

TRABAJOS ORIGINALES

# Granulomatosis con poliangiitis variedad limitada

## Granulomatosis with polyangiitis limited variety

María Victoria Rosso<sup>1</sup>, Diego Martín Lorienté<sup>2</sup>, Sandra García<sup>3</sup> y Patricia Silvia Della Giovanna<sup>4</sup>

### RESUMEN

La granulomatosis con poliangiitis (GPA) o granulomatosis de Wegener es una vasculitis asociada a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Se caracteriza por el complejo clínico-patológico de vasculitis necrosante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y vasculitis de pequeños vasos de grado variable. Hasta un 50% de los pacientes tienen compromiso cutáneo. Se describen formas limitadas sin glomerulonefritis que, a pesar de tener un mejor pronóstico, pueden ser muy destructivas a nivel mucocutáneo y generar severas secuelas desfigurantes, con lo cual es im-

portante conocer esta variante de la enfermedad para su diagnóstico y tratamiento precoz.

Se presentan dos casos de GPA variedad limitada y se realiza una revisión bibliográfica.

**Palabras clave:** granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis de Wegener, variedad limitada, vasculitis asociada con ANCA.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (3): 104-109

### ABSTRACT

*Granulomatosis with polyangiitis (GPA) or Wegener's granulomatosis is a vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). It is characterized by necrotizing granulomatous vasculitis of upper and lower respiratory tract, glomerulonephritis and small vessels vasculitis of variable degree. Up to fifty percent of patients have skin involvement. There are limited forms without glomerulonephritis that despite having a better prognosis can be very destructive at mucocutaneous level, generating severe disfiguring sequels, so it is important*

*to know this variant of the disease for its diagnosis and early treatment. Two cases of GPA limited variety are presented and a bibliographic review is conducted.*

**Key words:** granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, limited variety, vasculitis associated with ANCA.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (3): 104-109

<sup>1</sup> Ex jefa de Residentes

<sup>2</sup> Médico de Planta

<sup>3</sup> Jefa del Servicio de Patología

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Victoria Rosso

E-mail: mvictoriarosso@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/4/2019

Fecha de trabajo aceptado: 12/9/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangitis (GPA) o granulomatosis de Wegener, como se la conoce clásicamente, es una vasculitis de pequeños vasos de etiología desconocida, patogenia autoinmune e infrecuente, que suele asociarse a ANCA<sup>1</sup>.

En 1931 H. Klinger describió el primer caso, pero fue en 1937 cuando el patólogo alemán F. Wegener relacionó la presencia de granulomatosis con la poliangitis<sup>2,3</sup>. En 1954 J. Godman y colaboradores ampliaron los aspectos patológicos de la enfermedad. En la década de 1980, se observó que los ANCA tenían una especificidad del 95% para su diagnóstico y también que los anticuerpos anti-PR3-c-ANCA se correlacionaban con la existencia de ANCA y con este tipo de granulomatosis<sup>2</sup>.

El cuadro se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrosante y grados variables de vasculitis. El patrón clínico clásico es una tríada que involucra las vías aéreas superiores e inferiores y los riñones, aunque puede afectar cualquier órgano. Se describe una variedad localizada que compromete la vía aérea superior, los oídos, la piel y las articulaciones y produce nódulos e infiltrados pulmonares sin alterar significativamente la función pulmonar. Por definición, en esta variante limitada los pacientes no tienen síntomas sistémicos ni compromiso renal. El diagnóstico se basa en la clínica, radiología, histopatología y marcadores bioquímicos como la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO), ambos anticuerpos de tipo c-ANCA y p-ANCA respectivamente<sup>1,4</sup>. Se describen dos casos de GPA variedad limitada.

El interés de la comunicación es conocer esta variedad limitada de GPA, ya que a pesar de tener un mejor pronóstico, puede ser muy destructiva localmente y afectar la calidad de vida de los pacientes.

