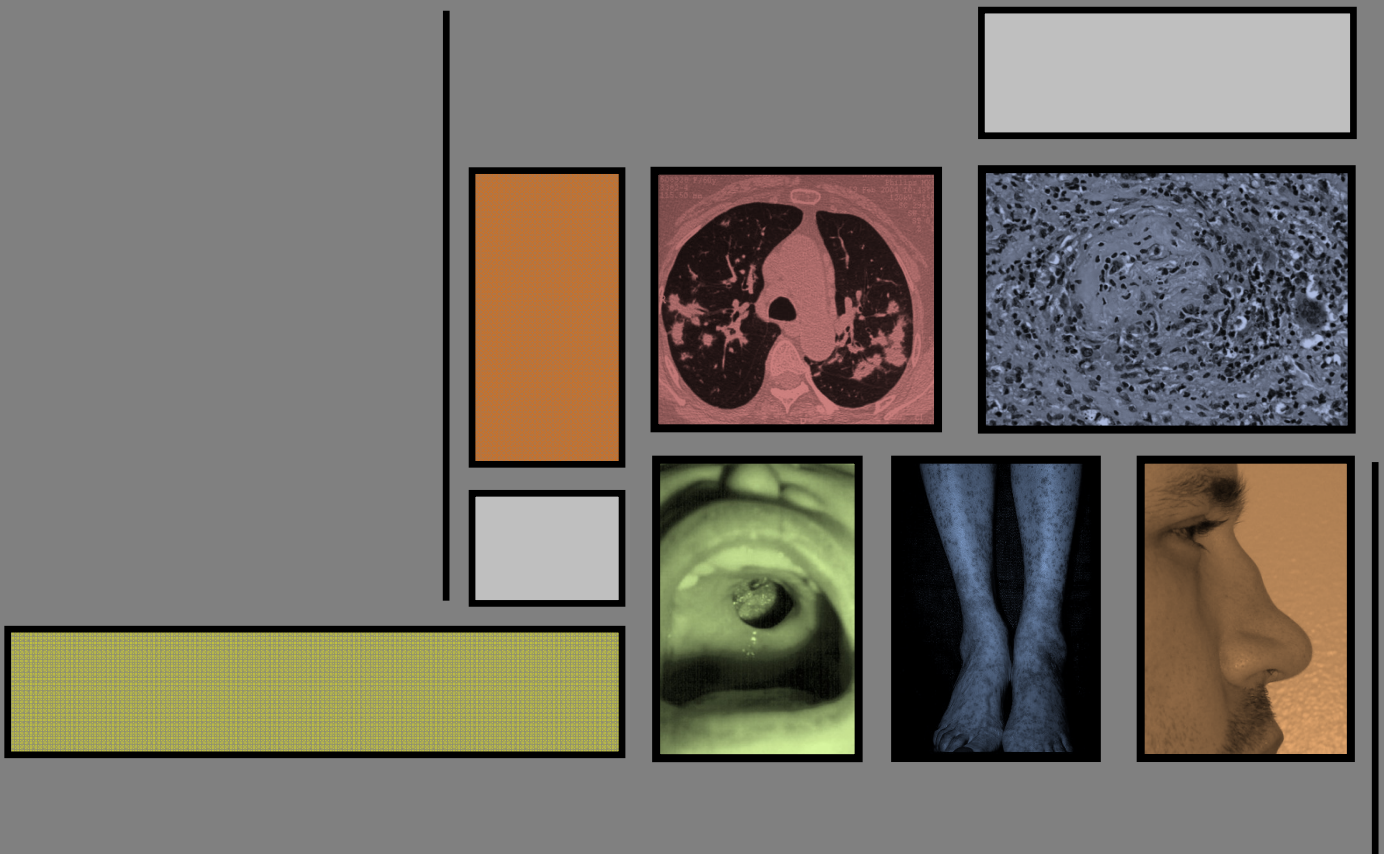

Granulomatosis de Wegener

estudio de 15 casos, supervivencia y daño crónico

por Melania Martínez Morillo



Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Medicina

Autora: Melania Martínez Morillo

Granulomatosis de Wegener

estudio de 15 casos, supervivencia y daño crónico

Director y codirectores
Dr. X. Tena Marsà, Dr. A. Olivé Marqués, Dra. ML. Mateo Soria

Trabajo de investigación 2010
Convocatoria de septiembre

***“El progreso de la medicina nos
depara el fin de aquella época
liberal en la que el hombre aún
podía morirse de lo que quería.”***

*Barón Stanisław Jerzy de Tusch-Letz, poeta y aforista de
origen noble polaco y judío (6 Marzo 1909 – 7 Mayo 1966)*

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El Dr. Xavier Tena Marsà, adjunto de la Sección de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,

HACE CONSTAR

Que el trabajo “GRANULOMATOSIS DE WEGENER: ESTUDIO DE 15 CASOS, SUPERVIVENCIA Y DAÑO CRÓNICO” ha sido realizado bajo su dirección por la licenciada Melania Martínez Morillo, y se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010) en la convocatoria de septiembre.

Badalona, 15 de julio de dos mil diez

CERTIFICADO DEL CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El Dr. Alejandro Olivé Marqués adjunto de la Sección de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,

HACE CONSTAR:

Que el trabajo “GRANULOMATOSIS DE WEGENER: ESTUDIO DE 15 CASOS, SUPERVIVENCIA Y DAÑO CRÓNICO” ha sido realizado bajo su codirección por la licenciada Melania Martínez Morillo, y se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010) en la convocatoria de septiembre.

Badalona, 15 de julio de dos mil diez

CERTIFICADO DEL CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

La Dra. María Lourdes Mateo Soria adjunta de la Sección de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,

HACE CONSTAR:

Que el trabajo “GRANULOMATOSIS DE WEGENER: ESTUDIO DE 15 CASOS, SUPERVIVENCIA Y DAÑO CRÓNICO” ha sido realizado bajo su codirección por la licenciada Melania Martínez Morillo, y se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010) en la convocatoria de septiembre.

Badalona, 15 de julio de dos mil diez

ÍNDICE

RESUMEN	6,7
INTRODUCCIÓN	8-31
Criterios diagnósticos y de clasificación	8
Epidemiología	12
Patogenia	13
Manifestaciones clínicas	15
Pruebas de laboratorio	23
Anatomía patológica	24
Tratamiento	25
Índice de daño crónico y supervivencia	29
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33,34
RESULTADOS	35-46
Datos epidemiológicos	35
Manifestaciones clínicas	37
Pruebas de laboratorio	41
Anatomía patológica	42
Tratamiento recibido	44
Comparativa de supervivencia y daño crónico	45
DISCUSIÓN	47-50
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52-56
ANEXOS	57-62
Traducción del artículo original del Dr. Wegener	58
Posters de la Sociedad Española de Reumatología	60
Abstract de la "European League Against Rheumatism"	62

RESUMEN

Introducción: La granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss son vasculitis granulomatosas, que afectan a vasos de mediano y pequeño calibre. Se diagnostican mediante clínica y biopsia compatibles y se asocian con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). A pesar de las similitudes, existen diferencias en el comportamiento clínico y la agresividad.

Objetivos:

1. Describir las características clínicas, el tratamiento y la evolución de una serie de pacientes con granulomatosis de Wegener.
2. Comparar la supervivencia y el daño crónico entre la granulomatosis de Wegener y el Síndrome de Churg-Strauss.

Pacientes y métodos: Diseño retrospectivo (1984-2010) realizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes procedentes de la base de datos de los servicios de Reumatología y Anatomía Patológica.

Se comparó la supervivencia de los pacientes afectados de estos dos tipos de vasculitis mediante una curva de Kaplan-Meier. Se valoró el daño crónico acumulado en los pacientes en seguimiento actual, mediante un índice de daño por vasculitis (*VDI-Vasculitis Damage Index*).

Resultados: Se diagnosticaron de granulomatosis de Wegener 15 pacientes: 12 hombres y 3 mujeres. Edad media en el momento del diagnóstico: 52,2 años. Antecedente de tabaquismo: 12 pacientes. Se practicó una biopsia que fue diagnóstica en todos los pacientes. Los ANCA resultaron positivos en 11 casos, y de éstos, 6 correspondían a un patrón citoplasmático c-ANCA. Todos los pacientes tuvieron afectación pulmonar y siete tuvieron afectación renal. Todos los pacientes recibieron como tratamiento de inducción glucocorticoides endovenosos y ciclofosfamida. Cinco han fallecido.

Paralelamente se diagnosticaron 10 pacientes con síndrome de Churg-Strauss con edad media al diagnóstico de 52,1 años: 7 hombres y 3 mujeres. Uno ha fallecido. Se mantiene el seguimiento de 6.

La curva de Kaplan-Meier demostró que la supervivencia de los pacientes con granulomatosis de Wegener fue inferior. La media del daño crónico en los pacientes con granulomatosis de Wegener fue mayor que en los enfermos con síndrome de Churg-Strauss.

Conclusiones: Se presentan 15 pacientes diagnosticados de granulomatosis de Wegener. Las características clínicas de la presente serie no difieren de las descritas por otros autores. El antecedente de tabaquismo es frecuente. Los fármacos más utilizados son los glucocorticoides y la ciclofosfamida. La evolución suele ser desfavorable. Tanto la mortalidad como el daño crónico acumulado son mayores en el grupo de enfermos con granulomatosis de Wegener que en el de Churg-Strauss. Los pacientes con granulomatosis de Wegener suelen precisar de un tratamiento más agresivo y de mayor duración.

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica, necrotizante y granulomatosa de etiología desconocida que daña predominantemente vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza clínicamente por la afectación del tracto respiratorio superior e inferior y el riñón. Los ANCA son positivos con frecuencia. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN

En 1866, **Kussmaul y Maier** publicaron el caso de un sastre de 27 años que presentó manifestaciones clínicas rápidamente progresivas consistentes en mononeuritis múltiple, artralgias intensas y dolor abdominal. Falleció después de permanecer hospitalizado durante un mes; en la autopsia se observaron nódulos en las arterias de mediano tamaño. Éste fue el primer caso descrito de vasculitis y fue acuñado como periarteritis nodosa. Tras la descripción de este primer caso y durante décadas la mayoría de las formas de enfermedad vascular inflamatoria sistémica fueron denominadas periarteritis nodosa.^{1,2}

En 1931 **Heinz Klinger** publicó los primeros casos descritos de “granulomatosis de Wegener” aunque consideraba esta enfermedad como una forma de periarteritis nodosa. En los casos documentados ya mencionaba la predilección de esta enfermedad por el tracto respiratorio superior y su curso en forma de brotes.³

No fue hasta 1936 cuando **Freidrich Wegener** describió la enfermedad que ahora recibe su nombre como una entidad distinta de la periarteritis nodosa. Presentó tres casos con similar curso clínico y hallazgos histopatológicos, los cuales, según él, eran iguales que los descritos por Klinger. Resumía esta nueva enfermedad bajo las siguientes características:

- a. Presentar un curso séptico
- b. Granulomatosis necrotizante grave de las fosas nasales (en dos casos con perforación septal)
- c. Cambios renales compatibles con glomerulonefritis
- d. Arteritis generalizada similar al de la periarteritis nodosa⁴

Finalmente, en 1954 **Goodman y Churg** publicaron una descripción detallada clínica y anatomopatológica de 7 pacientes y revisaron los 22 casos publicados hasta la fecha con el objetivo de establecer unos criterios diagnósticos. Denominaron por primera vez a esta enfermedad como “granulomatosis de Wegener” y la describieron como una vasculitis granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, junto con glomerulonefritis necrotizante y, ocasionalmente, granulomatosis y angéitis generalizada. Esta descripción ha perdurado en el tiempo a pesar de que actualmente se acepta la existencia de formas localizadas.⁵

En 1990, el **American College of Rheumatology (ACR)** realizó un estudio para establecer criterios que permitiesen clasificar las vasculitis a través de la identificación de manifestaciones capaces de diferenciarlas. Esta clasificación no tenía una intención diagnóstica sino que pretendía establecer criterios de inclusión uniformes para pacientes en estudios de investigación^{6,7}. A continuación se detallan los criterios de clasificación de la granulomatosis de Wegener definidos por el ACR. Se deben cumplir como mínimo dos criterios de los cuatro para poder clasificar un caso como tal. Dichos criterios tienen una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92% (tabla 1).

1. Inflamación oral o nasal:	Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2. Alteraciones en la radiografía de tórax:	Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3. Anormalidades urinarias:	Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso:	Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

Tabla 1: Criterios de clasificación para la granulomatosis de Wegener según el ACR 1990.

En 1994 la **Chapel Hill Consensus Conference** revisó la nomenclatura de las vasculitis sistémicas. Aunque en este caso tampoco se pretendió crear criterios diagnósticos, se establecieron definiciones para 10 formas de vasculitis y se resaltó el papel importante de los ANCA para el diagnóstico. La clasificación se realizó según el tamaño del vaso predominantemente afectado y sus características anatomopatológicas. Dentro del grupo de las vasculitis de pequeño vaso se agrupó la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica, por su asociación con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), pero en ninguna de sus definiciones se incorporó dicho anticuerpo⁸ (figura 1 y tabla 2).

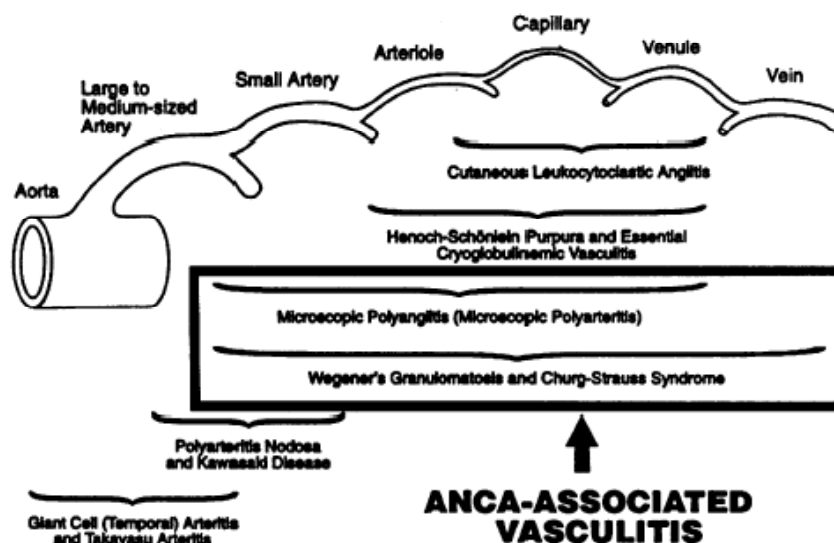


Figura. 1: Nosología de las vasculitis según la conferencia de Chapel Hill. Se han resaltado las vasculitis asociadas a ANCA. Esquema de clasificación según el tamaño del vaso.

