

# Granulomatosis con Poliangeitis (GPA) de Wegener

## – A propósito de dos casos –

Prof. Dr. Arnaldo Aldama\*, Dr. Fabián Aldama\*\*

\* Docente de Dermatología - FCM UNA. Jefe de Servicio

\*\* Residente Servicio de Dermatología,  
Hospital Nacional - Paraguay



**Resumen:** La granulomatosis con poliangeitis anteriormente llamada granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica, grave, poco frecuente que afecta varios órganos entre ellos la piel.

Presentamos dos casos de esta entidad diagnosticados por las manifestaciones clínicas, histopatología cutánea compatible y determinación positiva de anticuerpos contra componentes del citoplasma, ambos con desenlace fatal a pesar de la terapéutica instituida.

**Abstract:** Polygenetic granulomatosis (Wegener's), formerly called Wegener's granulomatosis, is a rare, severe systemic vasculitis that affects several organs including the skin.

We present two cases of this entity diagnosed by the clinical manifestations, compatible histopathology and positive determination of antibodies against components of the cytoplasm, both with fatal outcome despite the established therapeutics.

**Palabras clave:** granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener, vasculitis sistémica.

**Key words:** granulomatosis with polyangeitis, Wegener's granulomatosis, systemic vasculitis.

## Introducción

La Granulomatosis con Poliangeitis (GPA) de Wegener es el nombre que desde enero del 2011 proponen el Colegio Americano de Reumatología, la Sociedad Americana de Nefrología y la Liga Europea de Enfermedades Reumatológicas en reemplazo de Granulomatosis de Wegener<sup>(1)</sup>.

La GPA es una **vasculitis sistémica, primaria**, poco frecuente, que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre, produciendo inflamación y necrosis de las paredes vasculares. Presenta afectación de **vías aéreas superiores, pulmones y riñones** fundamentalmente, pero puede comprometer a otros órganos entre ellos **la piel**. La causa es desconocida pero en la patogenia de la enfermedad influyen factores inmunológicos, genéticos, infecciosos y neoplasias<sup>(2,3)</sup>.

El **compromiso cutáneo** se observa en el 16 al 77% de los casos según las series, siendo la manifestación inicial en el 13%. Consiste en púrpura palpable, pápula

necrótica y menos frecuentemente nódulos, úlceras, livedo reticular y necrosis digital.

Son frecuentes las úlceras orales persistentes que pueden observarse en labios, lengua, mucosa yugal, amígdalas y úvula<sup>(4,5)</sup>.

El diagnóstico, además de las manifestaciones clínicas se basa en los estudios histológicos y serológicos, pero ninguno es definitorio<sup>(2,3)</sup>.

La anatomía patológica es un recurso importante, pero no presenta un patrón específico, sobre todo en la piel, pudiendo observarse vasculitis necrosante de pequeños vasos y a veces de medianos vasos similar a otras vasculitis. Los granulomas necrosantes extravasculares se observan mejor en biopsias pulmonares, pero también se pueden presentar en otras patologías<sup>(5,6)</sup>.

Los anticuerpos dirigidos contra componentes antígenicos del citoplasma de neutrófilos (ANCA C) están presentes en el 85 a 95% de los casos de GPA, pero no son exclusivos, pues pueden también observarse en la poliangeitis microscópica, en el síndrome de Churg-Strauss e incluso en glomerulonefritis<sup>(2,3)</sup>.

E-mail: arnaldo\_aldama@hotmail.com

## Casos Clínicos

Presentamos dos casos que observamos en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Paraguay, el primero desencadenado después de una infección por dengue.

### Caso 1

Paciente masculino de 69 años, procedente de la ciudad de Pedro Juan Caballero.

Nueve días antes del ingreso había sido diagnosticado con dengue en su comunidad, presentando fiebre, cefalea, gingivorragia, mialgias y anticuerpos IgM e IgG positivos para esa enfermedad.

Es remitido al Hospital Nacional, ante la persistencia de fiebre, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea negruzca y compromiso general.

Cuatro días antes registró la aparición de lesiones mucocutáneas, muy dolorosas en boca.

Al examen presenta en piel pápulas y placas purpúricas (Ver Figura 1) algunas con necrosis central (Ver Figura 2) predominantemente en extremos distales de los miembros, y úlceras de bordes irregulares y fondo fibrinoso

en regiones laterales de lengua y labio superior donde presenta costras (Ver Figura 3).

