromes primarios de vasculitis. Es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta preferencialmente las vías aéreas superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis.⁹ Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta las arterias y venas de pequeño calibre.¹

Epidemiología

La GW es una enfermedad poco frecuente con prevalencia estimada de tres en cien mil. Es sumamente rara en la raza negra en comparación con la blanca; con una prevalencia mayor en los hombres sobre las mujeres (3:2), aunque otros autores refieren una prevalencia de 1:1.^{1, 10} Puede observarse a cualquier edad; alrededor del 15% de los pacientes tienen menos de 19 años y rara vez aparece antes de la adolescencia; la edad promedio de aparición es a los 40 años.¹

Etiología

La causa precisa sobre el origen de la GW no se conoce aún. La semejanza con la panarteritis nodosa clásica y la enfermedad del suero sugiere que la GW puede representar alguna forma de hipersensibilidad, posiblemente a un germen u otro agente medioambiental inhalado, pero esta posibilidad no está demostrada. La presencia de granulomas y la buena respuesta a la terapia inmunosupresora también apoyan con fuerza un mecanismo inmunológico, quizá del tipo mediado por células.¹¹

Fisiopatología y Patogenia

Los rasgos histopatológicos característicos de la GW

son la vasculitis necrotizante de las arterias y venas de pequeño calibre y la formación de granulomas que pueden ser intravasculares o extravasculares.¹ Se caracteriza por presentar granulomas necrotizantes agudos del tracto respiratorio superior (oreja, nariz, senos, faringe), el tracto respiratorio inferior (pulmones) o ambos; vaculitis necrotizante o granulomatosa que afecta a los vasos de calibre pequeño y medio más prominente en los pulmones y vías aéreas superiores pero que afecta también otros sitios; y enfermedad renal en forma de glomerulonefritis necrotizante focal en su forma leve o temprana y como glomerulonefritis con semilunas en lesiones más avanzadas.¹¹ Generalmente, se aprecia escasez de inmunocomplejos en la membrana del glomérulo o ausencia de éstos, por lo que se le denomina glomerulonefritis pauciinmune.^{3, 11}

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas de los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos y monocitos. Existen dos métodos para detectar ANCA: inmunofluorescencia, en donde se reporta ANCA-citoplasmático (ANCA-c) y ANCA-perinuclear (ANCA-p) según el patrón con que se tiñen los anticuerpos séricos al unirse a los neutrófilos indicadores; y el ensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima (ELISA por sus siglas en inglés), reporta títulos de ANCA-PR3 y ANCA-MPO. El antígeno principal del ANCA-c es la proteinasa 3 presente en los gránulos azurófilos y lisosomas de los neutrófilos y monocitos en reposo. No se conoce la razón por la cual los pacientes con GW desarrollan ANCA-c. Observaciones in vitro e in vivo tratan de explicar cómo el ANCA-c participa en la patogenia de la enfermedad. Implicando en este mecanismo al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL) como responsables de la salida de la proteinasa 3 desde su localización intracelular a la membrana celular donde pueden interactuar con ANCA-c produciendo concomitantemente la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. La participación de los ANCA-c en la patogenia de la GW no es clara

debido a que un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad activa son ANCA-c negativos lo que excluye una relación causa efecto directa en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo, el ANCA-c es un buen marcador de actividad de la enfermedad en pacientes cuyo ANCA-c es positivo.^{1,3}

Clínica

El patrón clásico que caracteriza a la enfermedad es una triada de afección que involucra la vía respiratoria superior, pulmón y riñón.³

La vía respiratoria superior es afectada en un 95 % de las veces en los pacientes con GW.¹ El paciente debuta con sinusitis crónica que no mejora con antibióticos (51%), afección nasal (36%), otitis media (25%), disminución de la audición (14%), otalgia (9%), lesiones orales (3%) y con estenosis subglótica (1%).^{1,5,12}