<i>Large vessel vasculitis</i>	
Giant cell (temporal) arteritis	Granulomatous arteritis of the aorta and its major branches, with a predilection for the extracranial branches of the carotid artery. Often involves the temporal artery. Usually occurs in patients older than 50 and often is associated with polymyalgia rheumatica.
Takayasu arteritis	Granulomatous inflammation of the aorta and its major branches. Usually occurs in patients younger than 50.
<i>Medium sized vessel vasculitis</i>	
Polyarteritis nodosa	Necrotising inflammation of medium sized or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules.
Kawasaki disease	Arteritis involving large, medium sized, and small arteries, and associated with mucocutaneous lymph node syndrome. Coronary arteries are often involved. Aorta and veins may be involved. Usually occurs in children.
<i>Small vessel vasculitis</i>	
Wegener's granulomatosis	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotising vasculitis affecting small to medium sized vessels (that is, capillaries, venules, arterioles, and arteries). Necrotising glomerulonephritis is common.
Churg-Strauss syndrome	Eosinophil rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotising vasculitis affecting small to medium sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia.
Microscopic polyangiitis	Necrotising vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (that is, capillaries, venules, or arterioles). Necrotising arteritis involving small and medium sized arteries may be present. Necrotising glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.
Henoch-Schönlein purpura	Vasculitis, with IgA dominant immune deposits, affecting small vessels (that is, capillaries, venules, or arterioles). Typically involves skin, gut, and glomeruli, and is associated with arthralgias or arthritis.
Essential cryoglobulinaemic vasculitis	Vasculitis, with cryoglobulin immune deposits, affecting small vessels (that is, capillaries, venules, or arterioles), and associated with cryoglobulins in serum. Skin and glomeruli are often involved.
Cutaneous leukocytoclastic angitis	Isolated cutaneous leukocytoclastic angitis without systemic vasculitis or glomerulonephritis.

Tabla 2: Nosología de las vasculitis según la conferencia de Chapel Hill.

Como se puede deducir de estas clasificaciones, el principal problema sin resolver en relación a las vasculitis asociadas a ANCA es la **falta de criterios diagnósticos** que permitan discriminar con precisión entre pacientes afectados de granulomatosis de Wegener, poliangeítis

microscópica y síndrome de Churg-Strauss, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad⁹. Kallenger et al. realizaron un estudio en el que demostraron que los criterios propuestos por la ACR no permitían realizar un diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de vasculitis¹⁰. Por otro lado, la nomenclatura de Chapel Hill proporciona nombres y definiciones para las vasculitis asociada a ANCA, pero no proporciona empíricamente los criterios diagnósticos necesarios, como ha sido demostrado en un estudio realizado por Soren et al¹¹. Por lo tanto existe la necesidad de elaborar una serie de criterios diagnósticos basados en el estudio de un número importante de pacientes con manifestaciones clínicas, serológicas y anatomopatológicas que permitan hacer un diagnóstico más preciso. Estos criterios diagnósticos deberían considerar la presencia de los ANCA. Se han realizado varias propuestas pero en la actualidad no existe un consenso sobre las mismas¹².

EL HOMBRE TRAS EL EPÓNIMO

Friedrich Wegener nació en 1907 en Varel, Alemania. Fue un patólogo que se hizo famoso por su descripción de varios casos de vasculitis de pequeño vaso con inflamación granulomatosa. Con la publicación de 22 casos por Goodman y Churg en 1954, la enfermedad comenzó a llamarse comúnmente granulomatosis de Wegener¹³.

El mentor del Dr. Wegener, Martin Staemmler, era un ferviente devoto de la higiene racial y fiel seguidor del régimen nazi. Como buen discípulo, Wegener se unió al **ejército nazi** en 1932, y llegó a poseer un alto rango militar. Pasó gran parte de la Segunda Guerra Mundial en un consultorio médico a tres manzanas del gueto judío de Lodz en la Polonia ocupada. Hay especulaciones sobre su participación en experimentos médicos con reclusos de los campos de concentración.

Wegener cayó en el olvido hasta la década de los 80, en la que empezó a recibir más atención personal, hasta su muerte en Lübeck en 1990. El **Colegio Americano de Neumología y Cirugía Torácica** lo galardonó con un premio honorífico en 1989.



Figura. 2: Dr. Friedrich Wegener

En el año 2000, se publicó un artículo en The Lancet que descubría su pasado nazi y, en 2006, una nueva revisión por el mismo autor en el Rheumatology en el que se profundizaba más sobre su época como médico de los camisas marrones. Tras esta revelación, le fue denegada tal distinción y, por otra parte, se inició una campaña para cambiar el nombre de granulomatosis de Wegener por el de vasculitis granulomatosa asociada a ANCA¹⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La granulomatosis de Wegener afecta a ambos sexos por igual, acontece en pacientes de todas las edades con una media de edad de 42 años y afecta más comúnmente a personas de etnia caucásica (97%). Se ha estimado una prevalencia aproximadamente de **3 por 100.000** habitantes, sin observarse preferencias estacionales. No obstante, es probable que la prevalencia de la granulomatosis de Wegener haya sido **subestimada** por la existencia de formas leves, localizadas y por la variabilidad de su presentación clínica. Además, no existen muchos estudios rigurosos sobre la epidemiología de esta vasculitis, probablemente por su baja prevalencia.¹⁵

PATOGENIA

La **granulomatosis de Wegener**, la **poliangeítis microscópica** y el **síndrome de Churg-Strauss** se consideran dentro del grupo de vasculitis asociadas a ANCA. Comparten varias características anatomopatológicas, clínicas y de laboratorio. Afectan preferentemente a vasos pequeños, comparten una lesión glomerular similar, suelen manifestarse como síndromes reno-pulmonares y todas ellas presentan una prevalencia variable de **ANCA**.

Los inmunocomplejos son esenciales en la fisiopatología de algunas vasculitis de vasos pequeños y medianos. Por el contrario la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss, son enfermedades **paucimunes**. Este término se refiere a la ausencia de depósitos significativos de inmunoglobulinas o complemento en los tejidos enfermos. Un número importante de pacientes con vasculitis pauciinmune tienen ANCA en el suero¹⁶. No obstante, aunque en la práctica se utilicen los ANCA para el diagnóstico de las vasculitis, está **menos claro su papel en la fisiopatología** de estas enfermedades. Uno de los puntos cardinales que alimentan estas dudas, es que en muchas ocasiones se llega al diagnóstico de estas enfermedades en ausencia de dichos anticuerpos.

Los ANCA se dividen según sus patrones de **inmunofluorescencia** en un patrón citoplasmático (c-ANCA) y otro perinuclear (p-ANCA). A su vez se pueden identificar los antígenos responsables de estos patrones mediante la técnica de inmunoabsorción (**ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay**): en el caso de la reactividad c-ANCA, la proteinasa-3 (PR3) es la responsable mayoritariamente, mientras que en el patrón p-ANCA lo es la mieloperoxidasa (MPO).

La **granulomatosis de Wegener** es la vasculitis que en un mayor número de casos se asocia a la presencia de ANCA. Se observa la presencia de PR3 (en su mayoría con patrón **c-ANCA**) hasta en el 80% de los casos, y de MPO (normalmente con p-ANCA) en un 10% de los casos. La probabilidad de resultado positivo para c-ANCA es mayor en sujetos con más gravedad y cuando la enfermedad está activa y no tratada. Asimismo se han asociado al riesgo de recidiva, la distribución de los órganos diana y la respuesta al tratamiento¹⁷.

Se cree que en pacientes con granulomatosis de Wegener la proteína PR3 se expresa en la superficie de los **neutrófilos**. Ésta se une al c-ANCA y estimula la activación de varias funciones de los neutrófilos como la degranulación, la quimiotaxis o la unión a células endoteliales. Todo ello puede contribuir a la lesión e inflamación de los vasos. Se presupone un papel similar de la MPO, que se ha demostrado en experimentos in vitro con ratones¹⁸.

Las últimas investigaciones sobre la patogenia de la granulomatosis de Wegener han demostrado que el número de **células B activadas** en circulación, pero no el número de células T, se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Así mismo, el uso compasivo de tratamientos que disminuyan la cantidad de células B, como el rituximab, en vasculitis asociadas a ANCA muestra resultados prometedores^{19,20,21,22}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener son diversas; no obstante la **tríada clásica** es la afección del tracto respiratorio superior e inferior, junto con la renal. El curso de la enfermedad puede ser desde indolente a rápidamente progresivo. Los **síntomas constitucionales** son con frecuencia parte de la presentación inicial. La fiebre existe aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes al comienzo de la enfermedad y hasta en la mitad de casos en la evolución posterior. La pérdida de peso superior al 10% se constata en el 15% de los pacientes al inicio y hasta en un 35% a lo largo de la evolución.²³

En los siguientes apartados se describirán las manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener según la afectación de los **diferentes órganos**. En la parte inferior se adjunta una tabla en la que se resumen las manifestaciones clínicas más comunes en el momento de la presentación, así como a lo largo de la evolución de la enfermedad, y su frecuencia.^{23 24}

AFECCIÓN ORGÁNICA	PRESENTACIÓN INICIAL %	FRECUENCIA TOTAL %
Tracto respiratorio superior	73	92-94%
Sinusitis	52-67	64-80%
Epistaxis	11	32%
Nariz en silla de montar		9-29%
Otitis media	25	44%
Pérdida auditiva	6-15	14-42%
Estenosis subglótica	1	16%
Úlceras, gingivitis	2-6	3-13%
Pulmonares	45	87-90%
Tos	19	46%
Hemoptisis	12	30%
Pleuritis	10	28%
Infiltrados	25	67%
Nódulos	23	58%
Renales (glomerulonefritis)	11-18	77-85%
Oculares	8-16	28-58%
Cutáneas	13-25	50%
Musculoesqueléticas	32-53	67-76%
Neurológicas	2	22-50%

MANIFESTACIONES DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

Esencialmente todos los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen afectación de la vía aérea superior o del pulmón y la mayoría tienen ambas. La afectación de las vías aéreas superiores es la **presentación más común** de la granulomatosis de Wegener. Ocurre en un 70% de los pacientes al comienzo y alcanza el 90% a lo largo de la evolución²⁴.

La **afectación otológica** puede formar parte del espectro inicial de la enfermedad en aproximadamente el 25% de los pacientes y a lo largo de la evolución asciende al 60%. El problema más común es la otitis media serosa, que puede complicarse con la aparición de una infección supurativa. Otra de las alteraciones más frecuentes es la pérdida auditiva, que normalmente es de conducción pero en ocasiones es de causa neurosensorial.

Las **manifestaciones nasales** comprenden desde la tumefacción mucosa con o sin obstrucción, úlceras costrosas, exudado nasal serosanguinolento, perforaciones del septo, epistaxis y deformidad en silla de montar. Suelen aparecer al inicio en un 30% de los pacientes, pero alcanza hasta un 80% durante la evolución de la enfermedad.

Un 50-60% de los pacientes presenta **sinusitis al inicio de la enfermedad** y durante su curso llega al 85%. Aunque la radiografía simple de senos puede demostrar opacidades, la tomografía computarizada es el método más útil para observar engrosamiento de las mucosas y lesiones óseas destructivas (figura 3).



Figura 3: Radiografía de senos maxilar y frontal de uno de los pacientes de esta serie. Se observa una ocupación total del seno maxilar izquierdo, y engrosamiento de la pared del seno maxilar derecho sugestivo de sinusitis.

La **afectación laringotraqueal** en la granulomatosis de Wegener puede presentarse hasta en el 25% de los pacientes. Su espectro clínico va desde una disfonía hasta la obstrucción de la vía aérea. La lesión más característica es la estenosis subglótica que ocurre hasta en el 16% de los pacientes. La laringoscopia puede evidenciar una mucosa friable e inflamada o bien un tejido cicatrizal, y la tomografía o la resonancia magnética pueden aportar información anatómica. Cabe destacar que sólo el 20% de los pacientes con estenosis responden al tratamiento inmunodepresor, mientras que el 80% son irreversibles y sólo se benefician de intervenciones quirúrgicas²⁵.

La **forma limitada** es aquella cuyas manifestaciones clínicas se localizan únicamente en el tracto respiratorio superior; ocurre aproximadamente en uno de cada 4 casos. Suelen ser pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico y con predominancia del sexo femenino. Los casos con formas limitadas tienen una mayor duración de la enfermedad que los pacientes afectados de la forma difusa y presentan una mayor tendencia a padecer una evolución crónica y recurrente. Así mismo también presentan una mayor prevalencia de manifestaciones destructivas del tracto respiratorio como las deformidades del tabique nasal o la perforación septal y con menor frecuencia se hallan c-ANCA. Muchos de estos pacientes, a lo largo de su evolución, acaban presentando afectación de otros órganos, incluido el riñón, por lo que el seguimiento se deberá realizar como si se tratase de una forma sistémica.²⁶

MANIFESTACIONES PULMONARES

La afectación pulmonar es una de las características primordiales de la granulomatosis de Wegener. Se presenta formando parte del cuadro inicial en el 45% de los pacientes, pero alcanza el 87% durante su evolución. La presencia de síntomas pulmonares, sin afectación del tracto respiratorio superior es inusual.

Los síntomas más comunes son **la tos, la hemoptisis, la disnea y el dolor pleurítico**. La mayoría de los pacientes presentan **alteraciones en la radiografía de tórax**. Aunque el espectro es muy amplio; las manifestaciones más comunes son los nódulos pulmonares, cavitados o no, los infiltrados alveolares y el derrame pleural. No obstante, hasta un tercio de los pacientes con alteraciones radiológicas pueden no presentar síntomas pulmonares. Los nódulos en la granulomatosis de Wegener suelen ser múltiples, cavitados y bilaterales, con

márgenes bien o mal definidos; en ocasiones son erráticos y desaparecen incluso antes de instaurar el tratamiento. La tomografía computarizada puede resultar muy útil, ya que evidencia alteraciones que pasan desapercibidas en la radiografía simple ²⁴(figura 4 y 5).

