

Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica

P. Trénor Larraz⁽¹⁾, A. Martínez Cristóbal⁽¹⁾, Y. Pallardó Calatayud⁽²⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología. ⁽²⁾Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener (GW) es un cuadro clínico-patológico que cursa con inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis necrotizante focal y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). Junto a ello, se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático, dirigidos contra la proteinasa 3 (C-ANCA/anti-PR 3), en el 90% de los pacientes, siendo éste un marcador muy específico, aunque no patognomónico, de la enfermedad. Los anticuerpos P-ANCA/anti-MPO son mucho más inespecíficos y pueden aparecer en el 20% de los casos. La enfermedad tiene una evolución variable que depende de su extensión local o sistémica y de la naturaleza de los órganos afectos. En general, tiende a ser crónica y recidivante. Para establecer un diagnóstico y tratamiento correctos, habitualmente, se requiere la realización de una biopsia, así como valorar la extensión y severidad de la enfermedad en cada órgano.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PM) es definida por el consenso de Chapel-Hill como una vasculitis necrotizante sistémica, con escasos depósitos inmunes o sin ellos, que afecta pequeños vasos (capilares, vénulas y arteriolas), aunque también puede comprometer vasos de mediano calibre y, son muy comunes en ella, las lesiones glomerulares necrotizantes (90% de los pacientes) y la asociación con capilaritis pulmonar (40%). A diferencia de la GW, en la PM no se observan granulomas en las lesiones tisulares, es más frecuente la expresión de anticuerpos P-ANCA/anti-MPO (65%), que la de C-ANCA/anti-PR 3 (30%), es rara la afectación de las vías respiratorias altas y tiene menos tendencia a las recidivas.

Aunque se ha utilizado también el nombre de poliarteritis microscópica, este término no es ade-

cuado ya que la enfermedad no sólo compromete las arterias, sino a todo tipo de vasos pequeños.

El Colegio Americano de Reumatología no clasifica individualmente la PM e incluye a estos pacientes en la GW, púrpura de Henoch-Schönlein o en la angeítis por hipersensibilidad.

Forma renal limitada de PM

También es conocida como glomerulonefritis pauci-inmune o glomerulonefritis idiopática crónica. Se asocia con P-ANCA/anti-MPO (70%), más que con C-ANCA/anti-PR 3 (30%).

Enfermedad de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss (SCS), aunque es una vasculitis sistémica asociada a ANCA se estudia en un capítulo aparte debido a sus diferentes características clínicas y terapéuticas. Se asocia con P-ANCA/anti-MPO (65%), más que con C-ANCA/anti-PR 3 (10%).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, incluyendo la GW, la PM y el SCS es de 16 a 20 casos por millón de habitantes. La incidencia de la GW es de 5 a 14 casos por millón de habitantes, la de la PM es de 3,6 a 10 casos por millón, la de la forma renal limitada de PM, 7 casos por millón y la del SCS es de 1 a 4 casos por millón. La prevalencia de GW en diferentes estudios procedentes del norte de Europa es de aproximadamente 50 casos por millón de habitantes. Predominan en personas de raza caucásica y existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia (más frecuente en los países nórdicos), al menos en Europa y USA. Son ligeramente más frecuentes en hombres y con un pico máximo de incidencia en la franja de edad de 55 a 65 años. En ocasiones, se ha observado agrupación familiar de casos de GW, pero siempre en familiares de primer grado, lo cual orienta más hacia un factor ambiental que genético.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce cuáles son los factores que inician la GW y la PM. Se han implicado factores genéticos, infecciosos y/o ambientales. Sin embargo, se acepta que el sistema inmune participa en su patogenia, y que el daño tisular se produce como resultado de un proceso inflamatorio que se manifiesta por la infiltración de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos en las paredes de los vasos sanguíneos y mediante la síntesis de autoanticuerpos (ANCA) dirigidos frente a antígenos presentes en los polimorfonucleares y monocitos.

Se desconoce el mecanismo por el cual aparecen los ANCA y el papel que desempeñan en estas vasculitis. Se cree que pueden ser un epifenómeno, aunque en la mayoría de los casos, y particularmente en aquellos con enfermedad generalizada, los ANCA están implicados en la mayoría de las lesiones tisulares.