La afección pulmonar es una manifestación fundamental en la GW, presentándose 45% de las veces al inicio de la enfermedad y 87% de las veces durante el curso de la misma.^{1,5} Puede presentarse en un paciente asintomático con hallazgos anormales en la radiografía o puede manifestarse con síntomas pulmonares como tos, hemoptisis, disnea y menos frecuente pleuritis.¹ Característico de la GW son los infiltrados nodulares y cavitaciones bilaterales presentes en un 95% de las veces y 45% de las veces como signo debutante de la enfermedad; además, puede haber patrón de vidrio esmerilado que sugiere hemorragia alveolar.^{3,11} La enfermedad renal se presenta sólo en un 20% de los pacientes desde el inicio de la enfermedad; sin embargo, se encuentra en un 80% de los pacientes a lo largo de la evolución de la misma.^{1,3} Esta afección renal, usualmente, domina el cuadro clínico y sin tratamiento aumenta la mortalidad. La glomerulonefritis suele ser asintomática y puede progresar rápidamente y producir insuficiencia renal; se presenta con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos en orina.^{1,3,11,13,14,15}

Existen otras manifestaciones como fiebre (50%), debilidad generalizada, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal (35%), artralgias y artritis (32%), lesiones en piel como pápulas o púrpuras palpables (46%), afección ocular como conjuntivitis, dacriocistitis, escleritis (18%), manifestaciones neurológicas (23%) y afección cardiaca como pericarditis (8%). Entre los hallazgos de laboratorio se encuentra aumento de la VES, anemia normocítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, aumento de la creatinina y nitrógeno de urea. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GW presentan ANCA-c positivo. Un pequeño porcentaje presentan ANCA-p positivo.^{1,13,16}

Tratamiento

Tradicionalmente se utiliza una combinación de prednisona y ciclofosfamida. Esta terapia produce remisión en un 90% de los pacientes y un 75% de los pacientes alcanzan remisión completa.⁵ Entre los tratamientos para inducir remisión están la prednisona a altas dosis (1 mg/kg/día durante el primer mes y se disminuirán progresivamente) y la ciclofosfamida V.O. o I.V ambos por 3 a 6 meses hasta obtener una remisión estable.¹⁰ Si la GW es limitada está indicado reemplazar la ciclofosfamida por metotrexate (20 – 25 mg una vez a la semana). La plasmaféresis está indicada en pacientes que presentan anticuerpos en la membrana basal del glomérulo, en los que presentan hemorragia pulmonar severa y creatinina mayor de 5,96 mg/dL.^{5,10}

La ciclofosfamida es una droga tóxica con efectos adversos como pancitopenia, cistitis (40%), cáncer vesical (5%), mielodisplasia o toxicidad gonadal.¹ Por lo que se le administran medicamentos para disminuir dicho efectos secundarios como leuprolide para evitar amenorrea, mesna en toxicidad vesical, nistatina para evitar infección por hongos, inhibidores de la bomba de protones para la gastritis, sulfametoxazole y trimetropin sulfa para profilaxis de infección por *Pneumocystis carinii*.¹⁰

Una vez que se ha alcanzado la remisión de la GW, como tratamiento de mantenimiento, se inicia metrotexate 20 – 25 mg/semana V.O. o azatioprina 2 mg/kg/día V.O. por 12 a 18 meses debido a que éstas son menos tóxicas que la ciclofosfamida. La terapia con corticoesteroides no ha demostrado ningún beneficio adicional en la terapia de mantenimiento, por lo que su administración debe reducirse gradualmente después que el paciente se ha estabilizado.^{9, 17}

Pronóstico

La mayoría de las complicaciones no fatales están relacionadas al tratamiento. Incluye los efectos adversos de los glucocorticoides, riesgo aumentado de malignidades y falla de órganos progresiva. Los pacientes con GW tienen un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, probablemente por la naturaleza de la vasculitis. Los pacientes sin tratamiento tienen una tasa de supervivencia de 20% a los 2 años. Sin embargo, la tasa de supervivencia a los 2 años en pacientes con tratamiento es de 90%.¹⁰