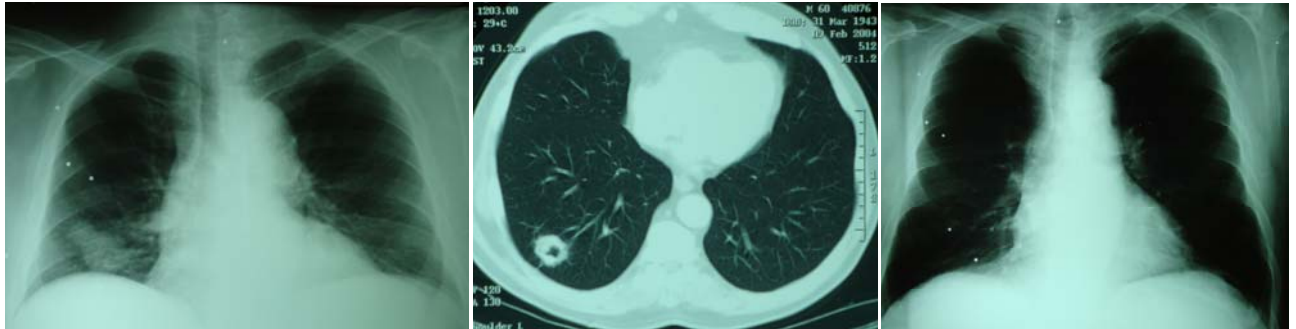


Figura. 4: Imágenes de un mismo paciente de esta serie. La primera radiografía de tórax muestra una imagen nodular de bordes mal definidos en lóbulo inferior derecho. La TC torácica evidencia cavitación de dicho nódulo. La segunda radiografía de tórax muestra la desaparición del nódulo tras el tratamiento. Como curiosidad cabe destacar las múltiples imágenes radiolucientes en pared torácica sugestivas de perdigones.



Figura. 5: Imágenes de un mismo paciente de esta serie. En la primera radiografía de tórax se observan infiltrados bilaterales bibasales. En las dos imágenes de TC torácica se observan lesiones cicatriciales y cavitaciones que habían pasado desapercibidas en la radiografía simple.

Otra manifestación pulmonar menos frecuente es el derrame pleural, las adenopatías mediastínicas y la hemorragia alveolar. La **hemorragia alveolar** se puede presentar hasta en un 8% de los casos; puede ser una manifestación inicial muy grave y con riesgo vital. En ocasiones se presenta junto con glomerulonefritis y se considera una de las causas del síndrome reno-pulmonar²⁷.

Es muy importante destacar que la aparición de *novi* de síntomas respiratorios en un paciente ya diagnosticado de granulomatosis de Wegener obliga a descartar una complicación infecciosa y practicar una fibrobroncoscopia si se considera indicado. La **neumonía** supone el 40% de las infecciones graves y una de las causas de muerte más frecuentes en estos pacientes.

MANIFESTACIONES RENALES

La presencia o ausencia de enfermedad renal permite diferenciar entre la enfermedad de Wegener generalizada y limitada. Si entendemos la afectación renal como la presencia de alteraciones del **sedimento urinario o el deterioro de la función renal**, con o sin biopsia compatible, ésta aparecerá hasta en el 85% de los pacientes afectados de granulomatosis de Wegener a lo largo de su evolución. Sin embargo en el momento de la presentación únicamente la padecen un 11% de los casos, ya que las manifestaciones extrarenales preceden con frecuencia la enfermedad renal²⁴.

El abanico de **manifestaciones clínicas** puede ir desde la ausencia de signos y síntomas hasta una glomerulonefritis fulminante. La glomerulonefritis focal y segmentaria es la lesión renal característica y cursa con proteinuria mayor a 1 g/24 horas hasta en el 60% de los casos. Pese al tratamiento apropiado, los brotes renales recurrentes pueden desencadenar insuficiencia renal crónica hasta en el 32% de los casos. El empeoramiento de la función renal es un factor de mal pronóstico, en especial cuando se presenta en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva y requiere con frecuencia diálisis y en ocasiones trasplante renal²³.

Para detectar a tiempo estas alteraciones, es imprescindible realizar de forma periódica **análisis y exámenes microscópicos de la orina** durante el seguimiento de estos pacientes, incluidas las formas limitadas.

MANIFESTACIONES OCULARES

La afectación ocular es una manifestación típica de la granulomatosis de Wegener que la diferencia de otras vasculitis sistémicas y del resto de vasculitis ANCA positivas. En el momento de la presentación se encuentra en un 10% de los pacientes, y alcanza el 45% a lo largo de su evolución. Su presentación clínica puede afectar a **cualquier compartimento del ojo**; se han descrito desde conjuntivitis a uveítis, pseudotumores retroorbitarios u oclusión de los vasos retinianos y neuritis óptica. También deben tenerse en cuenta las cataratas derivadas de la glucocorticoterapia y el riesgo de infecciones oportunistas como en todos los pacientes inmunosuprimidos. La **proptosis** es una manifestación distintiva de la granulomatosis de Wegener, y suele ser secundaria a la vasculitis de los vasos de la retina o a extensión del proceso granulomatoso de los senos paranasales o de los tejidos blandos hacia la órbita. Estos casos requieren la realización de una TC o una RM²⁸.



Figura. 6: Proptosis del ojo izquierdo en una paciente con enfermedad de Wegener.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas son muy variadas y se han descrito hasta en el 40% de los pacientes. Pueden presentarse en forma de úlceras, púrpura palpable, costras o vesículas. Su actividad suele ser paralela a la de la enfermedad en otros órganos y rara vez dominan el cuadro clínico. Por este motivo, su aparición debe motivar una búsqueda exhaustiva de actividad en otros órganos.²⁴

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Aparecen hasta en el 65% de los pacientes, y la mayoría de los casos sólo experimentan artralgias y mialgias. Únicamente el 21% padece artritis, que puede ser monoarticular, oligoarticular migratoria o una poliartritis simétrica o asimétrica. En ocasiones cuando se presenta en forma de poliartritis simétrica puede confundirse con la artritis reumatoide, ya que en un 50% de los casos los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen factor reumatoide positivo. No obstante la artritis en la granulomatosis de Wegener no es erosiva²⁴.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

En escasas ocasiones aparece como una manifestación inicial, pero hasta un 50% de los pacientes con granulomatosis de Wegener presentarán complicaciones neurológicas derivadas de su enfermedad.

La **neuropatía periférica** es la manifestación más común, en forma de mononeuritis múltiple o bien como una polineuropatía distal y simétrica. El electromiograma es una técnica muy útil para detectar estas alteraciones y permite localizar el nervio más afectado por si fuese necesario realizar una biopsia.

La **afectación del sistema nervioso central** es menos común y se superpone con efectos secundarios del tratamiento, la afectación ocular y sinusal o la neuropatía craneal. Se puede presentar en forma de infarto cerebral, hemorragia, cerebritis, meningitis crónica, crisis convulsivas, diabetes insípida o cefalea crónica. En estas situaciones estaría indicada la realización de una TC o RM, e incluso una punción lumbar para excluir una infección o una hemorragia subaracnoidea^{24, 29}.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS MENOS FRECUENTES

La frecuencia de las manifestaciones **gastrointestinales** es difícil de estimar. Las más frecuentes son la diarrea, el dolor abdominal y la hemorragia, que suelen ser secundarias a enterocolitis, ulceraciones o incluso a perforación intestinal. Por este motivo la aparición de dolor abdominal en un paciente con granulomatosis de Wegener es una urgencia médica, y se deberán realizar pruebas complementarias que permitan establecer un diagnóstico de seguridad²³.

Las manifestaciones **genitourinarias** no son comunes, pero pueden afectar a cualquier segmento del aparato urinario. Se han descrito obstrucciones ureterales por masas inflamatorias extrínsecas, prostatitis granulomatosas o vasculitis necrotizante de la pared vesical. En este apartado es importante mencionar la cistitis hemorrágica secundaria al tratamiento con ciclofosfamida²⁴.

La pericarditis es la complicación **cardíaca** comunicada con más frecuencia. También se han descrito isquemia miocárdica por vasculitis coronaria, miocarditis, endocarditis y valvulitis, arritmias y defectos de conducción.³⁰

PRUEBAS DE LABORATORIO

En las **pruebas de laboratorio se detecta** leucocitosis, anemia normocrómica normocítica y trombocitosis hasta en un 40% de los pacientes. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva suelen estar aumentadas en las fases de actividad de la enfermedad. Los niveles del complemento suelen ser normales y el proteinograma puede evidenciar hasta en un 50% de los sujetos una hipergammaglobulinemia policlonal. En el análisis básico de orina se observa leucocituria o cilindros leucocitarios, hematíes dismórficos o cilindros hemáticos o granulosos. No obstante, todos estos hallazgos son inespecíficos y por lo tanto imperfectos para evaluar la actividad de la enfermedad y siempre se deben interpretar y correlacionar con las manifestaciones clínicas.

Los **ANCA** son autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes de los gránulos de los neutrófilos con una alta especificidad (98%). La sensibilidad de los PR3-ANCA es del 90% en la granulomatosis de Wegener activa, y del 40% cuando está en remisión; su especificidad para el diagnóstico supera el 95%. Las variaciones en los niveles de c-ANCA generalmente se correlacionan con la actividad, pero sus títulos pueden persistir hasta en un 30% de los casos con remisión clínica y su incremento no siempre conlleva recaída^{31, 32}.

En la práctica clínica, la presencia de títulos altos de ANCA por inmunofluorescencia junto con el análisis específico de antígeno PR3 o MPO en el contexto de una sospecha clínica elevada hace altamente probable el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. No obstante, a pesar de tener un papel diagnóstico tan importante, aún no se incluye en los criterios de clasificación del ACR ni de Chapel Hill.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia de un tejido con signos de actividad. Las lesiones inflamatorias incluyen típicamente **necrosis, alteraciones granulomatosas y vasculitis** de vasos pequeños, pero la tríada completa sólo se observa aproximadamente en el 16% de las biopsias, y su rentabilidad depende de la zona biopsiada y del tamaño de la muestra.

La biopsia transbronquial tiene valor diagnóstico sólo en el 7% de los casos, al igual que las biopsias de cabeza y cuello, pero sigue teniendo alta rentabilidad para la exclusión de infecciones. Sin embargo, la biopsia **pulmonar** abierta revela signos sugestivos hasta en el 90% de las ocasiones. El patrón histológico pulmonar clásico es la necrosis geográfica, con histiocitos en empalizada alrededor. La capilaritis pulmonar se observa frecuentemente y se suele acompañar de hemorragia pulmonar^{33, 34} (figura 7).

La enfermedad **renal** se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria, con grados variables de necrosis fibrinoide y alteraciones proliferativas. En los casos de enfermedad renal irreversible se observan semilunas epiteliales y lesiones esclerosas. Las lesiones granulomatosas y la vasculitis se observan en escasas ocasiones, al igual que el depósito de inmunocomplejos por lo que se la denomina glomerulonefritis paucimune. Así, el resultado de la biopsia renal en muchos casos es sugestivo pero no diagnóstico³⁵.

Otra opción más accesible es la biopsia **cutánea**, en caso de que existan lesiones en la piel. Ésta puede demostrar vasculitis leucocitoclástica hasta en el 31% de los casos e inflamación granulomatosa de forma ocasional.

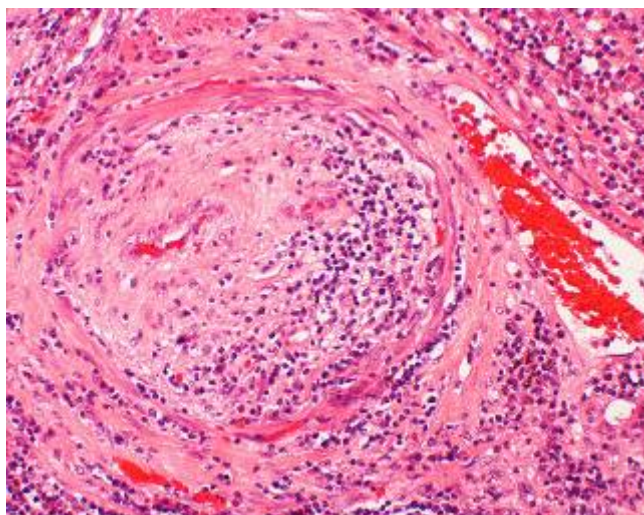


Figura. 7: Vasculitis de arteriola pulmonar en un paciente con granulomatosis de Wegener.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la granulomatosis de Wegener se divide en dos fases, una inicial o de inducción a la remisión (3-6 meses) y una fase de mantenimiento de la misma. Para entender cuándo se debe aplicar un tipo de tratamiento u otro es necesario categorizar a los pacientes con granulomatosis de Wegener según su gravedad. Para ello se aplica el esquema propuesto por el *Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis* que clasifica la enfermedad de la siguiente manera³⁶:

- a) *Localizada*: Enfermedad del tracto respiratorio superior o inferior sin afectación de ningún otro órgano ni síntomas generales que comporten un riesgo vital.
- b) *Generalizada*: Afectación renal o de otro órgano vital con creatinina en suero menor de 5,6 mg/dl.
- c) *Grave*: Afectación renal grave u otro fallo de un órgano vital con creatinina en suero por encima de 5,6 mg/dl.
- d) *Refractaria*: Enfermedad que progresa por falta de respuesta a glucocorticoides y ciclofosfamida.

TERAPIA DE INDUCCIÓN

Antes de la introducción de los glucocorticoides, los pacientes con granulomatosis de Wegener sobrevivían una media de 5 meses. Los glucocorticoides en monoterapia, únicamente aumentaban la supervivencia a 12 meses. En 1973, Fauci y Wolf, de los *National Institutes of Health*, publicaron una serie de casos que incluía 18 pacientes con granulomatosis de Wegener tratados mediante una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida. Se obtuvieron remisiones mantenidas y supervivencia prolongada hasta en el 80%, lo que marcó el comienzo de una nueva era en el tratamiento de la enfermedad³⁷.

El **paradigma en la enfermedad generalizada** todavía hoy en día continúa siendo la combinación de **ciclofosfamida y glucocorticoides**:

- Respecto a los glucocorticoides se recomienda empezar con prednisona en dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día. Los pacientes con afectación grave pueden recibir previamente 3 emboladas endovenosas de metilprednisolona en dosis de 0,5-1 g al día, para después continuar con la dosis de inicio de prednisona. El descenso de la dosis típicamente se empieza un mes después, con el objetivo de retirarla en unos 6-12 meses, y se debe realizar lentamente. En pacientes con tendencia a presentar brotes frecuentes o un control irregular de la enfermedad es prudente mantener de forma indefinida una dosis mínima de glucocorticoides (5-7,5 mg/día) con la que permanezcan asintomáticos.
- La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral en dosis de 2 mg/kg/día o en 6 pulsos endovenosos (600mg/m²) cada dos semanas el primer mes y después cada 4 semanas. Un metanálisis de tres estudios controlados aleatorizados concluyó que los pulsos de ciclofosfamida endovenosos eran igual de efectivos, consiguiendo la remisión, que la terapia oral continua y, además, tenían un menor número de efectos adversos como la cistitis hemorrágica o la neutropenia³⁸.
- En las formas **severas**, sobre todo en aquellas con afectación renal grave o hemorragia pulmonar, se debe considerar la plasmaféresis en combinación con los glucocorticoides y la ciclofosfamida.

