

Granulomatosis con poliangeítis

Granulomatosis with polyangiitis

Laydami Rodríguez Amador^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6117-0271>

Sandra Boroto Lecuna¹ <https://orcid.org/0000-0001-6302-4315>

Isnel Daher Vargas Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1511-6968>

Maribel Misas Menéndez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0956-2918>

Héctor Javier Cruz de los Santos¹ <https://orcid.org/0000-0002-3490-9947>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

* Autor para la correspondencia: laydami.rodriguez@gal.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica de origen autoinmune y de causa desconocida, que se caracteriza fundamentalmente por un proceso inflamatorio que afecta arterias de pequeño calibre, arteriolas y capilares. El proceso inflamatorio constituye el sustrato etiopatogénico de la enfermedad y es el responsable de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la misma.

Objetivo: Presentar un caso clínico con lesiones cavitadas pulmonares, asociado a deterioro de la función renal y afectación de los senos perinasales.

Presentación del caso: Paciente masculino de 37 años de edad, fumador, con cuadro clínico manifestado por tos inicialmente seca, posteriormente esputos hemoptoicos, dolores articulares migratorios, lesiones en piel y mucosas, le realizan radiografía de tórax donde se observan lesiones pulmonares cavitadas, anemia, eritrosedimentación acelerada, daño renal manifestado por proteinuria de 24 h mayor de 0,5g, afectación de senos paranasales y anticuerpos ANCA anti PR3 positivo.

Conclusiones: Se presentó un caso clínico con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis.

Palabras clave: vasculitis; granulomatosis de *Wegener*; granulomatosis con poliangeítis; ANCA.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis or Wegener's granulomatosis (GW) is a systemic vasculitis of autoimmune origin and unknown cause, which is mainly characterized by an inflammatory process affecting small-caliber arteries, arterioles, and capillaries. The inflammatory process constitutes the etiopathogenic substrate of the disease and it is responsible for its clinical manifestations and complications.

Objective: To report a clinical case with cavitated pulmonary lesions, associated with impaired renal function and involvement of the perinasal sinuses.

Clinical case report: We report the case of a 37-year-old male patient, a smoker, with clinical symptoms of dry cough at first, hemoptoic sputum later, migratory joint pain, skin and mucosa lesions. The patient underwent chest x-ray which showed cavitated pulmonary lesions, anemia, accelerated erythrocyte sedimentation rate, kidney damage of 24-h proteinuria greater than 0.5g, involvement of the paranasal sinuses, and positive anti-PR3 ANCA antibodies.

Conclusions: A clinical case was presented with diagnosis of granulomatosis with polyangiitis.

Keywords: vasculitis; Wegener's granulomatosis; granulomatosis with polyangiitis; ANCA.

Recibido: 15/07/2022

Aceptado: 03/10/2022

Introducción

Las vasculitis son un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación de los vasos sanguíneos, el deterioro u obstrucción al flujo de sangre y daño a la integridad de la pared vascular.^(1,2,3,4) Los diferentes síndromes vasculíticos están dados por la localización de los vasos afectados y la histopatología en la que predomina la lesión necrosante o granulomatosa, que permiten su individualización.⁽¹⁾

La primera descripción macroscópica de las vasculitis o arteritis *posmortem* se le atribuye a *Kussmaul* y a *Maier* en 1866. Estas se encuentran entre las enfermedades inmunoalérgicas, aunque en la práctica clínica existen frecuentemente problemas para su correcta clasificación, lo que conduce a retrasos en el diagnóstico y tratamiento.⁽¹⁾

Las vasculitis pueden dividirse en primarias o secundarias (estas últimas asociadas con enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), síndrome de *Sjögren*, y otras enfermedades del tejido conectivo, infecciones, malignidad o drogas).⁽⁵⁾

Las vasculitis primarias constituyen un grupo de patologías clínicamente heterogéneas caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, provoca isquemia distal a la lesión en los órganos y territorios irrigados por los mismos. Se clasifican según el calibre del vaso afectado en vaso grande, mediano y pequeño.⁽⁶⁾