## SERIE DE CASOS

### Caso clínico 1

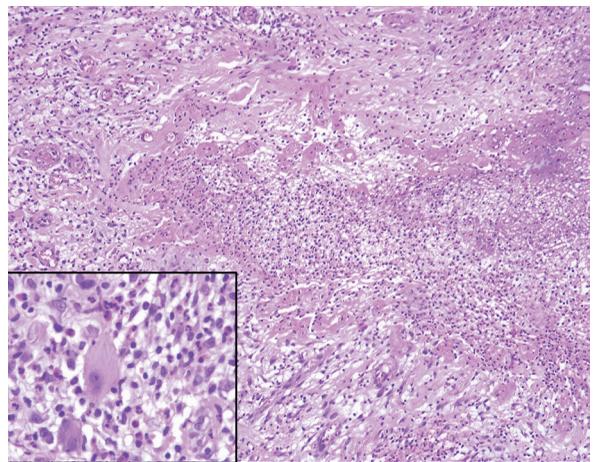
Varón de 46 años con antecedentes de tabaquismo, HTA, esplenectomía y desprendimiento retiniano por trauma y consumo de cocaína en la juventud. Consultó por una dermatosis de 8 meses de evolución, localizada en la zona supralabial y en la porción cartilaginosa del tabique nasal. Se caracterizaba por una úlcera, de fondo cubierto por fibrina, con bordes netos eritematosos de 1,5 cm de diámetro, muy dolorosa, asociada con astenia, adinamia, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (Foto 1). El laboratorio mostró eosinofilia leve, MPO-p-ANCA positivo. Examen directo y cultivos para micobacterias, hongos y parásitos negativos. Radiografía y tomografía computada (TC)

de tórax normales. La TC y la resonancia magnética (RM) del macizo craneofacial (MCF) informaron engrosamiento de la mucosa de la fosa nasal derecha y aisladas adenomegalias submaxilares y yugulocarótidas bilaterales.

El estudio histopatológico de la úlcera de la piel supralabial mostraba un proceso inflamatorio crónico activo granulomatoso, Ziehl-Neelsen y PAS negativo (Foto 2). Descartado el compromiso sistémico, se interpretó como GPA variedad limitada y se inició tratamiento con meprednisona 60 mg y después de 3 semanas se rotó a metotrexato 15 mg semanales, con evolución favorable a los 2 meses de tratamiento, reepitelización completa de la úlcera y resolución del dolor (Foto 3).



**FOTO 1:** Caso clínico 1. Úlcera supralabial en la porción cartilaginosa del tabique nasal, muy dolorosa.



**FOTO 2:** Caso clínico 1. Histología de la úlcera supralabial (HyE, 10X). Extensas áreas de necrosis con sectores abscedados rodeados por una proliferación fibroblástica que incluye infiltrados inflamatorios linfocitohistiocitarios. Acompañan ocasionales células gigantes (Véase detalle, HyE, 40X).



**FOTO 3:** Caso clínico 1. Evolución favorable a los 2 meses de tratamiento.



**FOTO 4:** Caso clínico 2. Úlcera necrótica centrorfacial.

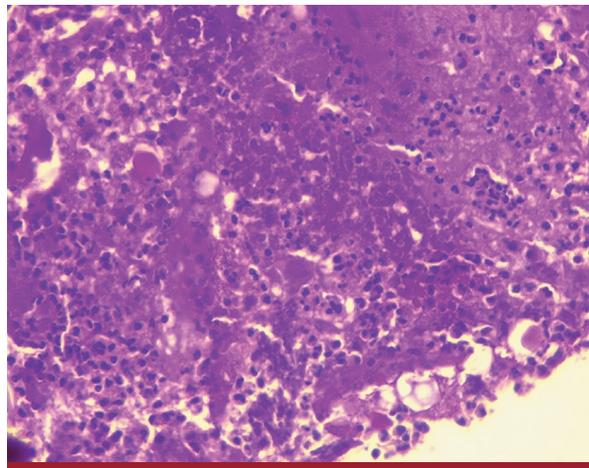
### Caso clínico 2

Mujer de 36 años con antecedentes de hipertiroidismo en tratamiento con metimazol y propranolol, tabaquista, con rinosinusitis de repetición y consumo de cocaína 10 años antes de la consulta. Presentaba una dermatosis de un año de evolución, caracterizada por perforación del tabique nasal y úlcera necrótica en el ala nasal izquierda asociada, en los últimos 3 meses, a fiebre y artralgias, por lo que estuvo internada en otro centro, con cultivos negativos y múltiples esquemas antibióticos, sin respuesta (Foto 4).