Dada la grave toxicidad producida por la ciclofosfamida **el metotrexato en combinación con glucocorticoides es una alternativa importante en las formas localizadas** de granulomatosis de Wegener. La dosis debe ser de 15 a 25 mg a la semana, siempre en combinación con ácido fólico para disminuir su toxicidad y en pacientes con una función renal correcta. No obstante, algunos estudios han demostrado que el número de recaídas es superior en pacientes tratados con metotrexato en comparación con aquellos tratados con ciclofosfamida, por lo que la elección de tipo de pacientes que pueden beneficiarse debe ser muy cuidadosa³⁹.

Se deben considerar otras alternativas inmunomoduladoras en **formas refractarias** que no hayan respondido a la combinación de ciclofosfamida con glucocorticoides, que corresponden a un, nada despreciable, 10% de los afectados:

- El rituximab es uno de los tratamientos más prometedores para las vasculitis refractarias. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 que disminuye el número de linfocitos B, que como ya ha sido mencionado, son los encargados de la producción de ANCA. En estudios observacionales, el rituximab combinado con glucocorticoides había sido eficaz en pacientes refractarios a la ciclofosfamida²¹. Recientemente, en julio de 2010, Jones et al y Stone et al publicaban dos ensayos aleatorizados y doble ciego en los que comparaban ciclofosfamida con rituximab en la fase de inducción. Ambos tratamientos alcanzaban altas tasas de remisión sin existir entre ellos diferencias significativas; incluso se observó una tendencia a presentar un menor número de recaídas con rituximab. Los efectos secundarios graves también fueron iguales en los dos grupos^{22, 40}. Estos datos convierten al rituximab en una de las mejores opciones en pacientes refractarios a la ciclofosfamida.
- Los fármacos anti-TNF se consideraron una posibilidad. El estudio “*Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial*”, no demostró que dicho fármaco fuese útil para mantener la remisión. Además constató un mayor número de efectos adversos, como el aumento de neoplasias⁴¹.
- El micofenolato mofetilo, en estudios observacionales, ha conseguido alcanzar remisiones en casos de enfermedad refractaria, pero son necesarios ensayos con un mayor número de pacientes para evaluar su eficacia. La dosis recomendada es de 500 mg cada 12 horas.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Tras haber conseguido la remisión, el siguiente objetivo debe ser mantener la enfermedad quiescente, usando tratamientos menos tóxicos que la ciclofosfamida. Los dos fármacos más usados son la azatioprina y el metotrexato, ambos combinados con dosis bajas de glucocorticoides. Este tratamiento se deberá mantener entre 12 y 18 meses, pero en pacientes con recaídas frecuentes se puede mantener de forma indefinida.

La **azatioprina** se inicia comúnmente en dosis de 2 mg/kg/día, y es la única terapia disponible que ha sido comparada con la ciclofosfamida en la fase de mantenimiento en un ensayo aleatorizado. El estudio CYCAZAREM, que comparaba los dos fármacos, no demostró diferencias significativas en el número de recaídas ni en los efectos secundarios graves⁴².

El **metotrexato** se usa en la misma dosis que en la fase de remisión de los pacientes con enfermedad localizada (15-25 mg/semanales). Un ensayo abierto que comparaba pacientes tratados con metotrexato con controles históricos tratados con ciclofosfamida, no demostró diferencias significativas en el número de recaídas tras un seguimiento de 5 años⁴³. Es importante recordar que no se puede administrar en pacientes con función renal alterada.

Entre otras terapias usadas, pero con menos estudios que las respalden, se halla el **trimetoprim-sulfametoxazol**. Incluso la monoterapia con glucocorticoides aumenta el riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que el uso de esta combinación de antibióticos como profilaxis de la infección respiratoria estaría justificada. Sin embargo, su papel en el tratamiento de la enfermedad de Wegener queda limitado al de la prevención de recaídas en las formas localizadas de vía aérea superior⁴⁴.

La **leflunomida** en dosis 20-40 mg/día también ha sido propuesta como terapia de mantenimiento con resultados prometedores, pero son necesarios ensayos con un mayor número de pacientes para evaluar su eficacia a largo plazo⁴⁵. También el **micofenolato mofetilo**, cuyos estudios iniciales demuestran tasas de recaídas bajas e incluso remisión en formas refractarias, podría ser otra buena alternativa al metotrexato y a la azatioprina⁴⁶. El papel de las **inmunoglobulinas** endovenosas en esta enfermedad permanece poco claro hasta el momento⁴⁷.

Por último, hay que considerar que en algunas ocasiones son necesarias **intervenciones quirúrgicas** como la traqueotomía temporal o permanente, la dilatación manual de estenosis bronquiales o las inyecciones de glucocorticoides intralesionales, entre otras.

ÍNDICE DE DAÑO CRÓNICO Y SUPERVIVENCIA

Una de las principales características de las vasculitis sistémicas es su considerable mortalidad y morbilidad, así como el número importante de recaídas. Dado que no se dispone de marcadores serológicos fiables, son necesarios métodos clínicos para valorar la actividad de la enfermedad y el daño crónico, tanto para tomar decisiones terapéuticas como para la realización de ensayos clínicos.

Uno de ellos es el **índice de daño por vasculitis (VDI-Vasculitis Damage Index)**. El daño causado por las vasculitis o su tratamiento puede, en ocasiones, ser más problemático que la propia actividad de la enfermedad. El daño crónico se define como una lesión no curable que es improbable que responda al tratamiento inmunosupresor.

La principal causa del daño causado en pacientes con granulomatosis de Wegener es la actividad persistente y recurrente de la propia enfermedad. El Instituto Nacional de la Salud valoró este aspecto en una cohorte longitudinal de enfermos de granulomatosis de Wegener y el 86% de los pacientes presentaba un daño permanente como consecuencia de la actividad en sí y el 42% padecían de comorbilidad relacionada con el tratamiento recibido. Este daño incluía, por ejemplo, la enfermedad renal en fase terminal, la enfermedad pulmonar crónica, las deformidades del tabique nasal, la ceguera y la muerte, entre otras⁴⁸.

Este índice está compuesto por 64 ítems divididos en 11 grupos organoespecíficos y ha sido definido por un consenso de expertos para intentar representar las formas más frecuentes de daño crónico que se producen en las vasculitis sistémicas (figura 8). En ocasiones resulta complicado distinguir entre actividad clínica y daño crónico. Por este motivo es útil definir el daño como aquella alteración que no responde durante un determinado período de tiempo al tratamiento médico. El daño se definió como irreversible cuando no había respuesta clínica durante 3 meses. Los ítems no fueron ponderados y cualquier daño que se produjera después de la aparición de los primeros síntomas se anotó con el mismo valor. Este índice fue elaborado de forma acumulativa por lo que no puede disminuir con el paso del tiempo⁴⁸.

Su análisis ha demostrado que el daño crónico en pacientes con vasculitis es bimodal, con una primera fase debida a la propia actividad de la vasculitis y una fase más tardía que guarda relación con el tratamiento recibido. Una fase inicial con importante actividad predice mayor daño crónico en los pacientes, así como una mayor mortalidad⁴⁹.

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)					
This is for recording organ damage that has occurred in patients <i>since the onset of vasculitis</i>					
Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which must not be scored					
Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)					
A new patient should usually have a VDI score of zero , unless:					
(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. and					
(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis					
1. Musculoskeletal	No	Yes	Name Trial Number Date Centre		
None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>			
Significant muscle atrophy or weakness		<input type="radio"/>			
Deforming/erosive arthritis		<input type="radio"/>			
Osteoporosis/vertebral collapse		<input type="radio"/>			
Avascular necrosis		<input type="radio"/>	7. Peripheral vascular disease	No	Yes
Osteomyelitis		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
2. Skin/Mucous membranes			Absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		2 nd episode of absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
Alopecia		<input type="radio"/>	Major vessel stenosis		<input type="radio"/>
Cutaneous ulcers		<input type="radio"/>	Claudication > 3 months		<input type="radio"/>
Mouth ulcers		<input type="radio"/>	Minor tissue loss		<input type="radio"/>
3. Ocular			Major tissue loss		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Subsequent major tissue loss		<input type="radio"/>
Cataract		<input type="radio"/>	Complicated venous thrombosis		<input type="radio"/>
Retinal change		<input type="radio"/>	8. Gastrointestinal		
Optic atrophy		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Visual impairment/diplopia		<input type="radio"/>	Gut infarction/resection		<input type="radio"/>
Blindness in one eye		<input type="radio"/>	Mesenteric insufficiency/pancreatitis		<input type="radio"/>
Blindness in second eye		<input type="radio"/>	Chronic peritonitis		<input type="radio"/>
Orbital wall destruction		<input type="radio"/>	Oesophageal stricture/surgery		<input type="radio"/>
4. ENT			9. Renal		
None	<input type="checkbox"/>		None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Hearing loss		<input type="radio"/>	Estimated/measured GFR ≤ 50%		<input type="radio"/>
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		<input type="radio"/>	Proteinuria ≥ 0.5 g/24 h		<input type="radio"/>
Nasal bridge collapse/septal perforation		<input type="radio"/>	End stage renal disease		<input type="radio"/>
Chronic sinusitis/radiological damage		<input type="radio"/>	10. Neuropsychiatric		
Subglottic stenosis (no surgery)		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (with surgery)		<input type="radio"/>	Cognitive impairment		<input type="radio"/>
5. Pulmonary			Major psychosis		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Seizures		<input type="radio"/>
Pulmonary hypertension		<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pulmonary fibrosis		<input type="radio"/>	2 nd cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pulmonary infarction		<input type="radio"/>	Cranial nerve lesion		<input type="radio"/>
Pleural fibrosis		<input type="radio"/>	Peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Chronic asthma		<input type="radio"/>	Transverse myelitis		<input type="radio"/>
Chronic breathlessness		<input type="radio"/>	11. Other		
Impaired lung function		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
6. Cardiovascular			Gonadal failure		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Marrow failure		<input type="radio"/>
Angina/angioplasty		<input type="radio"/>	Diabetes		<input type="radio"/>
Myocardial infarction		<input type="radio"/>	Chemical cystitis		<input type="radio"/>
Subsequent myocardial infarction		<input type="radio"/>	Malignancy		<input type="radio"/>
Cardiomyopathy		<input type="radio"/>	Other		<input type="radio"/>
Valvular disease		<input type="radio"/>	Total VDI score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.		
Pericarditis ≥ 3 months or pericardiectomy		<input type="radio"/>			
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensive		<input type="radio"/>			
VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al (1997) Development and initial validation of the VDI, Arthritis Rheum 40 : 371-380					

Figura 8: Índice de daño crónico por vasculitis (Vasculitis Damage Index – VDI).

Aunque este índice está en vigor desde hace 13 años, no existen datos de pacientes españoles aunque varios centros europeos lo han aplicado. En 2002 se elaboró un estudio en Noruega en el que se siguió durante una media de 56,5 meses a 56 pacientes con granulomatosis de Wegener. Se concluyó que una puntuación VDI por encima de 1 era altamente predictiva de una mayor mortalidad y que el tipo de tratamiento inmunosupresor y la dosis del mismo se relacionaba con el daño orgánico causado. Por otro lado, confirmaba que el daño crónico era un factor pronóstico independiente de la edad y la afectación renal, ampliamente demostrado en otros estudios^{50, 51}.

Un estudio más reciente realizado en Estambul en 2010 evaluó a 50 pacientes con granulomatosis de Wegener. Se valoró el VDI para analizar el daño crónico y concluyó, al igual que el estudio noruego, que valores elevados al inicio de la enfermedad eran predictores de un mayor daño orgánico durante la evolución de la enfermedad y de una mayor mortalidad⁵².

Tampoco hay datos de grupos españoles que comparen el índice de daño crónico entre la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss; por otra parte existen escasos estudios sobre la supervivencia en este tipo de vasculitis. En 2005, Lane et al. en Reino Unido realizaron un estudio con 99 pacientes afectados de poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss. Compararon el VDI entre las diferentes vasculitis y concluyeron que los pacientes con síndrome de Churg-Strauss presentaban un daño acumulado mayor, especialmente neurológico, que los pacientes con granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica; las diferencias fueron estadísticamente significativas. En cuanto a la supervivencia fue similar en los pacientes con granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss (70% a los 5 años); se observó una menor tasa de supervivencia en los pacientes con poliangeítis microscópica (45% a los 5 años)⁵³.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de este estudio sobre la granulomatosis de Wegener son los siguientes:

1. Calcular la **incidencia** anual de granulomatosis de **Wegener** en nuestra área de referencia.
2. Comparar la **incidencia** con el resto de **vasculitis asociadas a ANCA**.
3. Describir las **características clínicas** de los pacientes con granulomatosis de Wegener.
4. Evaluar la **presencia y la especificidad de los ANCA** en este tipo de vasculitis.
5. Detallar el **tratamiento recibido** por estos pacientes en un centro universitario de referencia.
6. Comparar la **supervivencia** entre los pacientes con síndrome de Churg-Strauss y granulomatosis de Wegener.
7. Comparar el **daño crónico** mediante un índice de daño por vasculitis (VDI) entre los pacientes con síndrome de Churg-Strauss y granulomatosis de Wegener.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y ámbito

Estudio retrospectivo (1984-2010) en un hospital universitario que atiende una población de referencia de 700.000 habitantes.

Población y período

Pacientes diagnosticados de granulomatosis de Wegener identificados mediante la revisión las bases de datos de los servicios de Reumatología y Anatomía Patológica desde 1984 hasta 2009.

Criterios de inclusión

Biopsia diagnóstica de granulomatosis de Wegener.

Criterios de exclusión

No existieron criterios de exclusión.

Variables analizadas

- *Datos epidemiológicos:* sexo, fecha de nacimiento, hábito tabáquico, antecedentes patológicos, tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico, fecha del diagnóstico, fecha de la muerte, causa de la muerte, seguimiento actual.
- *Manifestaciones clínicas:* iniciales y durante la evolución.
- *Pruebas de laboratorio:*

- Hemograma
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG)
 - Proteína C reactiva (PCR)
 - Creatinina
 - Sedimento
 - Urianálisis
-
- *Pruebas inmunológicas: ANCA.*
 - *Pruebas de imagen:* radiografía de tórax, tomografía computarizada de senos paranasales, tomografía computarizada de tórax.
 - *Tratamiento recibido:* de inducción y de mantenimiento.
 - *Supervivencia:* Se comparó la supervivencia de los pacientes afectados de granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg-Strauss mediante la realización de una curva de Kaplan-Meier.
 - *Índice de daño crónico (VDI):* Se valoró el daño crónico acumulado en los pacientes con granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg-Strauss en seguimiento actual, mediante un índice de daño crónico (*Vasculitis Damage-Index - VDI*).