La clasificación de las vasculitis, el consenso internacional de *Chapel Hill* de 2012, establece una agrupación de dichas enfermedades de la siguiente manera: vasculitis de grandes vasos, vasculitis de medianos vasos, vasculitis de pequeños vasos (asociadas a anticuerpos ante citoplasma de neutrófilos (ANCA), asociadas a complejos inmunes), vasculitis de vaso variable, vasculitis de un solo órgano, vasculitis asociadas a enfermedades sistémicas y vasculitis asociadas con una probable etiología.^(2,7)

Dentro de las vasculitis de pequeños vasos, están las asociadas a ANCA, que se caracterizan por ser vasculitis necrotizantes con pocos o sin depósitos inmunes, que afectan predominantemente los vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas, arterias pequeñas); y

se deben a autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, cuyos antígenos son la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3).⁽²⁾

Las variantes más significativas de las vasculitis asociadas a ANCA son la granulomatosis con poliangeítis, la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, la poliangeítis microscópica y la vasculitis asociada a ANCA limitada a un órgano, como la renal.^(2,8)

La granulomatosis de *Wegener* (GW) es una vasculitis sistémica de origen autoinmune y causa desconocida que se caracteriza por un proceso inflamatorio que afecta vasos de pequeño calibre. El proceso inflamatorio constituye el sustrato etiopatogénico de la enfermedad y es el responsable de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad.⁽⁹⁾

En 1931, *Heinz Klinger* describió el primer caso, pero en 1937 se relacionó la granulomatosis con poliangeítis, padecimiento descrito por el patólogo alemán *Friedrich Wegener*. En 1954, *Jacob Godman*⁽¹⁰⁾ y su grupo ampliaron estos conceptos y depuraron los aspectos patológicos de la enfermedad.

Fundamentalmente predomina el aparato respiratorio y los riñones. Más de 90 % tiene problemas respiratorio alto o bajo, o ambos, se presentan enfermedades como sinusitis, otitis media, hipoacusia, ulceración de la mucosa nasal, estenosis traqueo-bronquiales, nódulos pulmonares (con o sin cavitación) o hemorragia alveolar. El compromiso renal aparece aproximadamente en 80 % de los casos, se manifiesta por la proteinuria, la hematuria y la insuficiencia renal.⁽¹¹⁾

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, la determinación de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) y la realización de estudios anatomopatológicos que confirman la sospecha diagnóstica. Otros exámenes pueden ser indicados para precisar la presencia de complicaciones o la extensión de la enfermedad.^(12,13)

La investigación tuvo el objetivo de presentar un caso clínico con lesiones cavitadas pulmonares, asociado a deterioro de la función renal y afectación de los senos perinasales.

Presentación del caso

Paciente masculino blanco de 37 años de edad, fumador de una cajetilla de cigarrillos al día desde los 20 años, hace varios meses comienza con tos seca aislada, posteriormente se muestra húmeda, productiva con expectoración verdosa, se le realizan radiografía de torax donde se muestran varias imágenes con tendencia a la cavitación mayor paracardiaca izquierda (Fig 1).



Fig 1- Radiografía de tórax donde se muestra varias imágenes con tendencia a la cavitación.

Se hospitaliza al paciente, se realizan estudios del esputos pruebas de bacilos acidorresistentes (BAAR), bacteriológico negativos y en el micológico, se aísla *Candida tropicalis*, se trata como una micosis pulmonar y se comienza tratamiento con anfotericina B, mejora clínicamente, continúa con deterioro clínico, pérdida de peso de 21 kg en los últimos dos meses con malestar general, tos con expectoración hemoptoica, se agrega artritis de rodilla izquierda y tobillo ipsilateral, palidez cutáneo mucosa y reborde hepático palpable. Se le realizan complementarios que muestran anemia y eritrosedimentación acelerada, TAC de tórax que muestra múltiples imágenes cavitadas diseminadas en ambos campos pulmonares en su mitad superior algunas con paredes gruesas y contornos espiculados, además de pequeñas imágenes nodulares de baja densidad de localización subpleural con adenopatías mediastinales superiores y media (Fig. 2).

