

Granulomatosis de Wegener

Una enfermedad de varias caras

Wegener's granulomatosis

A disease with many faces

JORGE DE JESÚS CANTILLO, JORGE ERNESTO ANDRÉS DÍAZ,
RAFAEL ENRIQUE ANDRADE • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis de pequeños vasos de etiología desconocida y comúnmente asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). Es un desorden multisistémico autoinmune caracterizado por inflamación granulomatosa necrotizante, necrosis de tejidos y grados variables de vasculitis. El patrón clínico clásico es una triada que involucra las vías aéreas superiores, pulmones y riñones; sin embargo, la GW es actualmente reconocida como una enfermedad sistémica altamente polimorfa que puede afectar cualquier órgano. El diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas, el resultado de biopsias de lesiones relacionadas y la positividad de títulos de ANCA. La gran mayoría de pacientes con vasculitis asociada a ANCA alcanzan el control temporáneo de la enfermedad con la terapia inmunosupresora actualmente disponible. Informamos cuatro nuevos casos de GW en Colombia. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 136-144*)

Palabras clave: *granulomatosis de Wegener, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, ANCA, vasculitis asociada a ANCA, vasculitis.*

Abstract

Wegener's granulomatosis is a vasculitis of the small blood vessels. Its causes are unknown. It is commonly associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). It is a multi-systemic autoimmune disorder characterized by necrotizing granulomatous inflammation, necrotizing tissue and various grades of vasculitis. The classic clinical model is a triad involving the upper respiratory tract, lungs, and kidneys. However, Wegener's granulomatosis is currently recognized as a highly polymorphic systemic illness which can affect any organ. Diagnosis is based on clinical manifestations including biopsies of lesions and positive tests for ANCA. The great majority of patients with ANCA associated vasculitis can control the illness with currently available immunosuppressant therapy. We report on four case of Wegener's granulomatosis in Colombia. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 136-144*)

Key words: *Wegener's granulomatosis, anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA), vasculitis associated with ANCA, vasculitis.*

Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay: Coordinador Médico, Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal ESE. Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael; Dr. Jorge Ernesto Andrés Díaz Ruiz: Coordinador Médico, Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Dr. Rafael Enrique Andrade Pérez: Jefe Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Santa Fe de Bogotá. Docente Facultades de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes. Bogotá D.C.

Correspondencia: Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay. Calle 114 A N 56-34 AP 601, Bogotá D.C. Teléfonos: (571) 7144372-5602009-5603284-5602464

E-mail: md_cantillo@yahoo.com
md_cantillo@hotmail.com

Recibido: 14/V/07 Aceptado: 25/VII/07

Introducción

El término vasculitis comprende un número de entidades clinicopatológicas distintas y en las cuales cada una está caracterizada patológicamente por inflamación celular y destrucción de las paredes de los vasos sanguíneos y clínicamente por los tipos y sitios de los vasos afectados. Aunque múltiples esquemas de clasificación han sido propuestos para categorizar y simplificar la aproximación a estas enfermedades, recientemente su diagnóstico se basa en la identificación de manifestaciones particulares de patrones clínicos, radiológicos, de laboratorio y patológicos (1).

Las vasculitis pueden ser divididas en formas primarias, para lo cual la etiología es desconocida, y formas secundarias que resultan de una u otra forma de condiciones sistémicas tales como una enfermedad autoinmune o una infección conocida (2).

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA comprenden un grupo de desórdenes caracterizados por vasculitis necrotizante con escasez de depósitos inmunes (pauci-inmune) en conjunto con autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes del citoplasma de los neutrófilos, en particular proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Es

común la glomerulonefritis (GN) con necrosis fibrinoide y formación de semilunas (3).

Las vasculitis asociadas a ANCA incluye la GW, la poliangeítis microscópica (PAM) y su forma renal limitada (GN crescéntica y necrotizante idiopática pauci-inmune) y el síndrome de Churg-Strauss. (3-5). Varios estudios han sugerido que la incidencia de estas enfermedades es creciente (6, 7); más de 20 casos/millón de habitantes/año están afectados. El diagnóstico rápido es esencial para reducir el daño permanente causado por vasculitis y muerte por hemorragia pulmonar y falla renal. Si estas condiciones no son tratadas, tienen una mortalidad de 80% a los dos años (4).

La supervivencia de estas condiciones es de 70-80% a los cinco años. La mortalidad temprana frecuentemente resulta por infecciones oportunistas. Los indicadores de mal pronóstico incluyen la edad avanzada, hemorragia pulmonar y enfermedad renal severa. La enfermedad renal en estadio final ocurre en 20-25% de los pacientes (4).

La GW afecta predominantemente los tractos respiratorios superior e inferior y en los riñones puede producir glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) como resultado de GN crescéntica y necrotizante. En los pulmones, la GW puede causar hemorragia alveolar difusa (HAD) por capilaritis alveolar. Los ojos, corazón, intestino, piel y el sistema nervioso periférico pueden también estar afectados por vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre (5). Informamos cuatro nuevos casos de GW en Colombia.

Caso 1

Hombre de 42 años de edad quien desde dos semanas previas a su admisión presentó tos seca y rinorrea, posteriormente tos productiva con expectoración hemoptoica, dolor pleurítico, malestar general, astenia, adinamia, fiebre vespéral, disnea progresiva y pérdida de peso no cuantificada. Al examen físico (EF) de ingreso se encontraba polipneico, pálido, febril, con TA: 100/65 mmHg, Fc: 100x', Fr 32x', T 39 C a la auscultación cardiopulmonar ruidos cardiacos taquicárdicos, respiración bronquial y estertores. Los paraclicnicos se resumen en la Tabla 1, radiografía de tórax con infiltrados alveolares difusos bilaterales en ambos campos pulmonares, parcheados y asociados a broncograma aéreo; TAC de tórax con áreas de consolidación del parénquima pulmonar en "parches" de predominio en lóbulos superiores y múltiples imágenes nodulares de contornos mal definidos de localización periférica que parecen relacionarse con vasos pulmonares.