RESULTADOS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la sección de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, entre 1984 y 2009, se diagnosticaron 358 vasculitis sistémicas. De éstas, 44 casos pertenecían al subgrupo de vasculitis asociadas a ANCA: 16 fueron poliangeítis microscópica, 18 granulomatosis de Wegener y 10 síndrome de Churg-Strauss (figura 9). La **incidencia anual** calculada de granulomatosis de Wegener resultó ser de 0,6 por millón de habitantes.

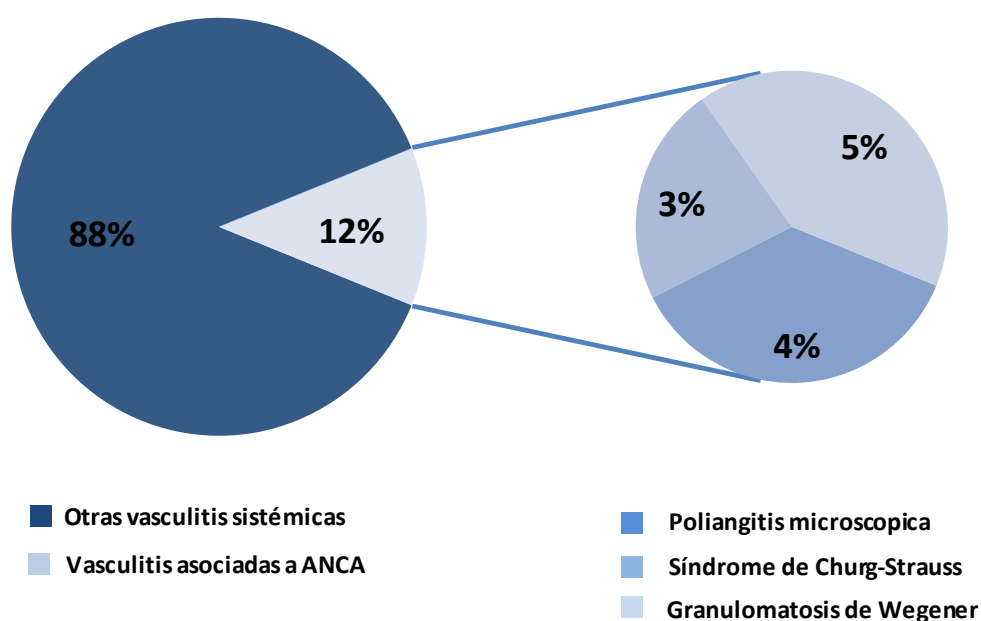


Figura. 9: Distribución de las vasculitis sistémicas y asociadas a ANCA en la Sección de Reumatología.

Se diagnosticaron de granulomatosis de Wegener 15 pacientes: 12 varones (80%) y 3 mujeres (20%). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 52,2 años con un intervalo entre 14 y 78 años. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el

diagnóstico resultó de 3,5 meses con intervalo de 0,5 y 14 meses. El tiempo medio de seguimiento fue de 82,7 meses con un valor máximo de 426. Doce de los pacientes, un 80%, presentaban el antecedente de tabaquismo y uno inhalaba cocaína de forma habitual. Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* y de la *Chapel Hill Consensus Conference*.

En la base de recogida de datos de la sección de Reumatología constaban 3 pacientes más diagnosticados de granulomatosis de Wegener. Estos pacientes no han sido agregados a esta serie por considerarse criterio de inclusión la confirmación histológica. No obstante todo ellos cumplían los criterios de clasificación de la ACR, y dos de ellos presentaban ANCA positivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas se recogen en las tablas 3 y 4 al final de esta sección. Más de la mitad de los pacientes (8 de 15) presentaron **fiebre** como uno de los síntomas de inicio, y 6 pacientes tenían un **síndrome general** en el momento del ingreso al hospital.

Todos los pacientes presentaron afectación de la **vía aérea**, la manifestación clínica más frecuente. Trece sufrieron afectación de la vía aérea superior y 11 presentaron afectación pulmonar. La sinusitis fue la alteración de la vía respiratoria superior más común, observada en 7 pacientes, seguida de la rinorrea (4) y las costras nasales (3). Cuatro pacientes desarrollaron a lo largo de la evolución perforación del tabique nasal y dos, estenosis traqueal, que requirió intervención quirúrgica. La tos fue el síntoma respiratorio más habitual, presente en 10 casos, seguido de la hemoptisis (5). Dos pacientes presentaron un episodio de hemorragia pulmonar que requirió soporte ventilatorio en una unidad de vigilancia intensiva. En 3 casos se trataba de una forma de granulomatosis de Wegener limitada (dos de la vía aérea superior y uno traqueal).

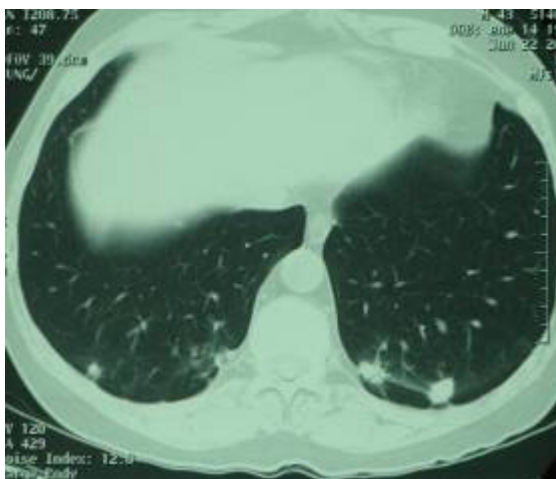


Figura. 10: TC torácica de uno de los pacientes de nuestra serie que muestra múltiples nódulos no cavitados periféricos bilaterales.

La afectación **neurológica** se observó en 8 pacientes y fue la segunda en frecuencia. En 7 casos se trataba del sistema nervioso periférico: 3 pacientes presentaron multineuritis, 2 mononeuritis múltiple, uno parálisis del motor ocular externo y otro hipoacusia neurosensorial. Únicamente un caso presentó afectación del sistema nervioso central como manifestación inicial de la enfermedad, en forma de plexitis y ependimitis con hidrocefalia secundaria que requirió ventriculostomía y drenaje.

Tras la neurológica la afectación **renal** fue la más frecuente, con un total de 7 enfermos. Todos ellos desarrollaron una glomerulonefritis necrotizante. Cinco de ellos tenían proteinuria, aunque sólo uno de índole nefrótica, y 4 hematuria. De los 7 pacientes con afectación renal 4 evolucionaron a insuficiencia renal crónica y uno de ellos precisó tratamiento con hemodiálisis.

Las manifestaciones **cutáneas** fueron muy habituales e interesaron a 6 pacientes. Las formas más comunes de presentación fueron la vasculitis leucocitoclástica y las úlceras vasculíticas (figura 11).



Figura. 11: Vasculitis leucocitoclástica en extremidades inferiores. Obsérvense algunas lesiones ulceradas.

Otros sistemas menos afectados fueron el **ocular** (2) y el **musculoesquelético** (2). Un paciente presentó conjuntivitis y otro dacriocistitis. Las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas fueron en forma de artralgias de grandes articulaciones en los dos casos. La afectación gastrointestinal y la cardiovascular no estuvieron presentes en ninguno de nuestros pacientes.

Respecto a las **pruebas de imagen** más de la mitad de nuestros pacientes (10 de 15) presentó alteraciones en la radiografía de tórax. La más común fue la presencia de nódulos pulmonares (8), seguidos de los infiltrados mayoritariamente bilaterales (5). Sólo uno de los pacientes presentó derrame pleural. Se practicó una tomografía computarizada en 8 pacientes y en todos se confirmó la presencia de nódulos y en cuatro de ellas se evidenció cavitación de los mismos (figura 12).

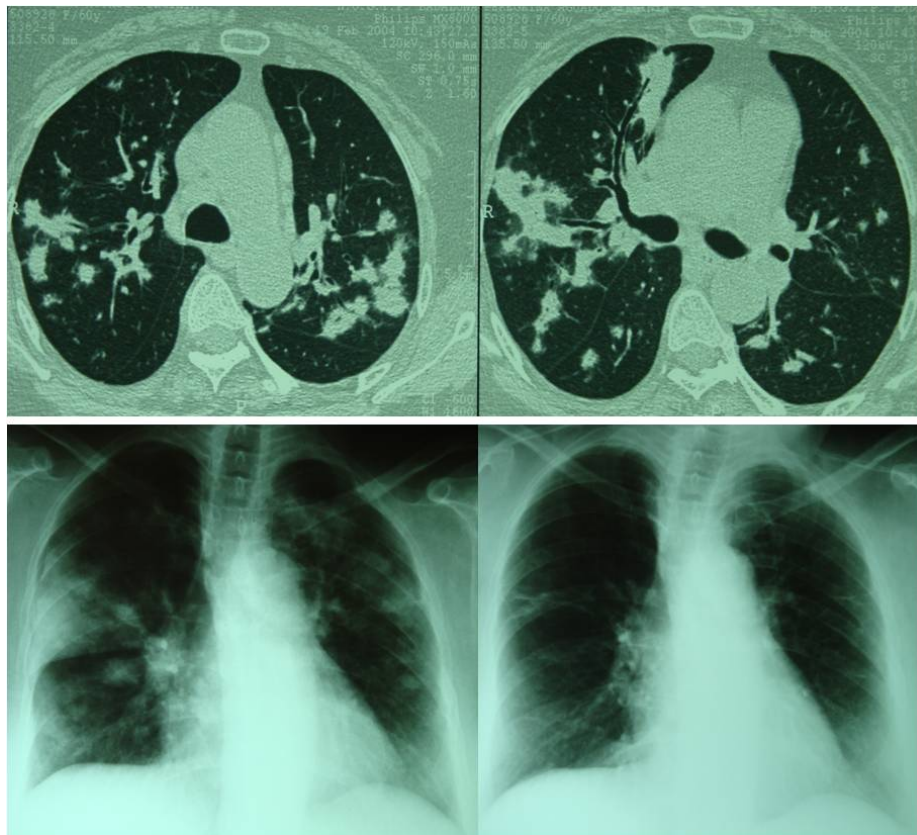


Figura. 12: Secuencia de dos cortes de TC torácica del mismo paciente en los que se observa afectación del espacio aéreo parcheada y de morfología nodular de predominio en lóbulos superiores. Las radiografías simples de tórax son de la misma paciente durante otro brote con afectación pulmonar, antes y después del tratamiento. Cabe destacar además de los múltiples nódulos, la presencia de derrame pleural en la cisura derecha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PORCENTAJE (%)
Vía aérea	100%
Tracto respiratorio superior	86%
Pulmonares	73%
Renales	40%
Neurológicas	53%
Cutáneas	40%
Oculares	13%
Musculoesqueléticas	13%

Tabla 3: Frecuencia de manifestaciones clínicas en los pacientes de esta serie.

EDAD Y SEXO	ANCA	VÍAAÉREA	RENAL	CUTÁNEA	OCULAR	LOCOMOTOR	NEUROLÓGICO
33 VARÓN	c-ANCA	sinusitis rinorrea y costras nódulos cavitados hemoptisis	glomerulonefritis	nódulos subcutáneos úlceras isquemia digital	dacriocistitis	artralgias-artritis	multineuritis
38 VARÓN	c-ANCA	granulomas hemoptisis	glomerulonefritis	aftas orales	conjuntivitis	artralgias	no
45 VARÓN	desconocido	sinusitis	glomerulonefritis	vasculitis cutánea	no	no	mononeuritis múltiple
51 VARÓN	c-ANCA	rinorrea y costras nódulos hemoptisis	insuficiencia renal	vasculitis leucocitoclástica	no	no	multineuritis
60 VARÓN	c-ANCA	sinusitis nódulos	glomerulonefritis	no	no	no	multineuritis
58 VARÓN	c-ANCA	rinorrea	insuficiencia renal	no	no	no	mononeuritis múltiple
78 MUJER	c-ANCA	rinorrea y costras	no	paniculitis	no	no	parálisis motor ocular externo
66 VARÓN	negativo	estenosis bronquial nódulos	no	úlceras cutáneas	no	no	no
60 MUJER	p-ANCA	rinorrea y costras sinusitis hemoptisis	no	no	no	no	hipoacusia neurosensorial
68 VARÓN	p-ANCA	sinusitis nódulos granulomas	no	no	no	no	hidrocefalia por plexitis y ependimitis
48 VARÓN	c-ANCA	estenosis traqueal nódulos hemoptisis	no	no	no	no	no
67 VARÓN	c-ANCA	nódulos	no	no	no	no	no
33 MUJER	p-ANCA	destrucción tabique nasal	no	no	no	no	no
64 VARÓN	desconocido	sinusitis nódulos hemoptisis	no	no	no	no	no
14 VARÓN	desconocido	estenosis bronquial y traqueal nódulos rinorrea hemoptisis	no	no	no	no	no

Tabla 4: Resumen de las manifestaciones clínicas de los pacientes de esta serie.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Respecto a las pruebas de laboratorio, en el momento del diagnóstico todos los pacientes tenían anemia con una media de hemoglobina de 10,6 gr/dl. Además siete pacientes (46,6 %) presentaban leucocitosis con una cifra media de $15.400 \times 10^9/L$ y 5 casos (33,3 %) trombocitosis con una media de plaquetas de $523.000 \times 10^9/L$.

Por otro lado, los **reactantes de fase aguda**, tanto la velocidad de sedimentación globular como la proteína C reactiva, se encontraban elevados en el 90% de los casos, con una media de 65,3 mm/h y 37,6 en mg/L ($N < 5 \text{ mg/L}$), respectivamente.

Los **ANCA** resultaron positivos en 11 casos (73%), negativos en 1 caso (6,6 %) y desconocidos en 3 casos (20 %). De los ANCA positivos, 6 (54%) fueron c-ANCA, 3 (27%) fueron p-ANCA y el resto fueron indeterminados (figura 13).

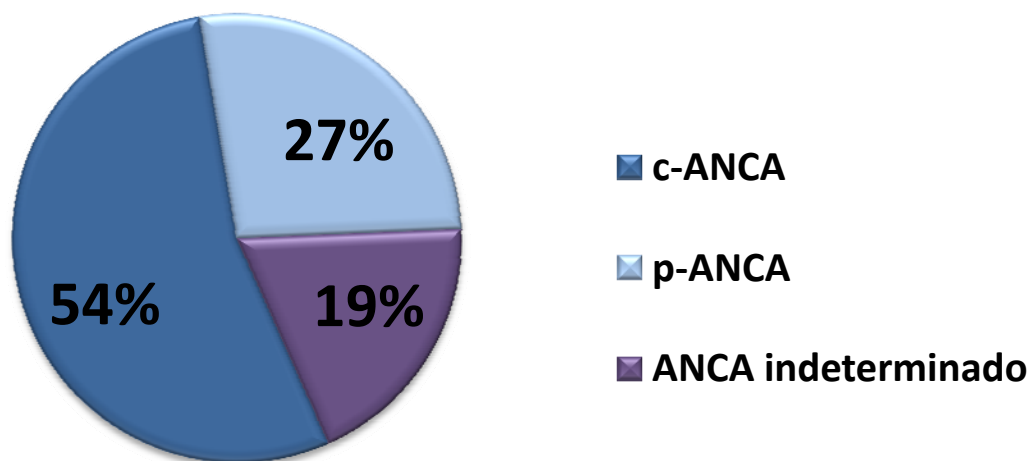


Figura. 13: Porcentajes de los diferentes patrones de ANCA que resultaron positivos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se dispone de confirmación anatomopatológica para granulomatosis de Wegener en los 15 pacientes de esta serie. Se realizaron un total de 30 biopsias. Sólo 21 de las mismas fueron compatibles con dicha vasculitis, el resto resultó no concluyente o con alteraciones inespecíficas.

