

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen 18 Número 1, 2016 ISSN: 1817-5996  
[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves

## Granulomatosis with polyangiitis: update and key concepts

Simón Hoyos Patiño.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Medellín, Colombia.

### RESUMEN

La granulomatosis con poliangeítis es una enfermedad multisistémica que hace parte de las vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, junto con la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, la poliangeítis microscópica y la vasculitis asociada a ANCA limitada a un órgano. Esta patología se caracteriza por ser una vasculitis necrotizante, inflamatoria, con formación de granulomas. Afecta principalmente el tracto respiratorio y el sistema renal, con una mayor incidencia entre los 40-55 años. Tiene una mayor prevalencia en caucásicos y en el norte de Europa. Su etiología es desconocida, sin embargo en su aparición intervienen diversos aspectos ambientales, infecciosos, farmacológicos, inmunológicos y tóxicos, sumados a una predisposición genética. El objetivo del presente texto es hacer una revisión de los aspectos claves de la enfermedad con base a los nuevos avances en la literatura, incluyendo aspectos como la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Haciendo especial énfasis en la fisiopatología y en las manifestaciones clínicas, los cuales son fundamentales para el desarrollo de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad, junto con un diagnóstico oportuno que permita limitar al máximo las complicaciones derivadas de esta.

**Palabras clave:** Granulomatosis con poliangeítis, vasculitis, ANCA, NETs.

### ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a multisystem disease that is part of the small vessel vasculitis associated with antibodies against the cytoplasm of neutrophils, along with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and ANCA associated vasculitis limited to an organ. This condition is characterized by a necrotizing inflammatory vasculitis with granuloma formation. Mainly affects the respiratory tract and the renal system, with a higher incidence between 40-55 years. It is more prevalent in caucasians and in northern Europe. Its etiology is unknown, but in its occurrence different aspects environmental, infectious, pharmacological, immunological, and toxic in addition to a genetic predisposition are involved. The aim of this text is to review key aspects of the disease based on new developments in literature, including aspects such as epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. With special emphasis on the pathophysiology and clinical manifestations, which are fundamental to the development of new therapies for disease management, along with early diagnosis to minimize complications arising from this.

**Keywords:** Granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, ANCA, NETs.

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la inflamación y en cierta medida destrucción de los vasos sanguíneos, por ende, afectan la perfusión o permeabilidad de dichos vasos. Pueden ocurrir como consecuencia de diversas patologías, consumo de tóxicos, o por el contrario pueden ser enfermedades primarias de causa desconocida.

Por ser enfermedades sistémicas con múltiples características, su diagnóstico es difícil y se basa en un conjunto de manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, imagenología, y las manifestaciones histológicas, que permitan clasificar al paciente dentro de un tipo específico de vasculitis.<sup>1</sup>

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

Dentro de las vasculitis de pequeños vasos, están las asociadas a ANCA, que se caracterizan por ser vasculitis necrotizantes con pocos o sin depósitos inmunes, que afectan predominantemente los vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas, arterias pequeñas); y se deben a autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, cuyos antígenos son la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3).

Las variantes más significativas de las vasculitis asociadas a ANCA son la granulomatosis con poliangéitis, la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, la poliangéitis microscópica y la vasculitis asociada a ANCA limitada a un órgano, como la renal.<sup>2</sup> Existen ciertas condiciones clínicas que hacen sospechar la presencia de una vasculitis asociada a ANCA y que por ende son indicaciones para solicitar dichos autoanticuerpos como parte del enfoque diagnóstico de un paciente. Dentro de esas manifestaciones están:<sup>3</sup>

- Glomerulonefritis especialmente si es rápidamente progresiva.
- Hemorragia alveolar, especialmente dentro del contexto de un síndrome pulmón-riñón.
- Vasculitis cutánea con afección sistémica.

- Nódulos pulmonares múltiples.
- Enfermedad crónica destructiva de vías aéreas superiores.
- Sinusitis u otitis crónicas.
- Estenosis traqueal, estenosis subglótica.
- Mononeuritis múltiple o mononeuropatías periféricas.
- Masas retroorbitarias.