#### Exámenes de laboratorio:

- Glóbulos blancos: 15.800/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos: 88%
- Hemoglobina: 5,6 gr/dl
- Plaquetas: 411.000/ mm<sup>3</sup>
- V. de Eritrosedimentación: 115 en la primera hora
- Urea: 51 mg/dl
- Bilirrubina total: 1,2 mg/dl
- GOT: 60 UI/dl
- Orina: hematíes  $\geq$  20 por campo, proteinuria 1280 mg/dl en 24 h.

Los estudios inmunológicos demostraron ANA y Anti DNA negativos, ANCA C 157UI/ml (valor normal hasta 15) y ANCA P negativo.

En la Radiografía y Tomografía de tórax se evidenciaban imágenes retículo- nodulares cavitadas (Ver Figura 4) y en las de senos paranasales velamiento.

La **biopsia de piel** informó vasculitis leucocitoclástica.

En la **endoscopia digestiva alta** se observaron lesiones ulceradas cubiertas por fibrina en orofaringe, zona supra-glótica, glotis y tercio inferior de esófago. La colonoscopia mostró erosiones en ciego y colon ascendente, se tomaron muestras para biopsia que informaron infiltrado neutrofilico y linfocitario.

Con estos elementos se concluyó con el **diagnóstico de GPA.**

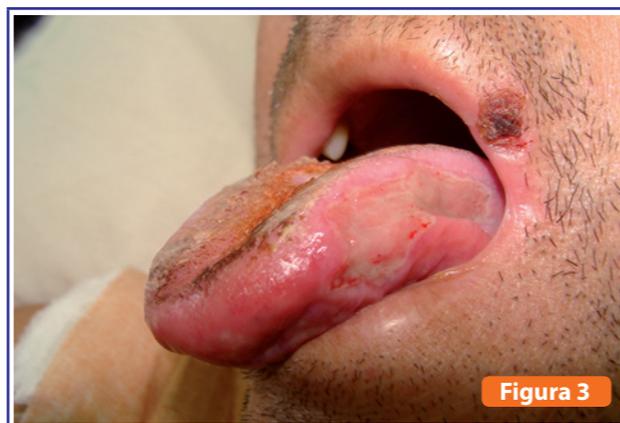
El tratamiento instituido fue: bolos de metilprednisolona 1g/ día por tres días, luego prednisona oral y ciclos mensuales de ciclofosfamida. Inicialmente hubo mejoría pero luego desarrolló dificultad respiratoria por proceso inflamatorio severo en vías aéreas, posterior óbito por complicaciones pulmonares de la enfermedad.



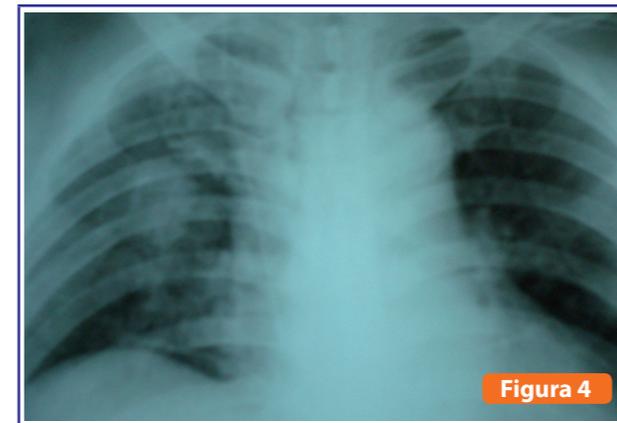
Caso 1. Pápulas eritematopurpúricas en pie, algunas confluyendo en placas



Caso 1. Lesión necrótica en pierna. Otras pápulas eritematopurpúricas.



Caso 1. Ulceración extensa en región lateral de la lengua. Ulcerocrosta en labio.



Caso 1. Radiografía de tórax. Infiltrado reticular y nodular en pulmones.

### Caso 2

Paciente masculino de 21 años, procedente de la localidad de Ybycuí.

Desde 42 días antes del ingreso presentó artralgiyas, debilidad generalizada, cansancio, fiebre persistente, pérdida de peso, palidez generalizada, dolor intenso en epigastrio.

Hace 15 días instala lesiones en piel y mucosas, siendo internado en el Hospital Nacional.

Al examen presenta pápulas y placas purpúricas con eritema perilesional (Ver Figura 5), flictenas de contenido hemorrágico (Ver Figura 6) que se necrosan y se ulceran afectando predominantemente la región distal



Caso 2. Pápulas y placas purpúricas con eritema perilesional, en miembros inferiores.

de los miembros. Se observan además úlceras en labio inferior y región lateral de lengua donde la lesión es de bordes irregulares y límites netos con fondo fibrinoso (Ver Figura 7).