Considerando los hallazgos descritos se llevó a fibrobroncoscopia la cual reportó sangre fresca en el árbol bronquial, lavado broncoalveolar (LBA) negativo y citología LBA con histiocitos 70% y polimorfonucleares (PMN) 30%. Cultivo de esputo con *pseudomona fluorescente/putida* y bacilos-copia negativa. Las biopsias transbronquiales se muestran en las Figuras 1 y 2. Como parte del estudio del paciente se realizó ecografía renal y TAC de senos paranasales que

Tabla 1. Reporte de paraclicnicos.

Paraclicnicos	Caso	1	2	3	4
Hb g/dL		12.9	13.2	9.6	9.7
Leucocitos/mm ³		12100	9700	11600	13600
Plaquetas/mm ³		504000	438000	459000	616000
VSG mm/h		52	52		
PCR mg/L				27	19.1
Creatinina mg/dL		0.9	4.53	1.64	7.9-8.1
BUN mg/dL		10	68.8	20.3	77
Na mEq/L		137	134	140	139
K mEq/L		4.4	4.7	4.1	4.2
Proteinuria mg/dL		Negativo		500	100
Hematuria x campo		5-7	20-25	>250	9-11
Proteinuria gr/día		0.24	2.1	1.4	0.21
Depuración Cr (ml/min)		108.8	21.6	68.9	11
ANAS		1/160	Negativo	Negativo	Negativo
Anti DNA		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
C3(80-160)		180	196	110	143
C4(10-40)		36	33.1	10.5	41
P-ANCA		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
C-ANCA		(+) 1:40	(+) 100	(+) 1.75	(+) - IFI
AgHBs		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AntiHCV		Negativo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo
HIV		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-MBG		Negativo		Negativo	

fueron normales. *Análisis y evolución.* Hombre de 42 años que consultó por hemorragia alveolar difusa, síntomas constitucionales de corta evolución, elevación de VSG, microhematuria sin proteinuria, función renal y ecografía renal normales. Dada la microhematuria mínima, se decidió biopsiar la zona de expresión clínica (transbronquial). Ante la asociación de vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio, ausencia de asma – eosinofilia y C-ANCA (+), se concluye que el diagnóstico es granulomatosis de Wegener. Por la emergencia pulmonar, se inició tratamiento con metilprednisolona 1 g IV/día por tres días y ciclofosfamida (CFM) 1 g IV. Continuó con prednisona (PDN) a 1 mg/kg/día VO (inducción de la remisión). Evolucionó clínicamente en forma satisfactoria con estabilidad respiratoria y desaparición de expectoración hemoptoica. El paciente es controlado ambulatoriamente por nefrología y neumología. Continúa sin compromiso de la función renal.

Caso 2

Paciente masculino de 42 años quien cuatro meses antes del ingreso presentó otalgia derecha con secreción serosa a través del conducto auditivo externo asociado a fiebre no cuantificada, sudoración profusa y escalofríos. Decidió automedicarse con AINES y recibió múltiples antibióticos

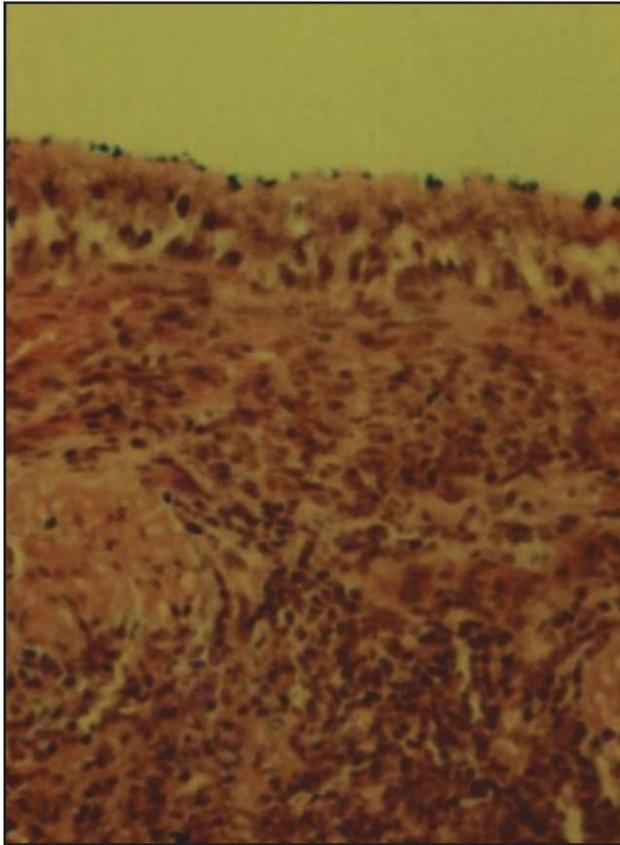


Figura 1. Biopsia transbronquial: mucosa revestida por epitelio respiratorio con inflamación y granulomas.

por indicación de médico particular. Dos meses antes de la admisión fue llevado a cirugía donde le implantaron tubos de aireación, cinco días después presentó inyección conjuntival, por lo que oftalmología considera escleritis, para lo cual formuló prednisolona por tres semanas a razón decreciente de 15 mg/día; desde entonces refirió pérdida significativa de peso, astenia, adinamia, náuseas, vómito, artralgias intermitentes de grandes articulaciones y osteomalgias. A la revisión por sistemas refirió cefalea hemisférica derecha tipo peso, hiporexia con náuseas en el último mes, pérdida de peso (11-12 kg), estreñimiento, nocturia, orinas espumosas, palidez mucocutánea e hipoacusia bilateral. Antecedentes de otomastoiditis, epiescleritis y enfermedad acidopéptica. Al EF hidratado, afebril, pálido, sin signos de dificultad respiratoria, TA 140/85 mmHg, Fc 88 x', Fr 16 x', T 37,2 C. Como hallazgos positivos escleras hipocrómicas, dolor a la digitopresión de seno maxilar izquierdo, escurrimiento posterior mucoso y limitación para la extensión de codo izquierdo. Los estudios paraclínicos se resumen en la Tabla 1. Los estudios de imagen mostraron radiografía normal y ecografía renal normal, TAC de tórax con imágenes nodulares con densidad de tejido blando en el LSD - LSI y en el segmento lateral del lóbulo inferior izquierdo, el último de los cuales presenta contornos mal definidos, opacidades lineales, irregulares, en lóbulo inferior izquierdo de localización posterior. TAC senos