Una de las vasculitis asociadas a ANCA es la granulomatosis con poliangéitis (GPA), (antigua granulomatosis de Wegener), la cual es el objetivo de esta revisión. Dicha patología se caracteriza por ser necrotizante, granulomatosa e inflamatoria que usualmente compromete el tracto respiratorio, tanto superior como inferior, junto con una vasculitis necrotizante que afecta principalmente los vasos pequeños y medianos, con un importante compromiso a nivel renal.<sup>2</sup>

Aunque por ser una enfermedad multisistémica pueden ser variadas sus manifestaciones. Puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo, es más común entre los 40-55 años.<sup>1</sup>

El patrón más común de ANCA, es c-ANCA, anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3).

Para la elaboración del manuscrito se utilizó pubmed, y se realizó una búsqueda de la bibliografía más actualizada del tema, utilizando las palabras clave.

## Epidemiología

La granulomatosis con poliangéitis es una enfermedad rara, se estima que su incidencia es de 7-12 casos por 1'000.0000 de habitantes por año, sin embargo se cree que está aumentando. La relación hombre mujer es similar.<sup>4</sup> Es una enfermedad poco común en niños y adolescentes y el pico de aparición es en la séptima década de la vida.

Su prevalencia varía de 24-157 casos por un millón de habitantes, con una mayor prevalencia en caucásicos y en el norte de Europa; en países como Noruega y Alemania, en comparación con las poblaciones de Asia, África, y los afroamericanos.

Recientemente se han publicado estudios donde se ha identificado mayor prevalencia de la granulomatosis con poliangéitis en el Reino Unido en comparación con Japón.<sup>5-9</sup>

## Fisiopatología

La causa exacta de la patología no se ha identificado, y es posible que obedezca a una predisposición genética, sumada a factores ambientales, infecciosos, tóxicos, farmacológicos, que generen el proceso patológico. Se ha relacionado con inhalación de polvo, exposición al sílice, cigarrillo, y a metales como el mercurio y el plomo.<sup>5,10</sup> También se ha planteado la hipótesis de que un microorganismo genere una respuesta disparadora de la enfermedad como en el caso de los portadores de *Staphylococcus aureus*, relacionado con un mecanismo de mimetismo molecular por la producción de superantígenos que activan los linfocitos B y T, como la toxina relacionada con la producción del síndrome de shock tóxico estafilocócico.<sup>11,12</sup>

El tratamiento con trimetoprim sulfametoxazol ha demostrado reducir recaídas de la enfermedad, lo que soporta los aspectos infecciosos en relación a la etiopatogenia de la patología. Sin embargo también se plantea que intervengan infecciones por micobacterias, hongos, bacterias Gram negativas y virus del tracto respiratorio, oídos y nariz. Dentro de las alteraciones genéticas, se ha identificado una relación con polimorfismos de los genes SERPINA1 que codifica la proteína alfa 1 antitripsina, PRTN3 que codifica la proteinasa 3, CTLA-4 relacionado con la presentación antigénica. Sumado a alteraciones del HLA-DP1\*0401.<sup>4,5,10,13,14</sup>

Otro estudio sugiere una asociación entre los alelos del HLA-DRB1\*15 y un papel en la patogénesis de la GPA, especialmente en afroamericanos.<sup>15</sup>

Las alteraciones inmunológicas se relacionan con los anticuerpos contra la PR3 en el 80 % casos y contra la MPO en el 10 % casos. También se ha visto un papel de los anticuerpos contra la proteína-2 asociada a la membrana de los lisosomas (LAMP-2), relacionados con un proceso de mimetismo molecular. Los pacientes con GPA tienen niveles elevados de factores estimulantes de los linfocitos B y un mayor número de células T ayudadoras, lo que explica los linfocitos B autoreactivos que secretan moléculas proinflamatorias como ROS, proteasas, citoquinas, NETs; estas últimas inducen la muerte de los neutrófilos junto con la liberación de fibras de cromatina y proteínas intracitoplasmáticas, incluidas PR3, MPO, lactoferrina y a su vez pueden activar a las células dendríticas que generan la liberación de IFN-alfa, relacionado con la función de las células T.

La liberación de estos mediadores genera activación del endotelio, junto con adhesión de leucocitos e infiltración tisular.