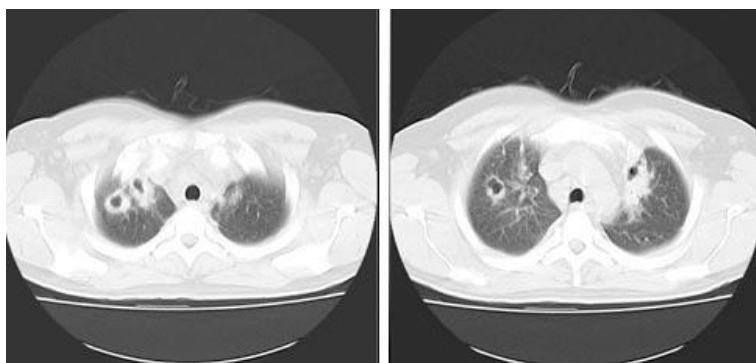


Fig 2 - Tomografía axial computarizada donde se observa múltiples imágenes cavitadas en ambos campos pulmonares.

Se insiste en esputos bacteriológicos, BAAR, GRAM los cuales resultaron negativos, serologías prueba serológica para la sífilis (VDRL), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anticuerpos hepatitis C y antígenos hepatitis B todos negativos.

A los 15 días del ingreso comienza a presentar lesiones en la piel eritematopapulosas violáceas que hacen relieve redondeadas de bordes regulares bien definidos de menos de medio centímetro de diámetro, localizada en miembros inferiores sobre todo en la cara interna de los muslos, en palma de las manos y miembros superiores (Fig. 3).



Fig 3 - Muestra las lesiones eritematopapulosas violáceas tanto en miembros superiores como en miembros inferiores.

Se le realiza biopsia de las lesiones y estudios micológicos, bacteriológicos GRAM, BAAR, estudios microbiológicos negativos y en la biopsia informan una vasculitis granulomatosa supurativa.

En los complementarios evolutivos persiste anemia con eritrosedimentación acelerada, conteo de Addis con leucohematuria y proteinuria. Se realiza proteinuria de 24 h valores 0,54 g.

En la TAC de senos paranasales se informa presencia de material hiperdenso a nivel del seno frontal izquierdo casi en su totalidad así como seno maxilar derecho e izquierdo en menor cuantía. Algunas celdas etmoidales derechas también ocupado por dicho material (Fig. 4).

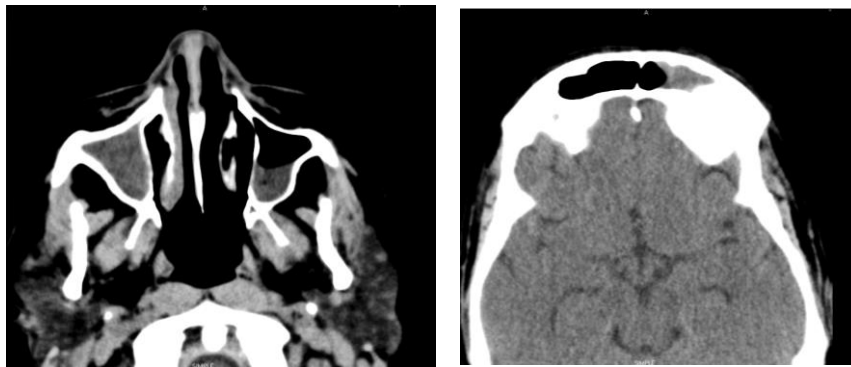


Fig 4 - Tomografía axial computarizada de senos paranasales que muestra material hiperdenso a nivel del seno frontal izquierdo, así como seno maxilar derecho e izquierdo en menor cuantía.

Se realizan pruebas inmunológicas:

ANCA (Cribado anti PR3 y MPO) positivo

ANCA/anti PR3: positivo alto

ANCA/anti MPO: negativo

ANCA atípicos/ anti BPI, elastasa, catepsina, lizosima, lactoferrina: negativos.

Se concluye con los datos clínicos y los complementarios como granulomatosis con poliangeítis. Inició el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida con mejoría clínica que permitió su incorporación a la vida social.