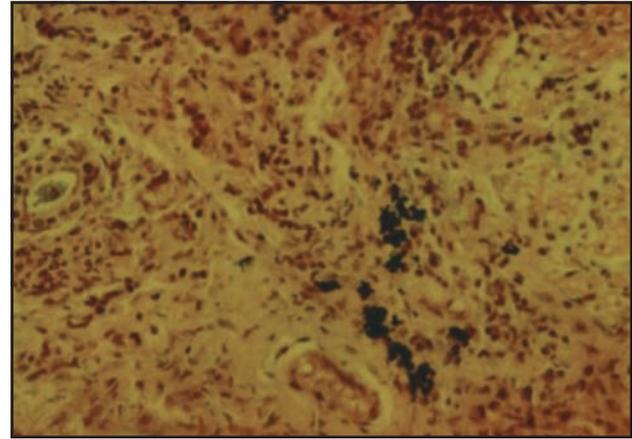


Figura 2. Biopsia transbronquial: pigmento antracótico, inflamación crónica y granulomas mal formados.

paranasales con proceso inflamatorio incipiente limitado al seno esfenoidal derecho. Se consideró glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) por lo que se inició tratamiento con tres bolos de metilprednisolona (uno cada día) seguido de PDN a 1 mg/kg/día VO + CFM 100 mg/día VO. El informe anatomopatológico del espécimen renal se muestra en Figuras 3 y 4. *Análisis y evolución.* Hombre de 42 años con GNRP, falla renal aguda, C-ANCA (+), glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo III (pauci-inmune), microhematuria, presencia de nódulos pulmonares, ausencia de asma y eosinofilia. Se concluyó que el diagnóstico es una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos tipo granulomatosis de Wegener. Posteriormente se tornó urémico y requirió apoyo hemodialítico. Durante su estancia hospitalaria, egresó en remisión y hemodiálisis ambulatoria. En su seguimiento ambulatorio recuperó la función renal residual; pero con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3.

Caso 3

Hombre de 27 años quien 10 días antes refirió malestar general, astenia, adinamia, tos con expectoración hemoptoica e hiporexia. Un día antes del ingreso el paciente presentó progresión de la expectoración hacia hemoptisis franca asociada a múltiples picos febriles no cuantificados y anorexia. Refirió múltiples episodios similares previos de menor intensidad en el curso de crisis asmáticas. Antecedentes de sinusitis crónica, episodios de epistaxis antes del inicio de la enfermedad actual, rinitis alérgica y asma en la infancia. Al EF pálido, alerta, orientado, colaborador, polipneico, TA 110/75 mmHg, Fc 106x', Fr: 24x', T 36.7 C, mucosas pálidas, sin ingurgitación yugular, faringe de aspecto usual con estigmas de sangrado antiguo, sin desviación del tabique nasal. Cardiopulmonar con ruidos cardiacos taquicárdicos, reducción global del murmullo vesicular y estertores en bases. Los estudios paraclínicos se resumen en la Tabla 1. Los estudios de imagen mostraron radiografía de tórax con focos asimétricos en parches y distribución periférica en ambos campos pulmonares; TAC de tórax con áreas de consolidación del parénquima pulmonar

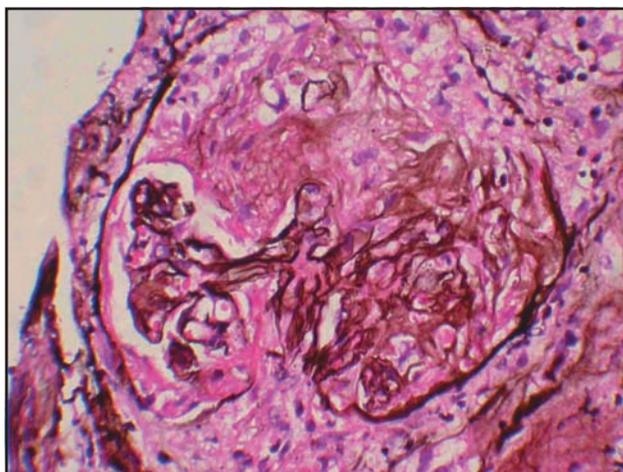


Figura 3. Biopsia renal: proliferación extracapilar celular con necrosis. Fragmentación de membranas basales capilares. Plata metenamina 40x.

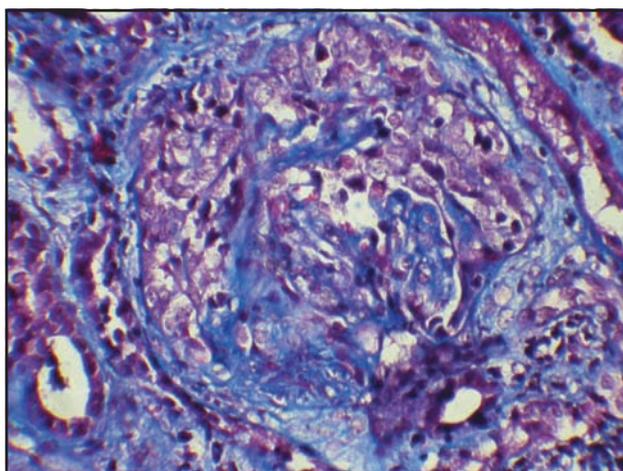


Figura 4. Biopsia renal: proliferación extracapilar fibrocelular con colapso de asas capilares y cambios cicatriciales. Tricromo de Masson 40x.

de predominio en los lóbulos superiores con patrón de vidrio esmerilado perilesional. Por los hallazgos descritos se realizó fibrobroncoscopia que evidenció mucosa traqueal superior en empedrado, asociado a edema generalizado del árbol bronquial y salida de abundante material hemático de todos los campos bronquiales; endoscopia otorrinolaringológica con tabique nasal ligeramente desviado. El LBA mostró hemorragia con macrófagos alveolares (Figura 5), presencia de hemosiderófagos (Figura 6). Los estudios anatomopatológicos realizados se muestran en las Figuras 7, 8, 9 y 10. Se consideró síndrome renopulmonar (SRP) y GNRP por lo que recibió tres bolos de metilprednisolona (uno cada día) IV. Seguido con PDN a 1 mg/kg/día VO + CFM 2 mg/kg/día VO. *Análisis y evolución.* Hombre de 27 años con GNRP, SRP, falla renal aguda, cANCA(+), glomerulonefritis proliferativa extracapilar, infiltrados de ocupación alveolar, microhematuria y ausencia de eosinofilia. Por lo que se consideró vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos clasificada como granulomatosis de Wegener. Con el manejo de inhaladores,