A su vez, una mayor expresión de la PR3 inducida por la estimulación de los TLR2 y TLR9 por sus ligandos en los neutrófilos, puede tener un potencial efecto disparador de la actividad de la enfermedad durante procesos infecciosos en la GPA.<sup>12</sup>

Por otro lado, se activa la vía alternativa del complemento, generando el complejo de ataque a membrana que promueve la activación de neutrófilos, inflamación, disrupción del endotelio y daño tisular; generando la vasculitis, glomerulonefritis y los granulomas. La activación de la vía alternativa del complemento, se ha relacionado a su vez con mayor gravedad de la afección renal.<sup>5,10,14,16-22</sup>

## Manifestaciones clínicas

### Generales

Signos y síntomas constitucionales como fiebre, astenia, adinamia, pérdida de peso superior al 10 % del peso corporal, las artralgias son frecuentes, llegándose a presentar incluso en el 50 % de los pacientes, pero todos estos signos y síntomas son inespecíficos, ya que se pueden presentar en múltiples patologías, sobre todo reumatológicas, infecciosas, neoplásicas; y se describe como un síndrome similar a una gripa. También es común la presencia de sudoración nocturna, mialgias, artritis, cefalea, anorexia. El espectro de las manifestaciones clínicas se debe a los granulomas inflamatorios y a la vasculitis de medianos y pequeños vasos.<sup>14,23,24</sup>

### Tracto respiratorio

El 70-100 % de los pacientes tiene manifestaciones del tracto respiratorio superior, incluyendo sintomatología a nivel de los oídos, nariz, y garganta, los más comunes son rinorrea, obstrucción nasal, epistaxis, rinosinusitis crónica, otitis media crónica a repetición acompañada de otalgia, otitis serosa, hipoacusia neurosensorial, junto con daño del cartílago nasal que lleva a una deformidad en silla de montar, a su vez es común la perforación del septo nasal. En el examen físico es característico la visualización de una mucosa congestiva, ulceraciones de la mucosa nasal, junto con sensibilidad a nivel de los senos paranasales. También es posible encontrar mastoiditis.<sup>25,27</sup>

El compromiso de los senos paranasales es muy común, y es el único signo de las formas localizadas de la enfermedad y pueden ser el motivo de consulta o la queja inicial del paciente, que se manifestara por una obstrucción nasal, con alteraciones del olfato como hiposmia o anosmia.

También es posible encontrar alteraciones obstructivas de la vía aérea superior como la estenosis traqueal subglótica.<sup>28</sup>

La afección pulmonar se da en el 50-90 % de los pacientes, lo más desatacado es una hemorragia alveolar que lleva a hemoptisis y ocurre en el 29-36 % de los casos, varía en su gravedad, puede presentarse con una pequeña cantidad de sangre, hasta una hemorragia masiva con falla respiratoria aguda en el 7.2-36 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y se relaciona con un peor pronóstico. También se ven nódulos pulmonares, únicos o múltiples, que cambian de un lado a otro del parénquima pulmonar. Se presenta a su vez tos, disnea, estridor, sibilancias, derrame pleural, pleuritis.<sup>5,29,30</sup>

La hemorragia alveolar es más común con la presencia de c-ANCA, al igual que el síndrome pulmón riñón y se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo.<sup>31</sup>

A nivel radiológico se encuentran infiltrados pulmonares nodulares, cavitaciones únicas o múltiples, opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, un patrón reticulonodular, disminución del volumen pulmonar con alta incidencia de patrón en panal de abeja (73-84 %). La mayoría de estas alteraciones se evidencian predominantemente en las regiones inferiores y externas del pulmón.<sup>32</sup>

### Renales

El compromiso más característico es una glomerulonefritis necrotizante focal segmentaria acompañada con proliferación extracapilar con componente paucimmune y formación de media lunas, se puede manifestar entonces como una glomerulonefritis rápidamente progresiva, no hay depósitos de inmunoglobulinas o complemento en la inmunofluorescencia. Estas manifestaciones se han descrito en 80 % casos y es una de las manifestaciones más importantes y graves de la enfermedad.<sup>14</sup>

Generalmente el compromiso a nivel renal, lleva a una hematuria microscópica, proteinuria, sedimento activo e incluso falla renal y es dicha afección una de las más determinantes en el pronóstico de la patología. También es posible que se presente una nefritis subaguda o crónica.<sup>24,33</sup>

### Urogenitales

Son menos comunes, y se han descrito en los hombres más detalladamente, e incluyen prostatitis, orquitis, las cuales son las manifestaciones más frecuentes. También se han descrito epididimitis, estenosis uretral, retención urinaria aguda, pseudotumor renal y ulceraciones del pene.<sup>34</sup>