Discusión

La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, así como el riñón, está mediado por producción de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA); se observa predominantemente en arterias y venas de pequeño calibre.^(14,15)

Es un trastorno poco común cuya prevalencia calculada es de tres casos por 100 000 personas, es muy rara en sujetos de color de la piel negra; la proporción varones/mujeres es de 1:1 y la enfermedad puede aparecer en cualquier edad; la mediana de comienzo es alrededor de los 40 años.⁽¹⁶⁾

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.⁽¹⁵⁾ La afectación pulmonar puede aparecer como múltiples infiltrados nodulares cavitados y bilaterales, como lo observado en el paciente.⁽¹⁵⁾ 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 y es más común con la presencia de c-ANCA, al igual que el síndrome pulmón riñón y se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo.⁽²⁾

Las lesiones renales se caracterizan por una glomerulonefritis focal y segmentaria, que se refiere a una afectación de menos del 50 % de los glomérulos. Lleva a una hematuria microscópica, proteinuria, sedimento activo e incluso falla renal y es dicha afección una de las más determinantes en el pronóstico de la enfermedad. Las 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*).^(15,16)

Las lesiones de la piel (46 % de los pacientes) en forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos, gingivitis hiperplásica, úlceras bucales, genitales y a su vez pioderma gangrenoso.⁽²⁾ En la biopsia se advierten vasculitis, granulomas o ambas alteraciones.^(15,16) Es poco común la afectación cardíaca y del sistema gastrointestinal (0-20 %), aunque en algunos estudios se ha identificado dicho compromiso en el 50 % de los pacientes.^(2,14)

El caso que se presentó expresó varias de las manifestaciones clínicas descritas previamente. No hay certeza de la inmunopatogenia de la enfermedad, aunque la afectación de vías respiratorias sugiere una respuesta inmunitaria aberrante de tipo celular a un antígeno exógeno o incluso endógeno, que penetra por las vías respiratorias altas o reside en ellas.⁽¹⁶⁾ Algunas publicaciones han reportado que el estado de portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se acompaña de una cifra mayor de recidiva de granulomatosis con poliangeítis; sin embargo, no hay pruebas de la participación de dicho microorganismo en la patogenia de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos 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.⁽¹⁵⁾

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*. 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.⁽¹⁰⁾

A nivel radiológico se encuentran infiltrados pulmonares nodulares, cavitaciones únicas o múltiples, opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, un patrón reticulonodular, disminución del volumen pulmonar con alta incidencia de patrón en panal de abeja (73-84 %). La mayoría de estas alteraciones se evidencian predominantemente en las regiones inferiores y externas del pulmón.⁽²⁾

La granulomatosis con poliangeítis es una patología sistémica y heterogénea, que puede tener diferentes espectros clínicos y fenotipos, de tal manera que se describen 2 formas diferentes: localizada o limitada, que compromete el tracto respiratorio superior, y el motivo de consulta incluirá rionorrea, sinusitis a repetición, exudado en los oídos, que no mejoran con el tratamiento utilizado, es más común en la población joven y en mujeres.⁽²⁾

La forma sistémica o difusa tiene compromiso renal y/o del árbol respiratorio bajo, junto con síntomas sistémicos como fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso que podrían constituir un síndrome constitucional.⁽²⁾

Los anticuerpos ANCA tienen una elevada correlación clínica, forma parte de los criterios actuales para el diagnóstico de la enfermedad, se estima que la sensibilidad diagnóstica de los ANCA es del 66 % y la especificidad del 98 %, pero no será sustitutivo del diagnóstico histopatológico.^(2,16)

Según los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología, la granulomatosis con poliangeítis se define por la presencia de al menos 2 de los siguientes:

- Inflamación nasal u oral: úlceras dolorosas o indoloras o descarga nasal sanguinolenta o purulenta.
- Anormalidades en los Rayos x de tórax: nódulos pulmonares, infiltrados pulmonares o cavitaciones.
- Sedimento urinario anormal: hematuria microscópica, con o sin glóbulos rojos dismórficos.
- Inflamación granulomatosa: biopsia de una arteria o del área perivascular que muestre inflamación granulomatosa.