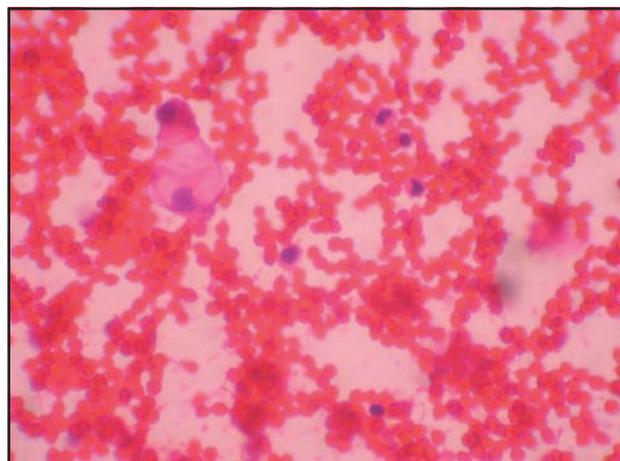


Figura 5. Lavado broncoalveolar: hemorragia con macrófagos alveolares. H-E 40X.

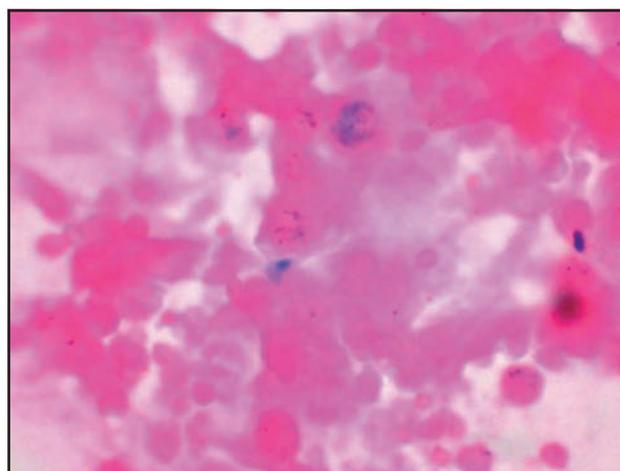


Figura 6. Lavado broncoalveolar: presencia de hemosiderófagos. Azul de Prusia 40X.

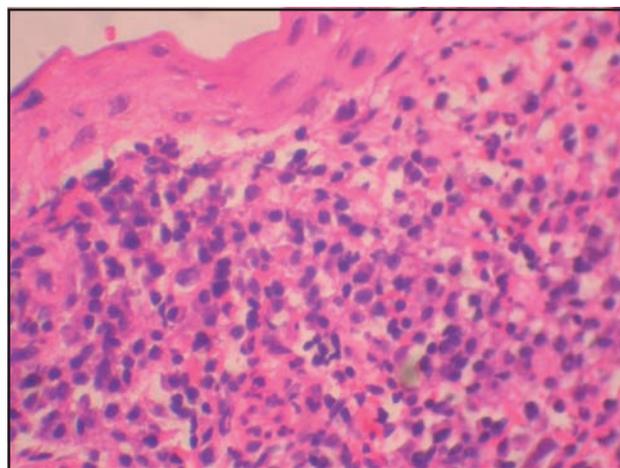


Figura 7. Biopsia lesión subglótica: infiltrado inflamatorio crónico difuso en la submucosa. H-E 40X.

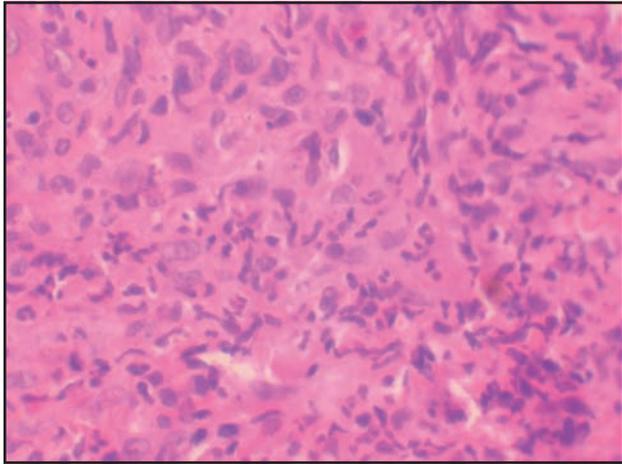


Figura 8. Biopsia mucosa nasal: infiltrado inflamatorio crónico y agudo difuso. H-E 40X.

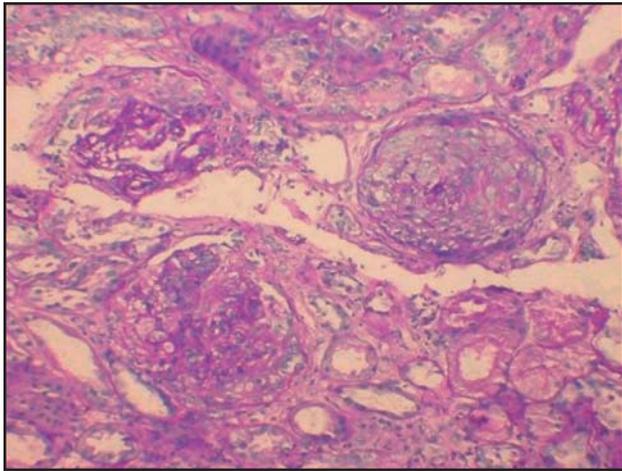


Figura 9. Biopsia renal: proliferación extracapilar y lesión necrotizante segmentaria. Nefritis intersticial.