Se efectuó laboratorio que mostró eosinofilia leve, ESD elevada, PR3-c-ANCA positivo. Exámenes directos y cultivos para micobacterias, hongos, parásitos y gérmenes comunes negativos. Radiografía y TC de tórax normales. La TC y la RM de MCF describían senos maxilares con engrosamiento mucoso, destrucción de la pared interna del seno maxilar derecho, complejo osteomeatal obstruido por un proceso inflamatorio y ausencia del tabique nasal anterior.

La biopsia quirúrgica de la mucosa respiratoria describió extensas áreas de necrosis rodeadas de infiltrados inflamatorios, con presencia de células gigantes multinucleadas, con Ziehl-Neelsen y PAS negativos, compatible con GPA (Foto 5).

Inició tratamiento con meprednisona 80 mg/día por 3 semanas, ciclofosfamida 15 mg/kg por vía intravenosa (3 pulsos cada 2 semanas y luego cada 3 semanas hasta completar 10 pulsos), después, azatioprina 150 mg como mantenimiento. Abandonó el seguimiento y retornó al mes con progresión de la sintomatología, por lo que se decidió emplear 3 pulsos en días consecutivos de metilprednisolona, 1 g por vía intravenosa, con mejoría parcial. En esta instancia se planteó el tratamiento con rituximab, pero la paciente no regresó a los controles.



**FOTO 5:** Caso clínico 2. Histología de la biopsia quirúrgica de la mucosa respiratoria. Abundante necrosis rodeada por infiltrados inflamatorios mixtos con neutrófilos, histiocitos y, focalmente aisladas, células gigantes multinucleadas (HyE, 40X).

### COMENTARIOS

La GPA es una enfermedad inflamatoria sistémica que compromete predominantemente el tracto respiratorio superior, inferior y los riñones. Es un trastorno infrecuente, caracterizado por vasculitis necrosante granulomatosa de pequeños vasos y ANCA, como define la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) en 1994, actualizada en 2012<sup>5,6</sup>.

Su incidencia anual aproximada es entre 2,4 y 11,3 casos por millón, con igual distribución en ambos sexos<sup>1,7,8</sup>. La edad de inicio de los síntomas suele ser entre los 41 y los 68 años, similar a las otras vasculitis asociadas a ANCA (VAA) que son, en conjunto, el tipo de vasculitis sistémica primaria más frecuente en la población adulta<sup>1,8</sup>. La prevalencia de GPA es significativamente mayor en los caucásicos

del norte de Europa, en comparación con las poblaciones asiáticas y africanas<sup>5</sup>.

Las VAA, como otras enfermedades autoinmunes, tienen una etiología compleja multifactorial aún no del todo dilucidada, de la que forman parte varios factores genéticos de susceptibilidad y desencadenantes ambientales como infecciones, drogas y contaminantes (Tabla 1).

Se han identificado genes de HLA tanto de susceptibilidad como de resistencia a VAA<sup>5,9</sup>. Los factores ambientales relacionados con la etiología son en general desconocidos, aunque se sugirió el sílice<sup>5,9</sup>. Se describieron drogas asociadas a la producción de ANCA; de estas, en nuestros pacientes informamos el consumo de cocaína y de metimazol, así como causas infecciosas y asociación a otras enfermedades autoinmunes<sup>4,5,9</sup> (Tabla 1).

La etiología de las VAA se desconoce y la investigación sobre su patogenia se centra en el propio papel de los ANCA. La presencia de estos autoanticuerpos implica la pérdida de tolerancia y déficits de regulación y participación de los linfocitos T y B en su producción. Múltiple evidencia *in vitro* e *in vivo* apoya el papel patogénico de los ANCA y del neutrófilo<sup>12</sup> (Tabla 1).

Su curso puede ser indolente o rápidamente evolutivo y consta de dos etapas: una localizada o limitada que progresa a una segunda fase sistémica<sup>4</sup>. Los pacientes con enfermedad limitada tienen un debut más temprano, mayor duración de la enfermedad y riesgo aumentado de exacerbación luego de la remisión. Este fenotipo también presenta mayor incidencia de manifestaciones crónicas e insidiosas del tracto respiratorio superior como afección sinusal, perforaciones y colapso nasal como en el segundo de los casos analizados. Además, los pacientes con enfermedad limitada tienen mayor prevalencia de positividad para MPO-p-ANCA, como en el caso del primer paciente<sup>8</sup>.