### Neurológicas

La afección del sistema nervioso, está presente en un tercio de los pacientes, y se destaca la mononeuritis múltiple, neuropatía sensitiva y motora. A su vez se puede presentar

con cefalea, meningitis, convulsiones, eventos cerebrovasculares, lesiones de la médula espinal, y el compromiso del SNC es más bien escaso como primera manifestación de la enfermedad; este a su vez se puede explicar por depósitos granulomatosos, e incluso se han descrito casos de panhipopituitarismo por infiltración de la hipófisis y por ende un espectro de manifestaciones endocrinológicas que complican el diagnóstico.<sup>4</sup>

### Mucocutáneas

Púrpura vasculítica de miembros inferiores, vasculitis leucocitoclástica que se puede ulcerar y necrosar, infartos digitales, también se describen los nódulos subcutáneos, gingivitis hiperplásica, úlceras bucales, genitales y a su vez pioderma gangrenoso.<sup>4</sup>

### Oculares

Son comunes, se describe una epiescleritis nodular necrotizante, conjuntivitis, queratitis, uveítis, ulceraciones a nivel de la córnea, escleritis e incluso vasculitis de los vasos de la retina, o trombosis de las arterias retinianas o venas retinianas, exudados retinianos, hemorragias retinianas, pseudotumor retiniano con proptosis.<sup>35</sup>

### Cardíacas

Es poco común, y se debe a la vasculitis o los efectos de los granulomas, y se pueden ver casos de pericarditis, derrame pericárdico, enfermedad valvular, infarto agudo de miocardio, miocarditis o alteraciones del sistema de conducción, y se pueden manifestar con las manifestaciones clínicas específicas de dichas alteraciones cardíacas, o con una falla cardíaca.<sup>4,36</sup>

### Gastrointestinales

Es raro el compromiso del sistema gastrointestinal (0-20 %), aunque en algunos estudios se ha identificado dicho compromiso en el 50 % de los pacientes.

Se pueden ver úlceras, que pueden ser múltiples o también una perforación intestinal, es posible a su vez que se manifieste con un cuadro de abdomen agudo debido a una peritonitis o una isquemia intestinal por una vasculitis mesentérica, o dolor abdominal. También se ha reportado ulceración colónica, úlceras perianales, colecistitis, pancreatitis aguda recurrente, masa pancreática con obstrucción biliar extrahepática y necrosis esplénica.<sup>37,38</sup>

La granulomatosis con poliangeítis es una patología sistémica y heterogénea, que puede tener diferentes espectros clínicos y fenotipos, de tal manera que se describen 2 formas diferentes.<sup>4,5,39,40</sup>

La forma localizada o limitada, que compromete principalmente oídos, garganta y nariz, y se limita por ende al tracto respiratorio superior, y el motivo de consulta incluirá rionorrea, sinusitis a repetición, exudado por los oídos, que no mejoran con el tratamiento normalmente utilizado. Esta forma, es más común en población joven y en mujeres.

Los ANCA están presentes en un 50-80 % de la población y las manifestaciones granulomatosas de la enfermedad se deben a una respuesta inmunológica que desencadena un patrón de citoquinas Th1.

La forma sistémica o difusa, abarca un compromiso renal y/o hemorragia alveolar, junto con síntomas sistémicos tales como fiebre y pérdida de peso que podrían o no estar presentes; y en el caso que estén, englobarían al paciente dentro de un síndrome constitucional para su enfoque diagnóstico.

Los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilo se encuentran en más del 90 % de los pacientes, y las manifestaciones clínicas son debidas a la inflamación de los vasos sanguíneos, de la cual es responsable una respuesta inmunológica con un patrón de citoquinas Th2.

### Diagnóstico

Se basa en un conjunto de manifestaciones clínicas, la biopsia renal que está relacionada directamente con la mortalidad, así como biopsias de otros órganos afectados y la presencia de los anticuerpos (ANCA), se estima que la sensibilidad diagnóstica de los c-ANCA es del 66 % y la especificidad del 98 %.<sup>41</sup> Estos anticuerpos se realizan tanto por inmunofluorescencia indirecta (IFI) como por ELISA, la IFI es más sensible, mientras que la ELISA es más específica.<sup>42</sup> Sin embargo la ausencia de los ANCA no descarta el diagnóstico, puesto que 5-10 % de los pacientes no desarrollan estos anticuerpos.