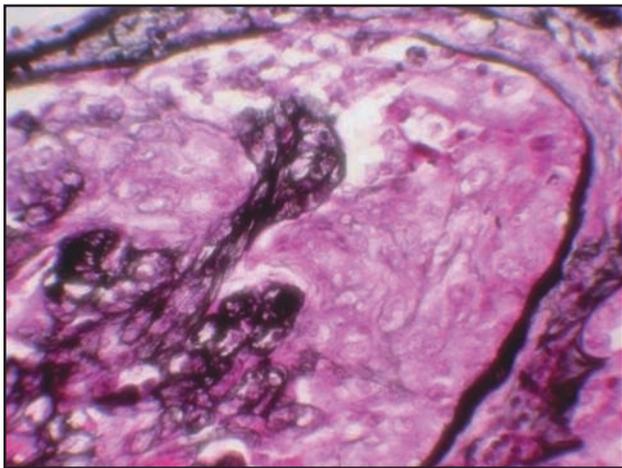


Figura 10. Proliferación extracapilar y lesión necrotizante segmentaria. Nefritis intersticial.

oxigenoterapia, terapia respiratoria y el inicio de la inducción de la remisión, se observó mejoría clínica paulatina hasta dar de alta. Ambulatoriamente presentó recaída de la enfermedad dada por episodio de HAD requiriendo reinducción de la remisión con CFM y terapia adyuvante con plasmaféresis. La función renal se mantuvo en ERC estadio 2.

Caso 4

Mujer de 39 años de edad quien consultó por cuadro de dos semanas de astenia, adinamia, poliartalgias, hiporexia, fiebre y disminución de los volúmenes urinarios. Fue hospitalizada para tratamiento antibiótico por otomastoiditis crónica bilateral. A la revisión por sistemas osteomiasias. Antecedentes de síndrome anémico crónico (seis meses), otomastoiditis crónica bilateral y posterior implante de tubo de ventilación izquierdo (dos meses), parálisis nervio facial derecho y posterior decompresión (dos meses). Al EF pálida, sin signos de dificultad respiratoria, TA 124/76 mmHg, Fc 100x', Fr 18x', T° 37° C; mucosas pálidas, leve edema facial,

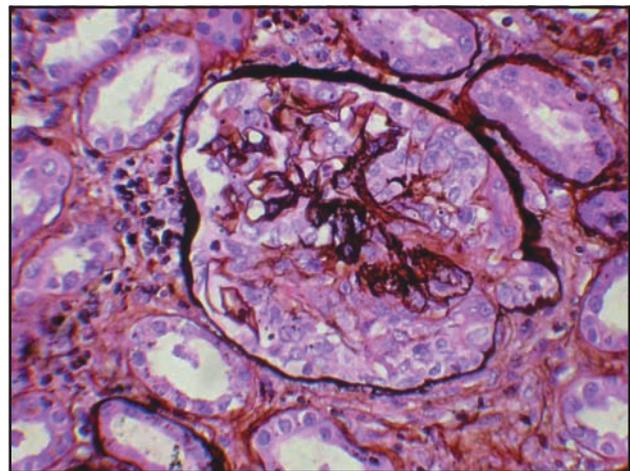


Figura 11. Biopsia renal: proliferación extracapilar celular con colapso de asas capilares. PAS 40x.

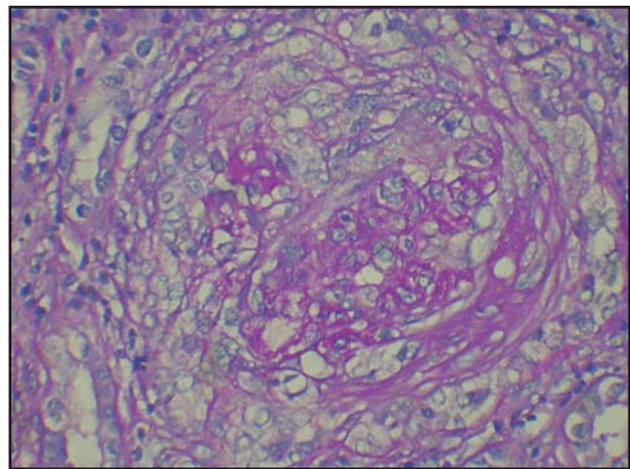


Figura 12. Biopsia renal: proliferación extracapilar celular con colapso de asas capilares. PAS 40x.

eritema malar, tubo de ventilación izquierdo en posición sin otorrea, parálisis facial, Rinne bilateral, Weber izquierdo. Cardiopulmonar con ruidos cardiacos taquicárdicos, soplo sistólico GII/VI en focos de la base y lesión equimótica en dorso de pie izquierdo. Los estudios paraclínicos se resumen en la Tabla 1. Radiografía de tórax normal; ecografía renal con ligero incremento en la ecogenicidad cortical, tamaño normal. TAC oídos (un mes previo) con moderado grado de otomastoiditis crónica bilateral y signos de actividad. El informe anatomopatológico del espécimen renal se muestra en las Figuras 11 y 12. *Análisis y evolución.* Mujer de 39 años con antecedentes de otomastoiditis crónica bilateral, síndrome anémico crónico y parálisis facial quien consultó por síntomas constitucionales con elevación de azoados asociado a microhematuria/proteinuria con riñones de tamaño normal/corteza adecuada (GNRP), proteína C reactiva elevada, cANCA (+) por IFI y glomerulonefritis necrotizante segmentaria en estado activo y crónico con proliferación extracapilar celular, indicando vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos con criterios de clasificación para granulomatosis de Wegener. Por la emergencia renal (GNRP) previa a la práctica de la biopsia renal, se inició metilprednisolona 1 g IV/día por tres días seguido por PDN a 1 mg/kg/día VO y CFM VO a 2 mg/kg/día. Por elevación persistente de la presión arterial, oliguria y uremia, se prescribió hemodiálisis ambulatoria y continuación de la inducción de la remisión para esperar respuesta a la terapia inmunosupresora. Continuó requiriendo hemodiálisis crónica.

Discusión

El presente artículo de casos clínicos de WG es el vigésimo primero que se publica en Colombia para completar un total de 57 casos informados en 63 años de historia de las vasculitis primarias en nuestro país (8).

La GW ha sido observada a cualquier edad, inclusive en niños, pero es más común en adultos mayores con un pico de incidencia en la quinta década de la vida (4, 9, 10). En esta serie, la distribución por edad varió de 27 a 42 años, con un promedio de 37.5 años. Esta edad promedio al momento de la presentación fue diferente a otros estudios, como el de Jennings et al (55 años, rango 26-79 años) (11) y el de Hoffman et al (41 años, rango 9-78 años) (12). La edad ha mostrado desempeñar un papel importante en el pronóstico de la GW en pacientes de mayor edad comparados con pacientes jóvenes (13, 14).