El órgano más biopsiado fue el **pulmón**, con un total de 5 biopsias. Cuatro evidenciaron neumonitis granulomatosa necrotizante con vasculitis de vasos de pequeño y mediano tamaño (figura 14). Sin embargo, en una se observó signos indirectos de necrosis vascular de la pared de los vasos de mediano calibre, sin objetivarse granulomas ni células gigantes.

De las **fosas nasales** también se realizaron 5 biopsias. Tres de ellas mostraban vasculitis necrotizante con granulomas. Las dos restantes presentaban tejido de granulación con necrosis fibrinoide en vasos de pequeño y mediano calibre, sin mostrar granulomas.

Respecto a las biopsias de **vía aérea** (un total de 4), se observó traqueítis granulomatosa en las dos realizadas en tráquea y necrosis con tejido de granulación con abundantes histiocitos y células multinucleadas en las dos muestras bronquiales.

Se realizaron 4 biopsias **renales** en pacientes con alteraciones del sedimento urinario o de la función renal. Todas ellas evidenciaron vasculitis necrotizante, dos de ellas con proliferación extracapilar. En ninguna de ellas se evidenciaron granulomas.

En dos casos se practicó una biopsia **cutánea** de lesiones purpúricas palpables en extremidades inferiores. Una de ellas demostró una vasculitis leucocitoclástica y la otra una vasculitis granulomatosa con ulceración epidérmica.

Un paciente fue diagnosticado de mononeuritis múltiple y la biopsia **muscular** demostró vasculitis con necrosis fibrinoide de arteriolas intramusculares.

De las biopsias que resultaron inconcluyentes o inespecíficas, tres pertenecían al pulmón, dos a la vía aérea, tres nasales y una de nervio sural.

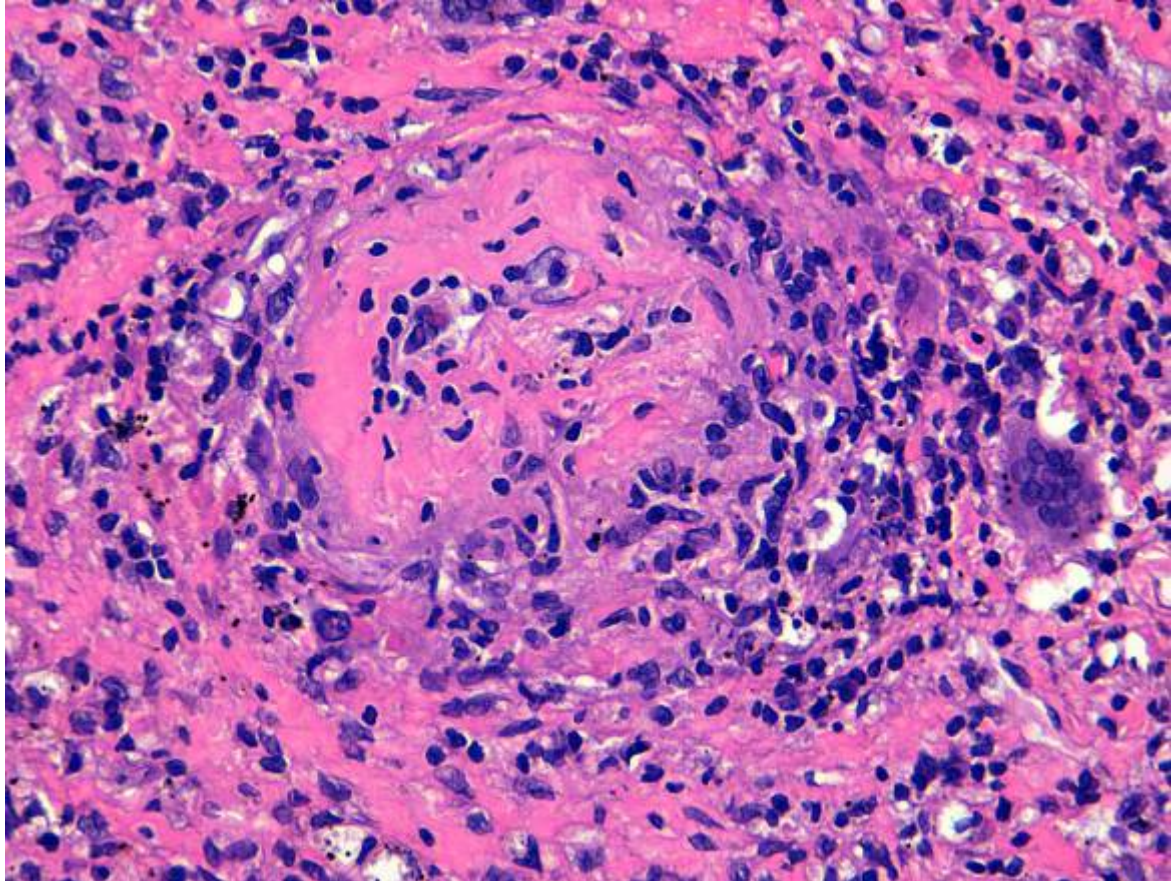


Figura 14: *Vasculitis granulomatosa necrotizante con células gigantes multinucleadas en arteriola pulmonar. (hematoxilina-eosina x 400). Fotografía realizada por la Dra. Naranjo-Hans del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de uno de los pacientes de la serie.*

TRATAMIENTO RECIBIDO

Todos los pacientes recibieron como **tratamiento de inducción** glucocorticoides endovenosos en dosis de 1 mg/Kg/día y ciclofosfamida. Los glucocorticoides en 7 casos se administraron en forma de emboladas de 0,5-1 g y la ciclofosfamida en 4 casos fue administrada por vía endovenosa y 11 por vía oral en dosis de 2 mg/Kg/día.

El tratamiento durante la **fase de mantenimiento** se realizó con glucocorticoides (7), micofenolato mofetilo (4), rituximab (2) y azatioprina (2). Uno de los pacientes, durante un brote con afectación renal, requirió plasmaféresis.

En la actualidad se mantiene el **seguimiento** de 7 pacientes (46%). Dos permanecen sin tratamiento inmunosupresor y cinco están en tratamiento con micofenolato mofetilo en dosis media de 810 mg/día (4) y azatioprina en dosis de 150 mg/día (1). Los cinco reciben simultáneamente glucocorticoides en dosis media de 3 mg/día.

Debido a complicaciones de su enfermedad, dos pacientes precisaron de intervención quirúrgica de vía aérea superior y un paciente se trata con hemodiálisis. Cinco fallecieron por complicaciones de la enfermedad o del tratamiento inmunosupresor:

- Caso 1: Brote de granulomatosis de Wegener con afectación renal y pulmonar, que requirió intensificar tratamiento inmunosupresor con posterior sepsis por *P. auriginosa* y *E. coli*, ambos de origen pulmonar.
- Caso 2: Infarto agudo de miocardio durante la realización de una biopsia pulmonar.
- Caso 3: Sepsis por *S. pneumoniae* de origen respiratorio.
- Caso 4: Pancreatitis con absceso peripancreático y sepsis por *E. coli*.
- Caso 5: Sepsis por *S. pneumoniae* de origen respiratorio.

COMPARATIVA DE SUPERVIVENCIA Y DAÑO CRÓNICO

Durante el mismo período de tiempo se realizó en nuestro servicio un estudio retrospectivo sobre los enfermos con **síndrome de Churg-Strauss**. Se diagnosticaron 10 pacientes con media de edad al diagnóstico de 52,1 años: 7 varones (70%) y 3 mujeres (30%). Uno ha fallecido y se mantiene el seguimiento de 6 (60 %). Dos no precisan tratamiento y cuatro realizan tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides en dosis media de 5,3 mg/día (3) y azatioprina en dosis de 100 mg/día junto a glucocorticoides 5 mg/día (1)⁵⁴.

Se contabilizó el número de pacientes diagnosticados de estas dos vasculitis durante el mismo período de tiempo y se comprobó cuántos de ellos habían fallecido. De los 15 casos con granulomatosis de Wegener habían fallecido 5, mientras que de los 10 casos con síndrome de Churg-Strauss únicamente había fallecido uno. Se elaboró una curva de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia en ambas vasculitis asociadas a ANCA y se aplicaron tests no paramétricos para descartar la homogeneidad de los dos grupos.

En la curva de Kaplan-Meier se observó que la supervivencia de los pacientes afectados de síndrome de Churg-Strauss era superior a la de los que padecían granulomatosis de Wegener. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa según los tests no paramétricos aplicados, que mostraban la homogeneidad de ambos grupos (figuras 15 y 16).

Por otro lado, se calculó el índice de daño por vasculitis en ambos grupos. La media del daño crónico calculada en los pacientes vivos con granulomatosis de Wegener fue de 3,4 (intervalo 2-5) en tanto que en los enfermos de síndrome de Churg-Strauss fue de 2,5 (intervalo 2-3). Se confirmó la distribución normal de las muestras mediante el test de Kolmogorof-Smirnoff y se compararon las medias mediante la prueba t de Student para muestras independientes con la que se obtuvo un valor de $p = 0,114$, estadísticamente no significativo.

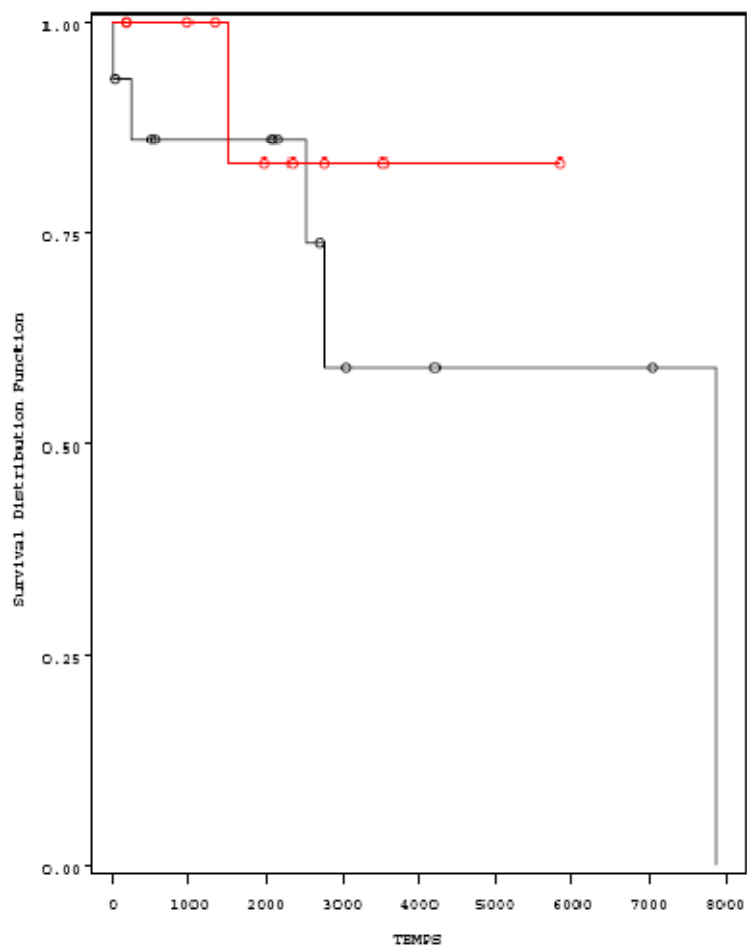


Figura. 15: Curva Kaplan-Meier de supervivencia comparativa entre los pacientes con granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg-Strauss.

Grupo 1 (rojo): síndrome Churg-Strauss

Grupo 2 (negro): granulomatosis de Wegener

Test of Equality over Strata			
Test	Chi Square	DF	Pr > Chi Square
Wilcoxon	0.5600	1	0.4543
-2Log(LR)	1.0303	1	0.3101

Figura. 16: Comparativa de homogeneidad de supervivencia entre grupos mediante test de Wilcoxon y Regresión Logística.

DISCUSIÓN

Este trabajo representa la serie más numerosa de pacientes con granulomatosis de Wegener de nuestro entorno. Es una entidad poco frecuente puesto que la incidencia anual en nuestra área de referencia es de 0,6 casos por cada millón de habitantes. Este hecho justifica el limitado número de pacientes obtenidos en un solo centro hospitalario durante un período de 25 años. Este dato contrasta con la mayor incidencia hallada por González-Gay et al (Lugo), quien recoge 9 pacientes durante 10 años. Estas diferencias podrían ser debidas al hecho que en nuestra zona de referencia existen varios hospitales comarcales a los que podrían consultar los pacientes.⁵⁸

Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación de Chapel Hill y del ACR. Las características demográficas son similares a las de las otras series descritas, tanto americanas y europeas como españolas, como se observa en la tabla 5. Cabe destacar una mayor prevalencia de tabaquismo entre los pacientes estudiados, que alcanza el 80%, dato no descrito en ninguna de las otras series. Por otro lado, la mayoría de los pacientes fueron varones, lo que contrasta con datos de otras series, que no objetivan diferencias significativas entre distintos sexos o hallan un discreto predominio en varones. La edad media de presentación coincide con la del resto de las series, en torno a la cuarta o quinta década de la vida.

	Fauci (1983) ⁵⁵	Anderson (1992) ⁵⁶	Hoffman (1992) ²⁴	Tural (1992) ⁵⁷	González-Gay (1999) ⁵⁸	Ríos-Blanco (2005) ⁵⁹	Martínez-Morillo (2010)
Número	85	265	158	6	9	13	15
Años de inclusión	21	10	24	5	10	20	25
Edad media	40,6	50	41	38,3	58,4	44	52,2
Varones/Mujeres	48/37	146/119	79/79	5/1	3/6	10/3	12/3
Afectación orgánica							
Fiebre	34	-	23	50	44	61	53
Vía aérea superior	94	75	92	67	67	77	86
Pulmón	94	63	90	50	78	69	73
Riñón	85	60	77	50	89	61	40
Sistema nervioso	50	-	15	17	-	54	53
Cardiovascular	12	-	6	-	-	31	-
Piel	45	25	46	33	44	23	40
Ocular	58	14	15	-	-	15	13
ANCA							
Positivos/Investigados	-	-	-	4/6	6/7	6/9	11/12

Tabla 5: Principales series de granulomatosis de Wegener publicadas.