Los individuos afectados pueden progresar aceleradamente con severo compromiso sistémico vasculítico con predilección por el tracto respiratorio inferior, con capilaritis pulmonar (hemorragia alveolar) y, a nivel renal, glomerulonefritis necrosante con semilunas, entre otros<sup>4</sup>.

Los síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso son la forma de presentación en el 25% de los casos. Los pacientes de los casos analizados se acompañaron de estos pródromos y presentaron una forma limitada de la enfermedad<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la GPA se resumen en la Tabla 2<sup>7</sup>. El 10-50% de los pacientes tie-

Predisposición genética	HLA-DRB*04/ HLA-DRB*0401/ HLA-DRB1*15/ HLA-DRB1*1501 Genes PTPN22, polimorfismo genético SERPINA 1 y PRTN3 (codifica PR3), CTLA-4 elevado
Ambiente	Sílice
Fármacos y drogas	Antitiroideos (propiltiouracilo, metimazol, carbimazol, benziltiouracilo), antibióticos (cefotaxima, minociclina), antihipertensivos (hidralazina), anti-TNF- $\alpha$ (adalimumab, etanercept, infliximab), psicofármacos (clozapina, tioredazina), fenitoína, sulfazalazina, alopurinol, D-penicilamina, levamisol, cocaína
Infecciones	Toxina I del síndrome del shock tóxico de <i>Staphylococcus aureus</i> , bronquiectasias
Enfermedades autoinmunes	Diabetes tipo 1, enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide
ANCA y complemento	Adhesión endotelial y lisis, generación de ERO, proteasas, citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) y NET, excesiva activación de neutrófilos y monocitos
Linfocitos B	Niveles elevados en enfermedad activa y generalizada, aumento del BAFF (factor activador de linfocitos B)
Linfocitos T	Aumento del número y actividad, linfocitos T reguladores defectuosos, aumento de células Th17 reactivas a PR3

**TABLA 1:** Mecanismos implicados en la etiopatogenia de la granulomatosis con poliangitis. Adaptada de referencias 4,5,8-12.

nen lesiones cutáneas, el hallazgo más frecuente es la púrpura palpable<sup>4,7,8,13</sup>. Pueden observarse úlceras, pápulas, nódulos y vesículas. La presencia de lesiones activas en la piel es un fiel marcador de actividad sistémica y obliga al análisis exhaustivo de otros órganos<sup>13-15</sup>.

Las lesiones destructivas rinosinuales en casos severos llevan a la pérdida de sustancia y se manifiestan como necrosis y úlceras en la piel, con distorsión de la anatomía centrofacial, como muestra la paciente del caso 2<sup>4,8</sup>. En la mucosa bucal puede observarse perforación del paladar y, en menor medida, estomatitis ulcerativa, gingivitis hiperplásica y tumefacción de las glándulas salivales<sup>4</sup>. Los diagnósticos diferenciales en la afección de las vías aéreas superiores de la GPA se detallan en la Tabla 3.

Síntomas constitucionales	30-97%
Piel	10-50% Púrpura palpable MMII manifestación más frecuente
Oculares	28-58% Queratitis, conjuntivitis, (epi)escleritis, uveítis, neuritis óptica, granuloma orbitario.
Otorrinolaringológicas	75-98% Manifestaciones típicas: sinusitis, otitis media crónica, hipoacusia
Pulmonares	52-94% Nódulos parenquimatosos bilaterales muy frecuentes, hemorragia alveolar
Cardiovasculares	0-12% Vasculitis de arterias coronarias y miocarditis
Gastrointestinales	5-11% Dolor abdominal, sangrado digestivo o diarrea
Renales	40-100% Glomerulonefritis necrosante
SNP	15-41% Mononeuritis múltiple o, menos frecuente, polineuropatía simétrica
SNC	6-13% Paquimeningitis, es más sugestiva de GPA, vasculitis cerebral