En un estudio realizado en una cohorte de 334 pacientes con GW con afección renal, se encontró que 77% de los pacientes respondieron al tratamiento, de éstos, el 42% presentó recaídas en 44 meses.¹⁸ La respuesta de la paciente al tratamiento resultó en mejoría de los síntomas presentados en el cuadro clínico así como disminución progresiva de los niveles de creatinina. Sin embargo, presenta factores predictores de recaída a lo largo de la respuesta al tratamiento como presencia de ANCA-PR3, compromiso pulmonar y de vías aéreas superiores.¹⁸

REFERENCIAS

1. Sneller M, Langford CA, Fauci A. Síndrome de las vasculitis: Granulomatosis de Wegener. Harrison Principios de Medicina Interna. Edición N°15. México, Distrito Federal. Kasper D, Fauci A, Longo D, et al (editores). 2006: 2205- 08.
2. Iglesias A, Coral P, Quintana G, Toro C, Álvarez F, Castillo J, et al. Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. Rev Colomb Reumatol. 2007; 14 (4): 261 – 86.
3. Langford C. Update on Wegener granulomatosis. Cleve Clin J Med. 2005; 72(8): 689-97.
4. 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 and Rheumatism. 1990; 33(8): 1101-7.
5. Shafiei K, Luther E, Archie M, Gulick J, Fowler M. Wegener Granulomatosis: Case Report and Brief Literature Review. J Am Board Fam Pract. 2003; 16: 555-9.
6. Haris M, Koulaouzidis A, Yasir M, Clark S, Kaleem M, Mallya R, et al. Wegener's Granulomatosis. CMAJ. 2008; 178 (1): 25-6.
7. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson E. Wegener's Granulomatosis. Lancet. 2006 Apr 22; 367(9519): 1362-6.
8. Mansi I, Ophran A, Rosner F. ANCA associated small vessels vasculitis. Am Fam Physician. 2002; 65(8): 1615-21
9. Antunes T, Valente CS. Granulomatose de Wegener. J Bras Pneumo. 2005; 31(1): 21-6.
10. Graves N. Wegener granulomatosis. Baylor University Medical Center proceedings. 2006; 19(4): 342-4.
11. Schoe F. Vasos sanguíneos: granulomatosis de Wegener. Robins y Cotran Patología Estructural y Funcional. Séptima edición. Madrid, España. Kumar V, Abbas A, Fausto N (editores). 2007: 547.
12. Rezende C, Rodrigues R, Yoshimura R, Puleo I, Rapoport P. Granulomatose de Wegener: relato de caso. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003; 69(2): 261-5.
13. Cardoso I, Cabral L, Zagui R, Santo R, Matayoshi S. Granulomatose de Wegener: relatos de casos. Arq Bras Oftalmol. 2007; 70(6): 1010-5.
14. Paz L, Gómez L, Hernández G, González R, Munster A, Rodríguez L. Granulomatosis de Wegener con manifestaciones neurológicas. A

- propósito de 1 caso. Rev Cubana Med 2001; 40(3): 223-7.
15. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, Marinovic MA, Vargas A, Sobarzo E, et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. Rev Med Chile. 2005; 133: 273 - 8.
 16. López R, García J, Campos J, Mallo N, Alende MR. Manifestaciones neurológicas de la granulomatosis de Wegener. Caso clínico. Rev Med Chile. 2007; 135: 913 – 6.
 17. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M, Boffa J, Ruivard M, Ducroix J, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2008; 359(26): 2790-803.
 18. Hogan S, Falk R, Chin H, Cai J, Jennette C, Nachman P. Predictors of Relapse and Treatment Resistance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Small-Vessel Vasculitis. Ann Intern Med. 2005; 143(8):621-31.