Llama la atención la baja incidencia de afectación cardiovascular comparada con la serie española de Ríos-Blanco et al, la más extensa hasta la fecha en nuestro entorno. No obstante, en el resto de series también se describen porcentajes de afectación cardiovascular similares al de esta serie. Otro dato a destacar es la mayor prevalencia de afectación neurológica que renal, no observada en otras series. El resto de manifestaciones clínicas tienen una frecuencia similar a la observada en el resto de series publicadas; la afectación de la vía respiratoria es la más frecuente.

En cuanto a las pruebas de imagen las alteraciones más descritas en la radiografía de tórax y en la tomografía computarizada fueron los nódulos (en un 50% de los casos eran cavitados) y los infiltrados, datos que no difieren de los descritos en otras series.

Para el diagnóstico de la enfermedad se ha estimado un sensibilidad del los c-ANCA del 66% y una especificidad del 98%. Como en el resto de las series publicadas, en ésta la presencia de ANCA positivos es muy habitual, hasta en un 91% de los pacientes investigados. Así mismo se demuestra el predominio del patrón citoplasmático (6 de 11) sobre el perinuclear (3 de 11).

Respecto a la rentabilidad de las biopsias, se realizaron un total de 30 biopsias en los 15 paciente y únicamente en 21 de las mismas se hallaron alteraciones compatibles con granulomatosis de Wegener. De las biopsias que resultaron inconcluyentes o inespecíficas, tres pertenecían al pulmón, dos a la vía aérea, tres nasales y una de nervio sural. De las biopsias renales realizadas todas resultaron diagnósticas y ninguna demostró granulomas o vasculitis, como es habitual. Esto concuerda con los datos descritos por Davaney et al y Andrassy et al, quienes consideran las biopsias pulmonares transbronquiales y las de fosas nasales de escasa rentabilidad ya que en múltiples ocasiones sólo se hallan cambios inflamatorios inespecíficos; y las biopsias renales, altamente rentables aunque en escasas ocasiones demuestren una vasculitis granulomatosa^{33,35}.

El tratamiento estándar de la granulomatosis de Wegener durante la fase de inducción clásicamente consiste en la combinación de glucocorticoides en una dosis de 1 mg/kg/día y ciclofosfamida por vía oral o endovenosa. Todos los pacientes incluidos recibieron este tratamiento. Respecto a la fase de mantenimiento existen muchas más discrepancias. Estos pacientes han recibido glucocorticoides únicamente o en combinación con micofenolato mofetilo (4), rituximab (2) y azatioprina (2).

El daño crónico acumulado en el grupo de enfermos con granulomatosis de Wegener es superior al de los pacientes con Síndrome de Churg-Strauss, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Además, los pacientes afectados por esta vasculitis suelen precisar de un tratamiento más agresivo y de mayor duración. Esto contrasta con los datos obtenidos por Lane et al. en Reino Unido en los que se observa un mayor daño acumulado en los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, con una diferencia estadísticamente significativa, sobre todo a expensas del daño neurológico. El escaso número de pacientes, y la ausencia de estudios españoles o europeos hace imposible poder extraer conclusiones de este dato⁵³.

En nuestro entorno se desconocen datos previos sobre el índice de daño por vasculitis en la granulomatosis de Wegener y el Síndrome de Churg-Strauss. La antigua imagen de las vasculitis como enfermedades agudas y con desenlace fatal ha sido progresivamente modificada por los avances terapéuticos, convirtiéndose en enfermedades crónicas que cursan a brotes. Por este motivo el daño causado por estas enfermedades está cobrando más importancia que su mortalidad. Este índice puede ser un método útil para evaluar la evolución natural y el pronóstico de las vasculitis tratadas correctamente a largo plazo. Además permite estudiar de forma separada el daño debido a la inmunosupresión y el debido a la propia enfermedad. Su aplicación para la estratificación de los pacientes según su pronóstico podría permitir ajustar el tratamiento y disminuir la yatrogenia.

La validación inicial de éste índice demuestra que es un método sensible y reproducible para registrar el daño acumulado.⁴⁸ No obstante, tiene numerosas limitaciones que se deberían ir modificando a medida que se aplica de forma más amplia. El índice considera que todos los ítems tienen el mismo peso, independientemente del órgano afectado. Además dentro de cada ítem no establece una gradación según la gravedad de la afectación, y no tiene en cuenta las formas leves o limitadas de la enfermedad⁶⁰. También es necesario destacar la necesidad de un entrenamiento para la correcta aplicación de estos cuestionarios sin incurrir en sesgos.

En este estudio se ha constado una mayor mortalidad en los pacientes con granulomatosis de Wegener comparada con los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, aunque las diferencias no hayan sido estadísticamente significativas, probablemente por el escaso número de pacientes. No existen datos comparativos en cuanto a la supervivencia en las series españolas, pero la de vasculitis sistémicas de González-Gay et al demuestra un peor pronóstico y una mayor mortalidad en los pacientes con granulomatosis de Wegener⁵⁸. Por el

contrario, la serie inglesa de Lane et al no demuestra diferencias significativas de supervivencia entre ambos tipos de vasculitis⁵³.

Las limitaciones de este estudio son el carácter retrospectivo de la obtención de datos y el limitado número de pacientes por la baja incidencia de esta enfermedad, por lo que resulta difícil extraer resultados estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES

Se presentan un total de 15 pacientes diagnosticados de granulomatosis de Wegener. Las características clínicas de la presente serie no difieren de las descritas por otros autores. El antecedente de tabaquismo es frecuente.

La determinación de los ANCA es actualmente una prueba diagnóstica fundamental pese a no estar incluida en los criterios de clasificación del ACR o de Chapel Hill. Los fármacos más utilizados son los glucocorticoides y la ciclofosfamida (oral y en emboladas).

La evolución suele ser desfavorable, con brotes o complicaciones debidas al estado de inmunosupresión, con excepción de las formas localizadas. Es preciso mantener el tratamiento inmunosupresor de forma indefinida en la mayoría de los casos.

Tanto la mortalidad como el daño crónico acumulado son mayores en el grupo de enfermos con granulomatosis de Wegener comparados con los pacientes con síndrome de Churg-Strauss. Los pacientes afectados por esta vasculitis suelen precisar de un tratamiento más agresivo y de mayor duración.

La curva de Kaplan-Meier demuestra diferencias estadísticamente no significativas, probablemente por no disponer de un número suficiente de pacientes, debido a la escasa prevalencia de estas enfermedades.

El índice de daño crónico por vasculitis se perfila como un buen marcador pronóstico y de respuesta terapéutica en los pacientes con vasculitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine isher nicht beschriebenen eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. Dtsch Arch Klin med 1886;1:484-518.
2. Matteson E. Historical perspective of vasculitis: polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Curr Rheumatol Rep 2002;4(1):67-74.
3. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. Frankfurt Ztschr Pathol 1931; 42:455-480.
4. Wegener. F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. Verhandl Deutsch Gesellsch Pathol 1936;29:202-210.
5. Goodman GC, Churgh J. Wegener's granulomatosis; pathology and review of literature. Arch Pathol 1954;58:533-553.
6. Calabresse LE, Michel BA, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum 1990;33:1094-1100.
7. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-1107.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37(2):187-192.
9. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Helmich B, Koldingsnes W, Mahr A et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66:222-227.
10. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JWC. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiologic potential. Kidney Intern 1994;46:1-15.
11. Jennette JC, Falk RJ. Clinical and pathological classificaciton of ANCA-associated vasculitis:what are the controversies?. Clin Exp Immunol 1995;101(1):18-22.
12. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. Ann Rheum Dis 2000;59:478-482.
13. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. Rheumatology 2006;45:1303-1306.
14. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. Lancet 2006; 367:1362-1366.

15. Cotch MF. The epidemiology of Wegener's granulomatosis: estimates of the five-year period prevalence, anual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):87-92.
16. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, et al. Kelley Tratado de Reumatología 7ª edición. 2006;2:1352-1353.
17. Finkielman JD, Merkel PA, Schoroede D. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147(9):611-619.
18. Cid MC. New development in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(1):1-11.
19. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5):885-894.
20. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-268.
21. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180-187.
22. Jones RB, Cohen JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan M, Peh C, Savage CO, et al. Rituximab versus cyclofosfamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220.
23. Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonald-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009;146(2):121-129.
24. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Levobics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
25. Murty GE. Wegener's granulomatosis: Otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol* 1990;15:385-389.
26. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-912.
27. Colby TV. Diffuse pulmonary hemorrhage in Wegener's granulomatosis. *Semin Respir Med* 1989;10:136-139.
28. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):949-986.

29. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33(1):4-9.
30. Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Jarmon GE, Forstot SL. Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10(2):148-154.
31. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64(1):28-34.
32. Radice A, Sinicio RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005;38:93-103.
33. Davaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS . Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis: a pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):555-564.
34. Yoshikawa Y, Watanabe T. Pulmonary lesions in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 22 autopsy cases. *Hum Pathol* 1986;17:401-408.
35. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E . Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35(4):139-147.
36. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. EULAR recommendations for the management of primary small and médium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
37. Fauci AS, Woff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973;52:535-42.
38. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. EUVAS (European Vasculitis Study Group). *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
39. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, et al. Randomized trial of cyclofosfamide versus metotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(89):2461-2469.
40. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
41. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

42. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;329(1):36-44.
43. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;47(3):326-332.
44. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335(1):16-20.
45. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 41(3):315-320.
46. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):278-283.
47. Jayne DR, Chapel H, Adu D. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93:433-437.
48. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):371-80.
49. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGTE). *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2168-2178.
50. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:572-581.
51. Flossman O, Bacon P, de Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):283-292.
52. Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, Gul A, Ocal L, Konice M, Aral O, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients. *J Rheumatol* 2010;37(2):374-8.
53. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005;98(2):97-111.
54. García-Melchor E, Mínguez S, Moltó A, Mateo ML, Holgado S, Olivé A. Vasculitis de Jacob Churg y Lotte Strauss. Descripción de 9 casos. *Reumatol Clin* 2010;6:76-81.
55. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98(1):76-85.

56. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, Peel ET, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992;83(302):427-438.
57. Tural C, Cuxart A, Bertrán X, Puigdengoles X, Segura A, Rey-Joly C. Granulomatosis de Wegener: descripción de 6 pacientes. *Med Clin* 1992;99(2):63-6.
58. González-Gay M, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. *Medicine (Baltimore)* 1999 ;78(5):292-308.
59. Ríos Blanco JJ, Gómez-Cerezo J, Vázquez-Muñoz E, Suárez-García I, López-Rodríguez M, Yébenes L, Torres-Sánchez, et al. *Rev Clin Esp* 2005;205(8):367-73.
60. Seo P, Jayne D, Luqmani R, Merkel PA. Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage. *Rheumatology* 2009;48:823-827.

ANEXOS

Thorax 1987;42:918-919

Translation of a classic paper

On generalised septic vessel diseases

FRIEDRICH WEGENER

First published in 1937 in the Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (29:202-10)

Translated by R Socias, A Pozniak

In the investigation of cases of sepsis with generalised vessel changes a particularly striking disease picture can be distinguished.

This is a report on the findings in a 38 year old man (case 1) and a 36 year old (case 2) and a 33 year old woman (case 3) in whom the clinical symptoms and course of the disease for the most part showed agreement, with a duration of four to seven months, a septic disease picture with a temperature of 39.5°C, blood cultures always negative, and a much raised erythrocyte sedimentation rate. The Wassermann test was negative several times in blood and cerebrospinal fluid in all three cases and there was moderate anaemia. Typhoid and paratyphoid agglutination tests and Bang, Flexner, Y, and Weil tests were negative. The disease started with rhinitis and stomatitis, pharyngitis, laryngitis, and tracheitis followed. The nasal process predominated, with the formation of foul smelling scabs. In the first two cases a perforation of the septum developed, and in the 38 year old man a saddleback nose. Complications that occurred in the later course of the disease were protein in the urine and erythrocytes in the sediment, along with leucocytes and hyaline and granular casts; the Esbach test for protein gave a value of $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ %. The blood pressure was not raised, but in the first case blood urea increased to 196 mg, with uraemic symptoms. There was complete anuria in the third case. In the first two cases pneumonic symptoms and a peculiar herpetiform skin eruption occurred shortly before death.

CASE 1 *Main necropsy findings:* Necrotic process of the internal nose and paranasal sinuses with extensive destruction of the septum and of the conchae. Ulcerous necrotising stomatitis, laryngitis, pharyngitis, and tracheitis with miliary nodule formation. Infarction like foci in both lungs with cavernous cavitation. Large mottled kidneys with blurred markings and haemorrhages.

Microscopy: There were recent and older stages of periarteritis nodosa in the gall bladder, testes, epididymis, urinary bladder, diaphragm, rectum, appendix, adrenals, and abdominal skin. The kidneys similarly showed arterial changes in the form of polyarteritis nodosa, and also at numerous glomeruli circumscribed loop necroses, roughly with the appearances of a localised glomerulonephritis; in places there was also an increase in the capsule epithelial cells with a suggestion of half moon formation. The most striking changes, however, were periglomerular granulomas diffusely distributed in both kidneys, consisting of radially arranged fibroblasts, permeated or surrounded like an areola by polymorphonuclear leucocytes, predominantly lymphocytes and plasma cells. Within the granulomas the glomeruli were sometimes almost necrotic or completely destroyed, or converted into a loose connective tissue structure permeated by the cells of the granuloma, sometimes with partial or total hyalinisation. There was extensive leucocytic lymphocytic infiltration of the interstitium with atrophy of the renal tubules and numerous hyaline casts.

Inside the nose, besides extensive necrosis, there was cell rich granulation tissue with granuloma like perivascular "epithelioid cell" foci and nodular necrosis, similar to those found in the pharynx, the larynx, and trachea, within the mucous membrane and sometimes in deeper layers.

In both lungs the infarction like necrosis and the most severe vessel changes were found in the marginal cicatricial connective tissue sections, with destruction of the elastic elements and intimal proliferation. The processes are probably essentially the same as the other extensive arterial changes.

In CASE 2 a necrotic process of the nose and paranasal sinuses was also found. There was ulcerous necrotic stomatitis, tracheitis, and bronchitis, with isolated, just visible nodule formation and bronchopneumonia of both lungs with circumscribed necrosis. Multiple older infarctions of the spleen and kidneys were seen.

Microscopy: Here there were also generalised arterial changes in the form of polyarteritis nodosa of the gall

Address for reprint requests: Dr R Socias, Royal Northern Hospital, London N7 6LD.