También hay que tener en cuenta que los ANCA pueden ser positivos en ciertas entidades como la enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas como la tuberculosis, y condiciones sistémicas como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.<sup>40</sup> Por ende se deben solicitar solamente cuando hay probabilidad pretest significativa, para no confundirse en el diagnóstico. Por ser una entidad con diversas manifestaciones, se ha descrito que el diagnóstico es complejo, y puede tardar de 3 a 12 meses, desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico.<sup>43</sup>

Dentro de los exámenes de laboratorio se puede encontrar leucocitosis, trombocitosis, elevación de la VSG y de la PCR, anemia normocítica normocrómica junto con elevación de la creatinina sérica. Dentro de la sospecha diagnóstica es

fundamental realizar un uroanálisis para buscar proteinuria o hematuria.

Es importante a su vez, que los pacientes con síntomas pulmonares; como tos, disnea, o hemoptisis, tengan una radiografía de tórax, en donde se pueden evidenciar infiltrados, nódulos, o cavitaciones, que posteriormente se deben dilucidar de una manera más detallada con TAC o TCAR.

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

Inflamación nasal u oral: úlceras dolorosas o indoloras o descarga nasal sanguinolenta o purulenta.

Anormalidades en los RX de tórax: nódulos pulmonares, infiltrados pulmonares o cavitaciones.

Sedimento urinario anormal: hematuria microscópica, con o sin glóbulos rojos dismórficos.

Inflamación granulomatosa: biopsia de una arteria o del área perivascular que muestre inflamación granulomatosa.<sup>44</sup>

La sensibilidad de estos criterios es de 88% y la especificidad es de 92 %.<sup>4</sup>

Existe un instrumento para clasificar la actividad de la Granulomatosis con poliangeítis, que es el (BVAS) que clasifica la enfermedad en leve, moderada, grave o amenazante para la vida dependiendo del compromiso de los órganos.<sup>45</sup>

### Tratamiento

Según la guía de la sociedad británica de reumatología (BSR) y de reumatólogos británicos (BHRP) para el manejo de las vasculitis asociada a ANCA en adultos los objetivos principales del manejo de la enfermedad incluyen un diagnóstico rápido, un inicio rápido del tratamiento, generando una rápida remisión para evitar el daño de los órganos, mantener esta remisión con el tratamiento farmacológico previniendo al máximo la toxicidad de los medicamentos.<sup>46</sup>

### Inicio de la enfermedad

El tratamiento convencional, incluye en inducir una remisión con altas dosis o pulsos de glucocorticoides, los esteroides se pueden dar en pulsos de 500 mg de metilprednisolona iv por 3 días, seguidos de prednisona oral 0.5-1 mg/kg/día (máximo 60 mg/ día) por al menos 4 semanas y reduciendo rápidamente la dosis a 15 mg de prednisona a las 12 semanas. Y altas dosis de ciclofosfamida o pulsos de ciclofosfamida, la

dosis usual es de 15 mg/kg, que se debe ajustar de acuerdo a la edad y a la función renal, la dosis máxima de ciclofosfamida IV es de 1500 mg, los primeros pulsos se ponen con intervalos de 2 semanas y luego cada 3 semanas. Cabe destacar que la exposición en la vida a la ciclofosfamida no debe exceder 25 g por su toxicidad acumulativa.<sup>46-48</sup> El tratamiento con ciclofosfamida debe ser por mínimo 3 meses y no debe exceder 6 meses.

La enfermedad limitada, leve o que no comprometa la vida, se puede manejar con metotrexato, a dosis de 15-25 mg/semana junto con suplementación de ácido fólico para disminuir sus efectos adversos. Como alternativa al metotrexato está el micofenolato a dosis máxima de 3 gr/día.

Otra alternativa son los glucocorticoides en combinación con los agentes moduladores de la respuesta biológica como el rituximab (anti CD20) aprobado por la FDA para esta patología en el 2011, se usa a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas.<sup>5,40,46,49</sup>

La plasmaféresis elimina los anticuerpos de la circulación y se puede usar en conjunto con ciclofosfamida y esteroides en pacientes con una glomerulonefritis rápidamente progresiva, y se puede recomendar también para pacientes con otras manifestaciones que amenacen la vida como la hemorragia pulmonar.<sup>40,46,50</sup>

### Terapia de mantenimiento

Es importante para reducir las nuevas manifestaciones de la enfermedad, falla de los órganos o un nuevo evento que comprometa la vida, lo que requiere un manejo por lo menos de 24 meses. Aquellos pacientes que continúan con c-ANCA positivos deben continuar tratamiento por 5 años. La ciclofosfamida se debe retirar y se reemplaza por otro fármaco.