**TABLA 2:** Manifestaciones clínicas de la granulomatosis con poliangitis. Adaptada de referencia 7.

El diagnóstico de GPA se basa en los hallazgos clínicos e imagenológicos característicos, la evidencia histológica de inflamación granulomatosa necrosante y la presencia de ANCA<sup>4,8</sup>. De acuerdo con los criterios de clasificación de la ACR en 1990, la GPA se define por al menos dos de los siguientes cuatro criterios: 1) afectación de los senos paranasales; 2) radiografía de tórax con nódulos, infiltrado pulmonar o cavidades; 3) sedimento urinario con microhematuria o eritrocitos; 4) granulomas histológicos dentro de una arteria o en la zona perivascular de una arteria o arteriola<sup>2,4</sup>.

Los anticuerpos anti-PR3-c-ANCA están presentes en el 50-80% de los pacientes con la forma limitada de GPA y en el 90% de la GPA sistémica o generalizada y solo una minoría (20%) son MPO-p-ANCA. En nuestros casos, uno tenía positividad para MPO-p-ACNA y otro, para PR3-c-ANCA<sup>7,15</sup>. Además, alrededor del 30% son ANCA negativos<sup>5</sup>.

Poliposis nasal o papilomas	Micosis: histoplasmosis, criptococosis, etc.
Forunculosis nasal	Neoplasias: carcinoma escamoso, melanoma, lesiones angiocéntricas inmunoproliferativas
Anormalidades anatómicas	Trauma autoinducido
Abuso de cocaína	Sarcoidosis
Abuso de descongestivos tópicos	Granuloma de la línea media
Sífilis	Tuberculosis

**TABLA 3:** Diagnósticos diferenciales en la afección de las vías aéreas superiores<sup>4</sup>.

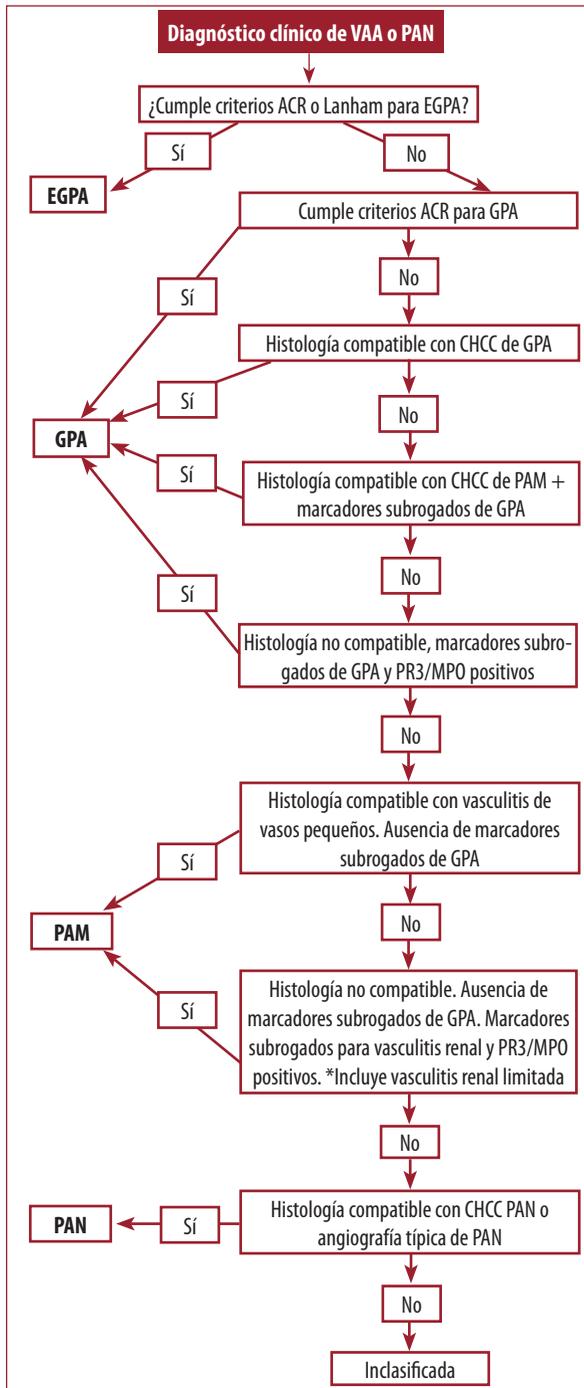
Watts *et al.*, en consenso con la Agencia de Medicina Europea en 2004 y 2006, crearon y validaron un método para aplicar los criterios de la ACR para las VAA y la poliarteritis nudosa (PAN) y las definiciones de la *Chapel Hill Consensus Conference*, a fin de poder clasificar a los pacientes con VAA, dentro de estas, a la GPA, para su uso en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos (Gráfico 1)<sup>5</sup>.