En cuanto al sexo, hubo predominio del sexo masculino. Los hombres se afectan más que las mujeres tanto en GW como en poliangeítis microscópica (PAM) en una relación de 1,7:1 y 1,8:1 respectivamente (15, 16). No es sorprendente entonces, el predominio del sexo masculino a pesar de ser una serie pequeña.

La publicación en 1994 de la conferencia de consenso de Chapell Hill sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas, presentó una definición operativa de la GW así: "Inflamación granulomatosa del tracto respiratorio y vas-

culitis necrotizante afectando vasos de pequeño y mediano tamaño (Ej.: capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrotizante es común". (5). Sin embargo, hoy día se sabe que la GW es reconocida como una enfermedad sistémica altamente polimorfa que puede afectar cualquier órgano (5).

En esta serie, el promedio de duración de la enfermedad prodrómica fue de cinco semanas, lo cual es muy cercano a otros informes (17). La ocurrencia de enfermedad prodrómica de duración significativa, indica en la mayoría de los casos, necesidad y oportunidad de diagnósticos más tempranos, y la adopción de pruebas serológicas adecuadas desarrolladas en un contexto clínico apropiado que ayudará a precisar los diagnósticos (17). La duración de la enfermedad prodrómica y el grado de disfunción renal, evaluado por el nivel de creatinina sérica, también están en concordancia con valores citados por otras series (17).

Dos de nuestros pacientes se presentaron con HAD (uno como parte del síndrome renopulmonar). El compromiso pulmonar es una manifestación característica tanto de la GW como del síndrome de Churg-Strauss (SCS), y menos aún en la PAM. El pulmón es el órgano más comunmente afectado en la GW con evidencia de compromiso en más de 90% de pacientes durante el curso de la enfermedad; en 9% de los casos es el único órgano afectado. El compromiso pulmonar varía desde cambios subclínicos evidenciados por tomografía computarizada de alta resolución y el hallazgo de macrófagos cargados de hemosiderina hasta una hemoptisis devastadora. La GW puede afectar todas las partes del tracto respiratorio, resultando en gran variedad de síntomas. Sin embargo, el compromiso pulmonar asintomático es común, ocurriendo en más de 30% de los casos. Aproximadamente 5% de los pacientes tendrán una presentación fulminante que requiera ventilación asistida (18).

La HAD ocurre como consecuencia de capilaritis pulmonar en las vasculitis asociadas a ANCA, y es una causa importante de morbimortalidad. También puede originarse como resultado de un sangrado importante por la enfermedad endobronquial (18). Series publicadas reportan la incidencia de HAD alrededor de 7-45% en GW (12, 19, 20) y de 10-30% en PAM (21). Es rara en el SCS (22), pero casi invariable en la capilaritis pulmonar pauci-inmune aislada (23). La mortalidad aguda asociada con HAD y vasculitis subyacente es aproximadamente de 60%, seis veces mayor que la vasculitis sin hemorragia pulmonar (20, 24).

En el síndrome renopulmonar (SRP) [término específico que denota simultánea o continuamente hemorragia pulmonar (HP) y glomerulonefritis (GN)] secundario a vasculitis necrosante, la hemoptisis suele ser el síntoma inicial ya sea precediendo o, más a menudo, coexistiendo con la GN. Puede tratarse de una expectoración hemoptoica sin disnea o de una HP grave con anemia e insuficiencia respiratoria agudas. Así mismo, se observan casos de HP oculta, por lo que pueden realizarse técnicas especiales para su documentación. Durante los brotes de HP, la radiografía

torácica demuestra infiltrados en parches alveolares que reflejan la localización múltiple de la hemorragia alveolar. Puede evidenciarse también una opacificación difusa que abarque la totalidad de los campos pulmonares. En estos casos, el diagnóstico diferencial incluye la neumonía y el edema pulmonar. En la fase de resolución, suele observarse un patrón reticular y las alteraciones pueden desaparecer a las dos semanas del inicio. Después de múltiples episodios de hemorragia alveolar, puede aparecer un patrón intersticial residual como consecuencia del desarrollo de una fibrosis pulmonar (17, 25-27).

Aunque el pulmón es el órgano más comúnmente comprometido en la WG, la HP no es común. En pacientes con WG y SRP, la HP es a menudo la presentación inicial de esta enfermedad (26).

La broncoscopia temprana está indicada en la mayoría de pacientes con sospecha de HAD. La broncoscopia intenta documentar la hemorragia alveolar y excluir infección. Un conteo incrementado de células rojas sanguíneas en LBA secuencial del mismo sitio es considerado diagnóstico de HAD. En casos subagudos, conteos cuantitativos de la concentración de hemosiderina en macrófagos alveolares de una muestra de espécimen de LBA puede tener buena sensibilidad para el diagnóstico. Los especímenes de LBA deben ser estudiados también desde el punto de vista microbiológico (28).

Al analizar detenidamente los casos presentados aquí, encontramos que el caso 2 tenía como antecedente otomastoiditis crónica y epiescleritis, en tanto que el caso 4 tenía como antecedente otomastoiditis crónica. Es probable que en el momento de estos diagnósticos, estos pacientes tenían una forma localizada o limitada de la GW. Es decir, manifestaciones de la enfermedad que no amenazaban la vida en el corto tiempo. Esto incluye, enfermedad de la vía aérea superior, pérdida de la audición, lesiones dérmicas, artritis/artralgias y nódulos e infiltrados pulmonares que no comprometen significativamente la función pulmonar. Por definición, estos pacientes no tienen síntomas sistémicos ni compromiso renal (1, 3-5, 29). Creemos que estos dos pacientes con una forma localizada e indolente de la enfermedad (en un principio), posteriormente sufrieron una transformación hacia una enfermedad sistémica (síntomas constitucionales y GNRP) (4).

Por otra parte, los clínicos deben sospechar GW en pacientes con otitis media recurrente, problemas otológicos, compromiso de las glándulas salivares, nariz y nasofaringe en una distribución de línea media, parálisis del nervio facial, o coexistencia de enfermedad infecciosa con falla del tratamiento antibiótico (30). La pérdida auditiva es un hallazgo frecuente en GW, resultado del compromiso del nervio coclear o por obstrucción crónica de la trompa de Eustaquio. La parálisis facial (caso 4) ocurre en 5% de los pacientes con GW (29, 31).