La azatioprina se puede usar a dosis de 2mg/ kg/ día, que tiene evidencia en el estudio CYCAZAREM, donde comparan la azatioprina con la ciclofosfamida.<sup>51</sup>

Otra opción es la leflunomida a dosis de 20-30 mg/día y es más efectiva que el metotrexato, pero se asocia a efectos adversos comunes.

También es posible el uso de rituximab como mantenimiento a dosis de 1 gr IV cada 6 meses por 2 años.<sup>5,40,46</sup>

Se puede usar trimetoprim/ sulfametoxazol 800mg/ 160 mg 3 veces por semana como profilaxis para infecciones.

Es común que los pacientes tengan staphylococcus aureus en la cavidad nasal, se recomienda entonces un tratamiento con mupirocina, ya que la presencia de este microorganismo se

relaciona con mayor riesgo de recaídas de la granulomatosis con poliangéitís.<sup>39,46</sup>

Es imperante que durante el tratamiento se midan niveles de plaquetas, glóbulos blancos, particularmente los neutrófilos, función hepática, y función renal para evaluar toxicidad por los medicamentos. Y a su vez, estar atentos a las infecciones desencadenadas por el estado de inmunosupresión, que las más comunes son infecciones respiratorias y urinarias, que se deben manejar con el antibiótico correspondiente<sup>40</sup>

Es necesario establecer con el paciente que debe ir regularmente a citas de control con el especialista, idealmente cada 3 meses, para indagar por la gravedad de la enfermedad, la actividad de esta, los efectos adversos de los medicamentos, que son comunes y para el manejo de las consecuencias del daño irreversible de los tejidos, como la falla renal.

### Terapias en investigación

El Belimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína estimuladora de linfocitos B (B-Lys), está en investigación para el manejo de la granulomatosis con poliangéitís, puesto que se ha visto que la proteína (B-Lys) está aumentada en estos pacientes. El ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego BREVAS, está evaluando la eficacia y seguridad del belimumab en combinación con azatioprina para el mantenimiento y remisión de la granulomatosis con poliangéitís.<sup>49</sup>

Por otro lado en algunos estudios se ha evidenciado que la simvastatina y los IECAS están relacionados con inhibición de la degranulación de los neutrófilos inducida por los ANCA, lo que podría ser una opción terapéutica para la GPA.<sup>14,52</sup>

### CONCLUSIÓN

Las vasculitis son enfermedades raras, sin embargo su prevalencia está aumentando debido al mayor seguimiento y estudio de los pacientes con base a los avances de la medicina actual, en el estudio inmunogenético, sumado a la etiopatogenia de las entidades reumatológicas. Por ende es imperante que la comunidad científica conozca los avances de aquellas enfermedades que no son tan comunes, con el objetivo de aumentar su diagnóstico, realizar un mayor número de investigaciones y desarrollar nuevos medicamentos que permitan un adecuado manejo de dichas patologías; como es el caso de la granulomatosis con poliangéitís, una entidad que está en constante debate debido a una etiología desconocida y a su poco conocimiento en la fisiopatología y factores relacionados con dicha entidad nosológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):1226-36.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
3. Flores-Suárez LF. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies: usefulness in rheumatology. *Reumatol Clin*. 2012 Nov-Dec;8(6):351-7.
4. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1121-5.
5. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48(9):94-8.
6. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1916-20.
7. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides. *Allergol Int*. 2014 Dec;63(4):505-13.
8. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:882-9.
9. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiatei B, Cavazza A, et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):202-7.
10. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):481-93.
11. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 1;120(1):12-7.
12. Holle JU, Windmüller M, Lange C, Gross WL, Herlyn K, Csernok E. Toll-like receptor TLR2 and TLR9 ligation triggers neutrophil activation in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1183-9.
13. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):214-23.
14. Rowaiye OO, Kuzstal M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):343-50.
15. Cao Y, Schmitz JL, Yang J et al. DRB1\*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1161-7.
16. Homeister JW, Jennette JC, Falk RJ. Immunologic mechanisms of vasculitis. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds). *Seldin and Giebisch's The Kidney*. Amsterdam: Ed. Elsevier;2013. pp. 2817-46.
17. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *AnnRheumDis*. 2011;70:59-63.
18. Gou SJ, Yuan J, Wang C et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1884-91.
19. Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2013;83:129-37.
20. Nakazawa D, Tomaru U, Suzuki A et al. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ArthritisRheum*. 2012;64:3779-87.
21. Flint SM, McKinney EF, Smith KG. Emerging concepts in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):197-203.
22. Tognarelli S, Gayet J, Lambert M, Dupuy S, Karras A, Cohen P, et al. Tissue-specific microvascular