El tratamiento de la GPA incluye una combinación de inmunosupresores como ciclofosfamida y glucocorticoides como potentes fármacos utilizados para la inducción de la remisión y luego se rota a metotrexato para las formas menos graves. Como tratamiento de mantenimiento se utilizan azatioprina, leflunamida, metotrexato, micofenolato de mofetilo y, recientemente, se propuso el rituximab, esquemas terapéuticos utilizados en ambos pacientes<sup>8,12</sup>.

La tasa de mortalidad es del 12,5-25,7%. Los mayores responsables incluyen vasculitis activa, enfermedad cardiovascular, malignidad y, más comúnmente, infecciones bacterianas. Se reconocen como factores de mal pronóstico disminución del filtrado glomerular, edad avanzada, alto puntaje de la escala BVAS, hemoglobina baja y leucocitosis. Mientras que el compromiso del tracto respiratorio superior se asocia a buen pronóstico, la afección cardíaca, gastrointestinal o renal conlleva un pronóstico malo<sup>7,8</sup>.

## CONCLUSIONES

La piel es un blanco común en la GPA. Las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación o aparecer en el curso de la enfermedad y, muchas veces, la dermatología es la llave para el diagnóstico. Dentro de esta seria afección, la variante limitada presenta mejor pronóstico, con menor mortalidad, pero puede conducir a severas secuelas desfigurantes.



**GRÁFICO 1:** Algoritmo de clasificación de las vasculitis de la Agencia de Medicina Europea. ACR: American College of Rheumatology; CHCC: Chapel Hill Consensus Conference; EGPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis; GPA: granulomatosis con poliangitis; PAM: poliangitis microscópica; PAN: poliarteritis nudosa; VAA: vasculitis asociada a ANCA. Marcadores subrogados: síntomas sugerentes. Adaptado de referencia 5.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Battagliotti CA, Kilstein JG. Definición y clasificación clínica. En: Battagliotti CA, Berbotto GA, Kilstein JG, Pons-Estel BA. *Vasculitis sistémicas: toma de decisiones*. Corpus, Buenos Aires, 2015:17-25.
2. León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangitis, granulomatosis de Wegener. *Med Int Mex* 2017;33:421-426.
3. Calzada Algrávez JA, Jaramillo Ramírez H, Delgadillo Márquez G, Macías Díaz DM. Granulomatosis de Wegener: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2012;28:504-507.
4. Berbotto GA, Mariño M, Battagliotti CA. Granulomatosis de Wegener. En: Battagliotti CA, Berbotto GA, Kilstein JG, Pons-Estel BA. *Vasculitis sistémicas: toma de decisiones*. Corpus, Buenos Aires, 2015:17-25.
5. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:3-20.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference. Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol* 2013;65:1-11.
7. Ponte C, Águeda AF, Luqmani RA. Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:31-51.
8. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K y Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med* 2018;130:518-596.
9. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:91-101.
10. Radic M. Drug-Induced Vasculitis. En: Amezcua-Guerra, LM. *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*. In Tech, Croacia, 2011:275-286.
11. Zuckerman R, Patel M, Costanzo EJ, Dounis H. Hidralazine-associated adverse events: a report of two cases of hidralazine-induced ANCA vasculitis. *J Bras Nefrol* 2018:193-197.
12. Silva F, Cisternas M. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos: avances en patogenia y tratamiento. *Rev Med Chile* 2013;141:765-773.
13. Chen KR. Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:676-682.
14. Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol* 2007;34:739-747.
15. Trénor Larraz P, Martínez Cristóbal A, Pallardó Calatayud Y. Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangitis Microscópica. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. *Enfermedades reumáticas. Actualización SVR* 2013:395-416.