En cuanto a la rinosinusitis crónica, muchos pacientes persisten con síntomas nasales y sinusales a pesar de terapias

adecuadas. En algunos casos, una condición inflamatoria subyacente tal como alergia ambiental puede ser la causa de síntomas persistentes. Otras condiciones granulomatosas más serias, sin embargo, también pueden ser responsables o enfermedades infecciosas crónicas insidiosas deben ser consideradas. Cuando nos enfrentamos a un paciente con síntomas significantes e inmanejables a pesar de terapia médica o quirúrgica agresiva, debemos considerar esta situación como un escenario clínico que amerita evaluación exhaustiva para investigar patologías subyacentes (32).

El caso 2 de esta serie presentó manifestaciones oftalmológicas dos meses antes de su admisión hospitalaria. El compromiso ocular en GW es común y reportado en más de 50 a 60% de los casos y en más de 87% en algún momento durante la vida de los pacientes. Puede estar presente al momento del diagnóstico o en efecto ser manifestación de presentación en 8 a 16% de los pacientes. La morbilidad ocular severa puede ser una complicación tanto de las formas limitadas o severas de la GW. Frecuentemente, sin embargo, los síntomas y signos iniciales pueden más bien ser inespecíficos y simular enfermedades menos significantes. Esto puede retardar el diagnóstico y la iniciación de terapia (9).

Las complicaciones oftálmicas pueden resultar de una variedad de patologías como vasculitis de arterias, venas y arteriolas pequeñas, inflamación granulomatosa, trombosis vascular y hemorragia, o como consecuencia de inflamación crónica o isquemia. El compromiso ocular es variado y puede oscilar de conjuntivitis leve a epiescleritis, escleritis, esclerouveítis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares, vasculitis retinal, obstrucción nasolacrimal, dacriocistitis y masas retroorbitales. Los más comunes hallazgos reportados en los ojos son la queroescleritis y la enfermedad orbital, manifestándose como proptosis (9).

El compromiso ocular puede también ser visto en otras vasculitis sistémicas, aunque mucho menos que en la GW, especialmente como precursor inicial de la enfermedad (9).

Tres pacientes de nuestra serie desarrollaron GNRP en algún momento de su historia natural. La lesión renal más representativa de las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA es la GN proliferativa extracapilar pauci-inmune con formación de semilunas. Las lesiones granulomatosas son raras en el riñón (33). Las GN con proliferación extracapilar se caracterizan por la existencia de un acúmulo de células en forma de "semilunas" que desplazan y ocupan las estructuras normales del ovillo glomerular. Las GN extracapilares asociadas a ANCA son de tipo III, es decir, que en la inmunofluorescencia hay un mínimo o no hay depósitos de material inmune en el ovillo glomerular (pauci-inmune). En el estudio con microscopio óptico aparecen zonas de necrosis segmentaria por lo que se denomina GN proliferativa extracapilar necrotizante pauci-inmunes. Se considera que este tipo III constituye una forma de vasculitis limitada al riñón (34).

El compromiso renal no es una presentación común (18%) en pacientes con GW, pero más de 77% de los pacientes desarrollarán GN (4). En esta casuística, tres de cuatro pacientes habían desarrollado GNRP en el momento de su presentación, y dos de tres requirieron soporte dialítico. Esto se debe a que desde el punto de vista histológico, estos dos pacientes tenían proliferación extracapilar en 50% de los glómerulos, celulares y fibrocelulares (caso 2) y proliferación extracapilar celular de 40% con nefritis intersticial aguda severa para el caso 4. Estas semilunas en fase celular favorecieron a estos dos pacientes durante el tratamiento inmunosupresor y les permitió recuperar la función renal residual y salir temporalmente del programa de diálisis.

A todos los pacientes de nuestra serie se les documentó C-ANCA (+). Los ANCA son predominantemente autoanticuerpos IgG dirigidos contra constituyentes de los gránulos primarios de neutrófilos y monocitos. Aunque varios blancos antigénicos han sido identificados, los ANCA dirigidos contra proteinasa 3 (PR3) o mieloperoxidasa (MPO) son clínicamente relevantes, mientras que la importancia de los otros ANCA permanece desconocida. Ambos están fuertemente asociados con vasculitis de pequeños vasos (5).

Sobre la base de la mencionada asociación de los ANCA con las vasculitis de pequeños vasos, un papel patogénico siempre ha sido sospechado. Desde 1990, cuando Falk y cols. (35) mostraron que los ANCA pueden estimular los neutrófilos a sufrir una ruptura respiratoria y liberar constituyentes de los gránulos primarios, muchos estudios *in-vitro* han revelado que estos anticuerpos pueden causar daño vascular *in-vitro* por inducir un amplio rango de funciones efectoras de los neutrófilos, tales como liberación de citoquinas y quemoquinas, y adhesión incrementada con lisis eventual para células endoteliales cultivadas. Estos 15 años de trabajo *in-vitro* son invaluable para entender los mecanismos por los cuales los ANCAs inducen vasculitis (5).

Cuando resultados positivos de inmunofluorescencia (IFI) y ELISA son combinados, la especificidad para vasculitis asociada a ANCA es de 99% y la sensibilidad para GW y PAM es de 73% y 67%, respectivamente. Sin embargo, las pruebas de medición de ANCA por ambos métodos es altamente útil para excluir GN crescética y necrotizante pauci-inmune con baja probabilidad pretest (valor predictivo negativo 99%); cuando hay alta sospecha clínica, la determinación de ANCA es más valioso para soportar tal diagnóstico (valor predictivo positivo 95%) (5).

En relación al resultado serológico de los ANCAs en los casos en discusión (C-ANCA +), el C-ANCA clásico (patrón por IFI que incluye fluorescencia granular citoplasmática con acentuación interlobular central) está usualmente asociado con anticuerpos dirigidos contra la proteinasa-3 y está presente en la mayor parte de pacientes con GW (forma generalizada 70-80% de los casos; forma limitada 60% de los casos) y en cerca de 30% de pacientes con PAM. Un

10% de los casos de GW presentan patrón perinuclear (definido como cualquier fluorescencia perinuclear con o sin extensión nuclear). El C-ANCA clásico está casi siempre dirigido contra PR3, y muy raramente contra mieloperoxidasa (MPO) o simultáneamente contra ambos (5, 36).