- endothelial cells show distinct capacity to activate NK cells: implications for the pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis. *J Immunol.* 2014 Apr 1;192(7):3399-408.
23. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Jun;23(3):445-53.
24. Jha V. Renal and systemic vasculitis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology.* St. Louis: Ed. Saunders;2010. pp.292-307.
25. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'dell. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 9th ed. Philadelphia: Ed. Saunders; 2012. Pp: 1486-9.
26. Knopf A, Chaker A, Stark T, Hofauer B, Lahmer T, Thürmel K, et al. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Jan;272(1):185-93.
27. Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA. [Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis)]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012 May-Jun;63(3):206-11.
28. Seo p, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117(1):39-50.
29. Gomez-Puerta JA, Hernández Rodríguez J, Lopez Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009;136(4):1101-11.
30. Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Bernal-Blanco JM, Cervantes-Ramírez D, Martínez-Martínez R, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2014 Sep-Oct;10(5):288-93.
31. Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:211-4.
32. Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Oct;17(5):667-71.
33. Tang W, Bose B, McDonald SP et al. The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated vasculitis in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:773-80.
34. Dufour JF, Le Gallou T, Cordier JF, Aumaître O, Pinède L, Aslangul E, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012 Mar;91(2):67-4.
35. Tarabishy AB, Schultze M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's Granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(5):429-44.
36. Sarlon G, Durant C, Grandgeorge Y, Bernit E, Veit V, Hamidou M, Schleinitz N, Harlé JR. [Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis: report of four cases and review of the literature]. *Rev Med Interne.* 2010 Feb;31(2):135-9.
37. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's Granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Med (Baltimore).* 2005;84(2):115-28.
38. Zheng Z, Ding J, Li X, Wu Z. Gastric presentation (vasculitis) mimics a gastric cancer as initial symptom in granulomatosis with polyangiitis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2015 Nov;35(11):1925-9.
39. Sharma A, Dogra S, Sharma K. Granulomatous Vasculitis. *Dermatol Clin.* 2015 Jul;33(3):475-87.
40. Berden A, Göçeroğlu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA, Bajema I. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2012 Jan 16;344:e26.
41. Martínez-Morillo M, Grados D, Naranjo-Hans D, Mateo L, Holgado S, Olivé A. [Granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Description of 15 cases]. *Reumatol Clin.* 2012 Jan-Feb;8(1):15-9.
42. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic



- vasculitis. *EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Kidney int.* 1998;53:743-53.
43. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol.* 2012;29:309-16.
44. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101-7.
45. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, Davis Jc, Hoffman GS, McCune WJ, et al. Assessment of the item selection and weighting in Birmingham vasculitis activity score for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):884-91.
46. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Dec;53(12):2306-9.
47. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3472-7.
48. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62:9-21.
49. Lutalo PM, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *Int Immunopharmacol.* 2015 Aug;27(2):209-12.
50. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma Exchange or high dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-8.
51. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert J, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
52. Al-Ani B. Simvastatin inhibits neutrophil degranulation induced by antineutrophil cytoplasm autoantibodies and Nformyl-methionine-leucine phenylalanine (fMLP) peptide. *SaudiMedJ.* 2013;34:477-83.

---

El autor refiere no tener conflicto de intereses.

Recibido: 3 de enero de 2016

Aprobado: 20 de febrero de 2016

Publicado: 8 de marzo de 2016

Contacto para la correspondencia: Simón Hoyos Patiño. E-mail: [simon23h@hotmail.com](mailto:simon23h@hotmail.com). [simon.hoyosp@upb.edu.co](mailto:simon.hoyosp@upb.edu.co)

Dirección: Calle 42C#63AA-47. Apto 602. Edificio Stanford. Teléfono: 3187126153