On generalised septic vessel diseases

919

bladder, liver, spleen, heart, stomach, duodenum, ileum, diaphragm, and kidneys. As in the previous case, the picture was of a localised glomerulonephritis. Around numerous hyalinised glomeruli diffuse loose connective tissue and hyaline zones, which not infrequently showed a radial arrangement of the nuclei, were observed. Given the granulomas just described, this picture probably represents the end stage or healed stage of those with a more protracted course of the renal disease. The necrosis seen in the lungs also showed the vessel changes mentioned in the first case in the area surrounding them. There were nodular necrosis and granulomas in the nasal, pharyngeal, and tracheal mucosa.

In CASE 3, in which the skull cavity was not opened at necropsy, and thus not the inside of the nose, an ulcerous necrotising laryngitis and tracheitis was found, similarly with nodule formation. There was enlargement of both kidneys with blurred markings, haemorrhages, and also older infarctions. In addition, there was a typical flecked spleen, and thrombosis of the splenic, hepatic, and renal veins.

Microscopy: There was the picture of a localised glomerulonephritis in the kidneys. Changes in the form of a polyarteritis nodosa were found only in the spleen and inside and outside the fibrinoid necrotic and granulomatous vessel processes. As in the other two cases, there were localised granulomas, often of perivascular localisation, and necrosis in the larynx and trachea. Arteritic processes, sometimes with destruction of the wall, were found at individual pulmonary artery branches.

This presentation of three cases, with striking agreement between their clinical course and anatomical changes, is intended to emphasise the existence of a particularly well differentiated disease picture characterised by:

- (1) a septic course;
- (2) extremely severe necrotising granulomatous inflammation of the inner nose (in two cases with perforation of the septum), with involvement of the pharynx and larynx;
- (3) renal changes in the form of a toxic localised glomerulonephritis;
- (4) generalised arteritis with the picture of periarteritis nodosa.

This disease picture does not seem to have been recognised previously. In publications available to me there is a report by Klinger (*Frankf Z Pathol* 1931;42:455) of a case described as a borderline form of polyarteritis nodosa in which very severe nasal changes were also found. A more detailed description of the peculiar renal changes, especially in the first case; a precise differentiation of the renal findings; the interdependence and chronological sequence of the septic nasopharyngeal processes found, the arteritic processes and the renal changes; and their relationship to the reactivity of the body as a whole need not be given in the context of this short communication and is reserved for a more detailed later publication.

We thank Dr Wegener and Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, for permission to publish this translation.—EDITOR, *Thorax*

1

GRANULOMATOSIS DE WEGENER: A PROPÓSITO DE 15 CASOS



M. Martínez-Monillo¹, D. Grados¹, A. Olivé¹, S. Mínguez¹, A. Moltó¹, B. Tejera¹, ML. Mateo¹, S. Holgado¹, X. Tena¹, D. Naranjo²
Sección de Reumatología¹ y Servicio de Anatomía Patológica² del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

INTRODUCCIÓN

La **granulomatosis de Wegener** es una **vasculitis necrotizante** de etiología desconocida, que afecta a vasos de **mediano y pequeño calibre**. Se asocia con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Clínicamente afecta con más frecuencia a los **aparatos respiratorio y renal** aunque puede afectar otras localizaciones. La característica anatomopatológica más relevante es la presencia de **granulomas necrotizantes**.

OBJETIVO

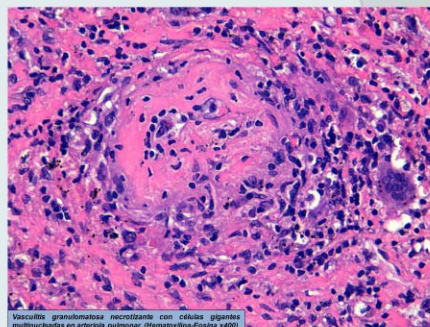
Describir las **características clínicas, el tratamiento y la evolución** de una serie de pacientes diagnosticados de granulomatosis de Wegener.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño **retrospectivo** (1986-2009). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes procedentes de la base de datos de los servicios de Reumatología y Anatomía Patológica. Criterios de inclusión: **biopsia diagnóstica** de granulomatosis de Wegener.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 15 pacientes: **12 hombres (80%)** y 3 mujeres (20%). Edad media en el momento del diagnóstico: **52,2 años** (14-78). Tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico: **3,5 meses** (0,5-14). Tiempo medio de seguimiento: **82,7 meses** (0-426). Antecedente de **tabaquismo: 12 pacientes (80%)**.



Vasculitis granulomatosa necrotizante con células gigantes (hematoxilina-eosina x400)

SEXO Y EDAD	ANCA	AFECTACIÓN PULMONAR	RENAL	CUTÁNEA	OCULAR	LOCOMOTOR	NEUROLÓGICO
VARÓN 33	C-ANCA	sinusitis rinorrea y costras nódulos cavitados hemoptisis	glomerulonefritis	nódulos subcutáneos úlceras isquemia digital	dacriocistitis	artralgias-artritis	mononeuritis múltiple
VARÓN 38	C-ANCA	granulomas hemoptisis	glomerulonefritis	afitas orales	conjuntivitis	artralgias	no
VARÓN 45	desconocido	sinusitis	glomerulonefritis	vasculitis cutánea	no	no	mononeuritis múltiple
VARÓN 51	C-ANCA	sinusitis rinorrea y costras nódulos hemoptisis	insuficiencia renal	vasculitis leucocitoclástica	no	no	polineuritis
VARÓN 60	C-ANCA	sinusitis nódulos	glomerulonefritis	no	no	no	mononeuritis múltiple
VARÓN 58	C-ANCA	sinusitis	insuficiencia renal	no	no	no	mononeuritis múltiple
MUJER 78	C-ANCA	sinusitis rinorrea y costras	no	paniculitis	no	no	parálisis motor ocular externo
VARÓN 66	negativo	estenosis bronquial nódulos	no	úlceras cutáneas	no	no	no
MUJER 60	P-ANCA	sinusitis rinorrea y costras sinusitis hemoptisis	no	no	no	no	hipoacusia neurosensorial
VARÓN 68	P-ANCA	sinusitis nódulos granulomas	no	no	no	no	hidrocefalia por plexitis y ependimitis
VARÓN 48	C-ANCA	estenosis traqueal nódulos hemoptisis	no	no	no	no	no
VARÓN E 67	C-ANCA	sinusitis nódulos	no	no	no	no	no
MUJER 33	P-ANCA	destrucción tabique nasal	no	no	no	no	no
VARÓN 64	desconocido	sinusitis nódulos hemoptisis	no	no	no	no	no
VARÓN 14	desconocido	estenosis bronquial y traqueal sinusitis rinorrea hemoptisis	no	no	no	no	no

•**TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN** → glucocorticoides endovenosos en dosis de 1 mg/Kg/día y ciclofosfamida.

•**TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO** → glucocorticoides (7), micofenolato mofetilo (4), rituximab (2) y azatioprina (2).

•**COMPLICACIONES** → intervención quirúrgica (2), hemodiálisis (1) y fallecimiento (5).

CONCLUSIONES

Las características clínicas de la presente serie no difieren de las descritas por otros autores. El antecedente de **tabaquismo es frecuente**. Los fármacos más utilizados son los **glucocorticoides y la ciclofosfamida** (oral y en emboladas). La **evolución suele ser desfavorable**, con brotes o complicaciones debidas al estado de inmunosupresión, con excepción de las formas localizadas. Es preciso mantener el **tratamiento inmunosupresor de forma indefinida** en la mayoría de los casos.

¹ Reumatol Clin. 2010;6 (Espec Cong 1):19-167. Pósters exhibidos (pag 53-54 poster 71 y 104-105 poster 179). XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología Tarragona, 19-21 de Mayo de 2010.

2

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS VERSUS GRANULOMATOSIS DE WEGENER: SUPERVIVENCIA Y DAÑO CRÓNICO

M. Martínez-Morillo¹, D. Grados¹, A. Olivé¹, E. García-Melchor¹, S. Minguéz¹, A. Moltó¹, B. Tejera¹, L. Mateo¹, S. Holgado¹, X. Tena¹, J. Roca²
Sección de Reumatología¹ y Servicio de Epidemiología y Estadística² del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener son vasculitis necrotizantes de etiología desconocida, que afectan a vasos de mediano y pequeño calibre. Se diagnostican mediante clínica y biopsia compatible, y se asocian con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). A pesar de las similitudes, existen diferencias en el comportamiento clínico y la agresividad.

OBJETIVO

Comparar la supervivencia y el daño crónico entre la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.

MATERIAL Y MÉTODOS

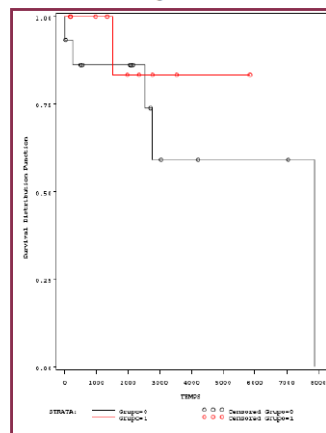
Diseño retrospectivo (1986-2009). Se comparó la supervivencia de los pacientes mediante la realización de una curva de Kaplan-Meier. Se valoró el daño crónico acumulado en los pacientes en seguimiento actual, mediante el Vasculitis Damage Index (VDI).

RESULTADOS

Se diagnosticaron 15 pacientes de GW con media de edad al diagnóstico de 52,2 años: 12 hombres (80%) y 3 mujeres (20%). Cinco han fallecido (33%). Se mantiene el seguimiento de 7 (46%). Dos sin tratamiento inmunosupresor y cinco en tratamiento con: micofenolato mofetilo a dosis media de 810 mg/día (4) y azatioprina a dosis de 150 mg/día (1). Los cinco recibían simultáneamente glucocorticoides a dosis medias de 3 mg/día. Paralelamente se diagnosticaron 10 pacientes con SCS con edad media al diagnóstico de 52,1 años: 7 hombres (70%) y 3 mujeres (30%). Uno ha fallecido. Se mantiene el seguimiento de 6 (60%). Dos no precisan tratamiento y cuatro realizan tratamiento inmunosupresor con: glucocorticoides a dosis medias de 5,3 mg/día (3) y azatioprina a dosis de 100 mg/día junto a glucocorticoides 5 mg/día (1). En la curva de Kaplan-Meier se observó que la supervivencia de los pacientes afectados de síndrome de Churg-Strauss era superior a la de los que padecían granulomatosis de Wegener, siendo la diferencia estadísticamente no significativa.

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)
This is a scoring system designed for use in clinical trials. It is not a measure of disease severity or prognosis. Patients who have died or who have been lost to follow-up should not be scored. Patients who have been lost to follow-up should be scored as 0. Patients who have been lost to follow-up should be scored as 0. Patients who have been lost to follow-up should be scored as 0. Patients who have been lost to follow-up should be scored as 0.

System	Score	Definition
1. Musculoskeletal	0	No
1. Musculoskeletal	1	Yes
2. Hematologic	0	No
2. Hematologic	1	Yes
3. Pulmonary	0	No
3. Pulmonary	1	Yes
4. Renal	0	No
4. Renal	1	Yes
5. Gastrointestinal	0	No
5. Gastrointestinal	1	Yes
6. Neurologic	0	No
6. Neurologic	1	Yes
7. Endocrine	0	No
7. Endocrine	1	Yes
8. Skin	0	No
8. Skin	1	Yes
9. Other	0	No
9. Other	1	Yes
10. Total	0	No
10. Total	1	Yes



La media del daño crónico en los pacientes con GW fue de 3,4 (2-5) versus un 2,5 (2-3) en los pacientes con SCS.

CONCLUSIONES

Tanto la mortalidad como el daño crónico acumulado son mayores en el grupo de enfermos con granulomatosis de Wegener. Los pacientes afectados por esta vasculitis suelen precisar de un tratamiento más agresivo y de mayor duración. La curva de Kaplan-Meier muestra diferencias estadísticamente no significativas, probablemente por no disponer un número suficiente de pacientes, debido a la escasa prevalencia de estas enfermedades.

² Reumatol Clin. 2010;6 (Espec Cong 1):19-167. Pósters exhibidos (pag 53-54 poster 71 y 104-105 poster 179). XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología Tarragona, 19-21 de Mayo de 2010.

CHURG STRAUSS SYNDROME VERSUS WEGENER'S GRANULOMATOSIS: SURVIVAL AND CHRONIC DAMAGE

Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):689

M. Martínez-Morillo¹, D. Grados¹, E. García-Melchor¹, A. Olivé¹, S. Mínguez¹, A. Moltø¹, B. Tejera¹, L. Mateo¹, S. Holgado¹, X.Tena¹, J. Roca².

¹Rheumatology Section; ²Epidemiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

Background: Wegener's granulomatosis (WG) and Churg-Strauss syndrome (CSS) are necrotizing vasculitis of unknown etiology which affect medium and small vessels. The diagnosis is made by compatible clinical manifestations and biopsy. They are associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Despite the similarities, differences in the clinical behavior and aggressiveness of both diseases can be noted.

Objectives: To compare the survival and the chronic damage in Wegener's granulomatosis and the Churg-Strauss syndrome.

Methods: Retrospective study (1986-2009) at a university hospital in a reference area of 700,000 people. We reviewed medical records of patients diagnosed of WG and CSS (ACR criterial) from Rheumatology and Pathology services database. We compared the survival of patients by performing a Kaplan-Meier curve. We compared the accumulated damage using the Vasculitis Damage Index (VDI).

Results: Fifteen patients were diagnosed with WG. Twelve were men (80%) and three were women (20%). Mean age at diagnosis was 52.2 years. Five died (33%). Follow up: 7 (46%), two without immunosuppressive therapy and five with mycophenolate mofetil at a dose of 810 mg/day (4) and azathioprine at a dose of 150 mg/day (1). Five were receiving concomitant corticosteroids at average doses of 3 mg/day. Ten patients were diagnosed with CSS, 7 men (70%) and 3 women (30%). Mean age at diagnosis was 52.1 years. One died. Follow up: 6 (60%), two do not need treatment and four receive corticosteroids at doses of 5.3 mg/day (3), azathioprine at doses of 100 mg/day and corticosteroids at doses of 5 mg/day (1). The Kaplan-Meier curve showed that the survival of patients suffering from the Churg-Strauss syndrome was higher than Wegener's granulomatosis, however the difference is not statistically significant (p 0.31). The chronic damage in patients with granulomatosis de Wegener was 3.4 (2-5) and in patients with SCS 2.5 (2-3).

Conclusion: Mortality and cumulative chronic damage are greater in the group of Wegener's granulomatosis. This vasculitis needs a more aggressive and a longer treatment. Survival of patients of CSS is greater than GW, but differences they are not statistically significant, probably because of the insufficient number of patients which is due to the rarity of these diseases.