Todos los pacientes de nuestra serie fueron admitidos con vasculitis "generalizada", es decir, con manifestaciones de vasculitis asociada a ANCA que amenazaron la función de órganos vitales (36). En este contexto, se consideró que presentaban una fase activa de la enfermedad de importante severidad, por tanto, todos recibieron terapia agresiva de inducción de remisión (primeros tres meses) con base en glucocorticoides y ciclofosfamida (CFM). Todos los casos alcanzaron la remisión e iniciaron una fase de mantenimiento (terapia menos agresiva) con glucocorticoides y azatioprina (AZT). En vista de la considerable toxicidad de la CFM, estrategias para limitar su exposición han sido evaluadas recientemente. El reemplazo de CFM por AZT después de exitosa inducción de la remisión ha sido demostrado que no incrementa la tasa de recaídas comparado con la continuación de la CFM (estudio CICAZAREM) (36, 37).

Dada la alta toxicidad acumulativa de la CFM, el tratamiento debe ser cambiado a agentes menos tóxicos como el metotrexate (MTX), AZT o mofetil micofenolato (MMF) una vez que la remisión es alcanzada (37).

Un estudio piloto probó la eficacia del MMF en el mantenimiento de pacientes con vasculitis asociada a ANCA. Once pacientes recibieron tratamiento convencional, CFM oral más corticosteroides y al alcanzar la remisión, el tratamiento se cambió a MMF (2 g/día). Sólo un paciente recayó en los 15 meses de seguimiento que abarcó el trabajo (38). Otros dos estudios que incluyeron pacientes con vasculitis asociada a ANCA examinaron la seguridad y eficacia del MMF para el mantenimiento de la remisión (39, 40). Los primeros resultados de un estudio aleatorizado controlado, terminado recientemente y donde se compara MMF y AZT para el mantenimiento de la remisión en vasculitis asociada a ANCA (IMPROVE) conducido por el EUVAS (European Vasculitis Study Group) están siendo esperados con gran interés (41).

El único paciente de esta serie que presentó recaída mayor (recurrencia de HAD) después de alcanzar la remisión fue el caso 3. Este paciente requirió reinducción de remisión con CFM y plasmaféresis (adyuvante) con buena recuperación del sangrado alveolar (37). Los resultados preliminares de un estudio multicéntrico controlado randomizado (MEPEX) indicaron que la plasmaféresis comparada con pulsos de metilprednisolona puede llevar a tasas más altas de recuperación renal e independencia de diálisis en pacientes con vasculitis asociada a ANCA y creatinemias mayores de 5 mg/dL, quienes también recibieron CFM para la inducción de la remisión (42). Una revisión retrospectiva de pacientes con HAD que recibieron plasmaféresis como adyuvante a la terapia inmunosupresora, reportaron buena recuperación del sangrado alveolar en todos los pacientes (43).

Referencias

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; **129**: 452-65.
2. Rodríguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18**: 39-47.
3. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; **19**: 17-24.
4. Harper L, Weidanz F. Small vessel vasculitides. *Medicine* 2006; **34**: 456-63.
5. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; **368**: 404-18.
6. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 11-6.
7. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2481-7.
8. Cantillo J, Restrepo JF, Coral P, Alvarez F, Rondón F, Sánchez A, et al. Vasculitis primarias: 62 años de historia en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* 2006; **13**: 288-305.
9. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; **35**: 284-92.
10. Takwoingi YM, Dempster JH. Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; **28**: 187-94.
11. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RS, Lowe J. Wegener's granulomatosis—a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998; **36**: 188-91.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 488-98.
13. Stegmayr BG, Gothefors L, Malmer B, Müller Wiefel DE, Nilsson K, Sundelin B. Wegener granulomatosis in children and young adults. A case study of ten patients. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 208-13.
14. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, Lebovics R, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; **122**: 26-31.
15. Cañas CA, Restrepo JF, Iglesias A. Granulomatosis de Wegener. *Rev Colomb Reumatol* 2001; **8**: 325-44.
16. Iglesias A. Vaculitis refractarias. Aspectos generales. *Rev Colomb Reumatol* 1999; **6**: 144-60.
17. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 42-7.
18. Thickett DR, Richter AG, Nathani N, Perkins GD, Harper L. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 261-8.
19. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 315-33.
20. Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **290**: 1775-8.
21. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 2000; **79**: 222-33.
22. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989; **64**: 28-36.
23. Müller A, Trabandt A, Gloeckner-Hofman K, Seitzer U, Csernok E, Schönemarek U, et al. Localized Wegener's granulomatosis: predominance of CD26 and IFN- γ expression. *J Pathol* 2000; **192**: 113-20.
24. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; **110**: 1305-16.
25. Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* 1999; **8**: 258-62.
26. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; **5**: 107-15.
27. Bosch X, Font J. El síndrome renopulmonar. *Med Clin (Barc)* 1998; **111**: 179-81.
28. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; **25**: 583-92.
29. Mubashir E, Ahmed M, Hayat S, Latif S, Heldmann M, Berney SM. Wegener granulomatosis: a case report and update. *South Med J* 2006; **99**: 977-88.
30. Bucolo S, Torre V, Montemagno A, Beatrice F. Wegener's granulomatosis presenting with otologic and neurologic symptoms: clinical and pathological correlations. *J Oral Pathol Med* 2003; **32**: 438-40.
31. Ribeiro M, Sergillo WI, Ferreira C, Tavares L, Costa C. Bilateral optic neuritis in Wegener granulomatosis. *J Neuro Ophthalmol* 2005; **25**: 25-8.
32. Tami TA. Granulomatous diseases and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; **38**: 1267-78.
33. Merkel PA, Choi HK, Niles JL. Evaluation and treatment of vasculitis in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; **18**: 321-44.
34. Aljama G, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S. Glomerulonefritis extracapilares. Nefrología clínica. 2ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2003.p. 315-21.
35. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; **19**: 263-76.
36. Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; **17**: 257-64.
37. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18**: 25-32.
38. Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1965-71.
39. Haubitz M, de Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 2002; **57**: 421-4.
40. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; **51**: 278-83.
41. Jayne D. Update on the European vasculitis study group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; **13**: 48-55.
42. Gaskin G, Jayne D. Adjuvant plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2A-3A.
43. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 1149-53.