#### Exámenes de laboratorio:

- Glóbulos blancos: 11.300/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos: 88%
- Hemoglobina: 8,4 gr/dl
- Plaquetas: 970.000 mm<sup>3</sup>
- Urea: 19 mg/dl
- Creatinina: 0,49 mg/dl
- Hepatograma normal.
- Orina: hematíes 482 por campo 100% dismórficos, proteinuria ++, cilindros granulosos ++.



Caso 2. Pápulas y flictenas hemorrágicas en ambas manos.



Caso 2. Úlcera en mucosa oral

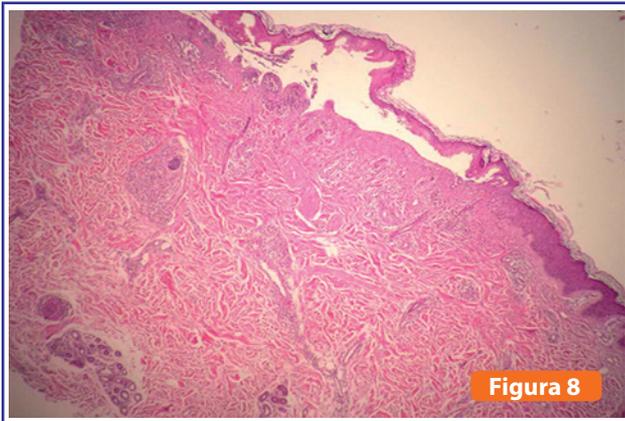
Los estudios inmunológicos demostraron ANA y Anti DNA negativos, ANCA C 96,4/ml (valor normal hasta 15) y ANCA P negativo, C4 consumido.

**Tomografía** axial computarizada de tórax muestra infiltrados intersticiales en ambos campos pulmonares.

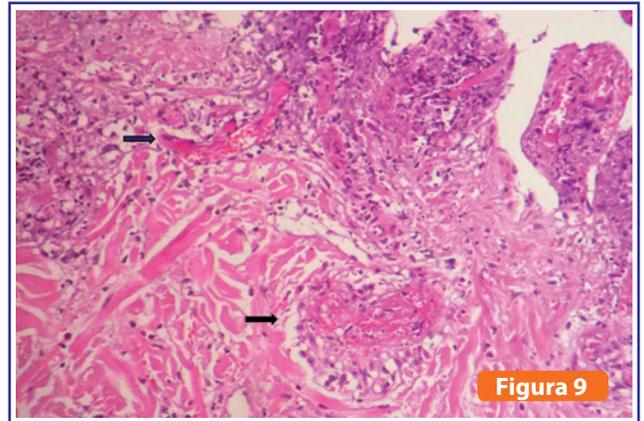
**Biopsia de piel** muestra despegamiento sub-epidérmico secundario a vasculitis y en la dermis, presencia de vasculitis con necrosis fibrinoide, infiltrado neutrofílico

y leucocitoclasia (Ver Figura 8 y 9). En la de mucosa ausencia del epitelio y en el corion hallazgos similares a los de la dermis.

Con el cuadro clínico, la anatomía patológica y el laboratorio se concluye con el diagnóstico de **GPA**. Se inicia tratamiento con bolos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días y ciclos de ciclofosfamida mostrando mejoría al inicio de tratamiento, pero con posterior óbito por peritonitis secundaria a perforación intestinal.



**Caso 2.** Anatomía patológica. HE. Ampolla subepidérmica (Gentileza Dra. Gloria Mendoza)



**Caso 2.** Anatomía patológica. HE. Vasculitis leucocitoclástica (Gentileza Dra. Gloria Mendoza)

## Comentarios

Los dos casos demuestran la gravedad de la GPA, pues a pesar de los intentos terapéuticos ambos tuvieron un desenlace fatal.

Antes de contarse con un tratamiento específico la mortalidad llegaba al 90% a los 2 años, y actualmente con los nuevos esquemas la literatura reporta remisiones que llegan al 90%<sup>(8)</sup>.

## Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico se desconoce, pero podrían existir desencadenantes como las infecciones estafilococcicas<sup>(2,3)</sup> o el dengue<sup>(9,10)</sup> presente en el primer caso.

## Manifestaciones clínicas

Ambos casos presentan llamativas manifestaciones mucocutáneas. Las cutáneas representadas por pápulas y placas purpúricas con necrosis central son secundarias a lesiones de pequeños vasos que son los más afectados en la GPA<sup>(3-5)</sup>. Otras lesiones como nódulos, úlceras y livedo reticular representativas de lesiones de vasos

de mediano calibre, menos frecuentes en la GPA<sup>(3-5)</sup>, no fueron observadas en estos casos.