La sensibilidad de estos criterios es de 88 % y la especificidad es de 92 %.^(2,14,15)

La granulomatosis con poliangeítis (*Wegener*) era uniformemente letal en termino de meses de su diagnóstico, con la administración de glucocorticoides se ha logrado moderada mejoría sintomática, con escaso efecto en la evolución definitiva del trastorno, el tratamiento con ciclofosfamida modificó los resultados para el paciente, de modo que en >90 % de los enfermos se produjo mejoría, remisión completa en 75 % de ellos y la supervivencia quinquenal fue mayor al 80 %.⁽¹⁶⁾

Se concluye que una vasculitis sistémica poco frecuente debe ser sospechada en todo paciente con daño de la vía respiratoria y glomerulonefritis. Sus criterios diagnósticos se basan en la clínica, exámenes de laboratorio, imágenes e histología. La expresión de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) tiene elevada especificidad y el uso de esteroides e inmunosupresores constituyen los pilares fundamentales del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Chércoles Cazate LE, Fong Estrada JA. Algunas especificidades sobre las vasculitis. MEDISAN. 2016. [acceso: 10/02/2021];20(11):2395. Disponible en: <https://www.medisan.sld.cu>
2. Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves. Rev. Cuban de Reumatol. 2016 [acceso: 10/02/2021];18(1):36-44. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
3. Flores Suárez LF, Alba Marco A. Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un centro de tercer nivel de enfermedad respiratoria (1982-2010). Gaceta Médica de México. 2015 [acceso: 10/02/2021];151:176-85. Disponible en: <https://www.anmm.org.mx>
4. Hernández López A, Panigua Tapia M, Uriel Rojo C, Cortés Rodríguez Orozco, AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). Med Int Méx. 2019. [acceso: 10/02/2021];35(2):251-67. Disponible en: www.medicinainterna.org.mx
5. Cervera castillo H, Blanco Favela F, Silva López YF, Paredes Rivera GE, Torres Caballero V. Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017 [acceso: 10/02/2021];55 (4):430-40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457751260006>
6. Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A, Fernández Fraga P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo. Protocolo diagnóstico y terapéutica pediátrica. 2020. [acceso: 4/03/2019];2:239-48. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
7. Ladrón de Guevara D, Cerda F, Carreño MA, Piottante A, Bitar P. Actualización en el estudio de Granulomatosis con poliangeítis (Granulomatosis de Wegener). Rev Chil Radiol 2019; 25(1): 26-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/so717-93082019000100026>
8. Zazueta Montiel B, Flores Suárez LF. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. Reumatología Clínica. 2011;53(7):1-6. DOI: [10.1016/j.reuma.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.10.001)
9. Yambay Latta MF, Solorzano Vela JS. Granulomatosis de Wegener, una afección poco frecuente. Rev. Cuban. de Reumatol. 2019;21(1):e57. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2555184>

10. León Ortiz AG, Guáman Crespo JO, Sánchez Zúñiga MJ, Carrillo Esper R. Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener. *Med Int Méx.* 2017. [acceso: 10/02/2021];33(3):421-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.mex>.
11. Cairoli E, Silvariño R, Méndez E. Granulomatosis de Wegener: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de cinco casos. *Rev Med Uruguay.* 2008; 24:37-41.
12. Sosa H, Calvo A, Leiva N. Caso clínico 02-2017: Varón de 36 años con hipoacusia, proptosis y vértigo. *Rev. Med. Hered.* 2017;28(2):123-8. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v28i2.3113>
13. Nieto Ríos JF, Montoya Roldan D, Aristizábal Alzate A, Ocampo Kohn C, Bello Márquez DC, Zuluaga Valencia GA. Tratamiento exitoso de poliangeítis microscópica con compromiso grave del sistema nervioso central y renal en una paciente anciana. *Iatreia.* 2018 [acceso: 10/02/2021];31(3):300-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932018000300300&lng=en <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n3a08>
14. Vera-Lastra O, Olvera Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco Ruelas M, Gayosso Rivera JA. . Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx.* 2009. [acceso: 10/02/2021];146(2):121-9. Disponible en: <https://www.anmm.org.mx>
15. Jiménez Camacho DC. Granulomatosis con poliangitis (Wegener). *Rev. Méd de Costa Rica y Centroamérica LXXII.* 2016. [acceso: 08/02/2021];72(615):233-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com>
16. Kasper Dennis L. Harrison. *Principios de Medicina Interna* .19 edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2016. México, DF. Volumen II. 385: 2182-86.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.