Las manifestaciones sistémicas presentes en ambos casos determinan la gravedad del cuadro. El compromiso es principalmente **pulmonar** (infiltrado intersticial, nódulos y cavitación), **renal** (glomerulonefritis y finalmente insuficiencia renal, la principal causa de muerte) y de **vías aéreas superiores**, pero cualquier órgano puede ser afectado<sup>(2,3)</sup>.

## Anatomía patológica

La anatomía patológica de piel en ambos casos informó vasculitis leucocitoclástica, sin el hallazgo de granulomas y necrosis, situación frecuente en piel, no así en pulmones donde sí suelen observarse<sup>(6)</sup>.

## Exámenes de laboratorio

En los exámenes de laboratorio puede encontrarse anemia y velocidad de eritrosedimentación muy acelerada, pero la prueba más orientadora es la presencia de los ANCA C o PR3. En las formas generalizadas, 90% de los casos son positivos mientras que en las localizadas el 60%<sup>(8)</sup>.

## Criterios diagnósticos

Ante la falta de especificidad de estos recursos, son útiles los criterios diagnósticos como los del Colegio Americano de Reumatología<sup>(11)</sup>:

- Inflamación oral o rinosinusal.
- Radiología pulmonar con infiltrados, nódulos o cavidades.
- Uroanálisis anormal (*Hematuria, hemáties dismórficos*).
- Anatomía patológica con inflamación granulomatosa en arteria o área perivascular.

Dos o más criterios arrojan 88% de sensibilidad y 92% de especificidad.

La Agencia Europea de Medicina incorporó la serología positiva para ANCA C anti PR3 y en el consenso de Chapel Hill se da importancia a la ausencia de complejos inmune<sup>(12)</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

Los principales diagnósticos diferenciales son las otras vasculitis sistémicas ANCA positivo como la poliangeitis microscópica que no presenta granulomas y el síndro-

me de Churg-Strauss, donde predominan los síntomas asmáticos y la eosinofilia<sup>(2,3)</sup>.

## Tratamiento

El manejo terapéutico tiene 2 etapas: remisión y mantenimiento.

Los **corticoides** orales mejoran los síntomas, pero con poco efecto sobre el desenlace de la enfermedad. La incorporación de la **ciclofosfamida** a dosis diaria o en bolos cambió el pronóstico de la enfermedad<sup>(2,3)</sup>.

Al controlar la enfermedad se desciende la dosis de la cortisona y aproximadamente a los 6 meses (*por la toxicidad*) se sustituye la ciclofosfamida por azatioprina, metotrexate o micofenolato<sup>(2,3)</sup>.

Otro esquema es **Rituximab** a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por semana por 4 semanas más prednisona.

La **plasmaféresis** puede ser coadyuvante y sulfametoxazol-trimetoprim es alternativa para casos localizados<sup>(2,3)</sup>.

**Recibido:** 27/04/2017  
**Aprobado:** 26/07/2017

## **Bibliografía**

1. Falk R, Gross W, Guillevin L. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 863.
2. Langford C, Fauci A. Síndromes vasculíticos. En: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18 Ed. México: Mc Graw Hill; 2012. p. 2785-2801.
3. Shinkai K, Fox L. Cutaneous Vasculitis. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 3ª Ed. China: Elsevier; 2012. p.385-410.
4. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116: 488-498.
5. Francés C, Huang L, Piette J, Saada V, Boissac S, Wechsler B y al. Granulomatosis de Wegener. Manifestaciones dermatológicas con correlación clinicopatológica en 75 casos. *Arch Dermatol* 1994;130: 861-867.
6. Barnhill R, Busam K. Enfermedades vasculares. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever Histopatología de la piel*. 8ª Ed. Buenos Aires: Intermédica;1999. p.171-191.
7. Daoud M, Gibson L, De Remeé R. Cutaneous Wegener's Granulomatosis: Clinical, histopathologic and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*1994;31-305.
8. Tural C, Cuxart A. Granulomatosis de Wegener. *Piel* 1991; 6:16-20.
9. Montiel D, Espinola M, Arce J, Barrios M. Granulomatosis con poliangeitis(de Wegener) asociada a dengue. *Rev Nac(Itaugua)* 2013;5(2):37-40.
10. Ghosh A, Banerjee A, Saha S, Pande A, Ghosh B. Wegener's granulomatosis with dengue fever: an unusual association. *Int J Rheum Dis* 2012;15(3):47-49.
11. Leavitt R, Fauci A, Bloch D, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
12. Jennette J, Falk R, Bacon P. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1.