Se considera la posibilidad de que un antígeno, inhalado o propio, localizado en las vías respiratorias, desencadene una respuesta anómala del sistema inmune, provocando una reacción inflamatoria tanto local como sistémica. De hecho, los síntomas al inicio de la enfermedad se superponen a los de una enfermedad infecciosa, por lo que se ha intentado identificar microorganismos u otros antígenos inhalados que pudieran precipitar el inicio de la enfermedad en personas genéticamente predispuestas⁽¹⁾, aunque todos los esfuerzos realizados para confirmar una causa infecciosa han sido infructuosos⁽²⁾. Se ha observado un elevado porcentaje de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, lo que parece predisponer a sufrir recidivas de la GW⁽³⁾.

También se ha establecido la hipótesis de que la exposición a agentes no infecciosos como el mercurio y el polvo de sílice pudieran estar implicados en el desarrollo de la enfermedad.⁽⁴⁾

Del mismo modo, se ha observado una mayor prevalencia de GW en granjeros, apoyando la posibilidad de un factor ambiental en el origen de la misma.

Teniendo en cuenta que la alfa-1-antitripsina es el principal inhibidor in vivo de la PR3, y que algunos pacientes con este déficit enzimático también han desarrollado GW, se ha sugerido un posible desequilibrio frente a la protección de los agentes extrínsecos, debido a un déficit en el aclaramiento de PR3 en los tejidos inflamados.⁽⁵⁾ Excepto éste, no se han podido identificar otros factores genéticos de riesgo en los pacientes que sufren GW o PM.

Aunque se ha implicado a una gran variedad de fármacos en la seroconversión de ANCA, en ningún caso se ha podido demostrar una relación clara con el inicio de la GW.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Granulomatosis de Wegener

Formas limitadas

En uno de cada 4 casos se produce una forma limitada de GW, con hallazgos aislados de afectación del tracto respiratorio alto. Generalmente, estas formas limitadas son más frecuentes en mujeres jóvenes y suelen tener mayor riesgo de cronicidad, recurrencia y potencial destructivo a nivel de las vías respiratorias altas (por ejemplo deformidad del tabique nasal). Aunque no suele haber afección renal, sí puede afectarse el sistema pulmonar, gastrointestinal, cardíaco y el sistema nervioso central.

GW "clásica" o generalizada

Es una forma de vasculitis sistémica que afecta principalmente al tracto respiratorio alto y bajo, así como a los riñones, en forma de glomerulonefritis grave⁽⁶⁾, pero puede afectar cualquier órgano o sistema. La edad media de los pacientes en el momento de su presentación clínica es de 40 años (rango: 5-78 años). El 85% de los casos corresponden a adultos y el 15% a niños. Aparecen frecuentemente síntomas generales como fiebre, astenia, anorexia, mialgias y pérdida de peso.

Vías respiratorias superiores

Los síntomas al inicio de la enfermedad suelen corresponder a la afección de las vías respiratorias superiores en más del 90% de los casos. Generalmente, se manifiesta por rinorrea, secreción nasal hemorrágica o purulenta, dolor sinusal, así como úlceras orales y/o nasales. Otros síntomas menos comunes son la ronquera, el estridor laríngeo, la odinofagia, la pérdida auditiva conductiva o sensorial, y la otorrea⁽⁷⁾. Se ha descrito otitis media, ulceración mucosa nasal, perforación de tabique nasal y deformidad en silla de montar, sinusitis, y estenosis subglótica, ésta última hasta en el 25% de los casos⁽⁸⁾. Estas lesiones inflamatorias se pueden sobreinfectar, en especial por *Staphylococcus aureus*.

Tracto respiratorio inferior

Es muy rara la presencia de síntomas pulmonares de forma aislada, en ausencia de afectación del tracto respiratorio superior. El tracto respiratorio infe-

rior se afecta en más del 85% de los casos. Los síntomas más frecuentes son la tos, disnea, dolor pleural, y la hemoptisis, que puede llegar a ser masiva. Estos síntomas pueden ir acompañados de derrame pleural, y/o infiltrado pulmonar. Se observan alteraciones radiológicas pulmonares (nódulos con tendencia a la cavitación, derrame pleural, infiltrados alveolares o difusos, no fugaces ni migratorios) (figura 1) en más del 85% de los casos, aunque con frecuencia son lesiones asintomáticas⁽⁹⁾.

Alteraciones renales

El riñón es otro de los órganos diana en la GW^(10,11). La afectación renal no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes durante los dos primeros años de evolución. Se han descrito casos con enfermedad limitada a los riñones. Las manifestaciones iniciales incluyen proteinuria y alteraciones del sedimento urinario, con hematuria microscópica y/o cilindros hemáticos. Suele detectarse una glomerulonefritis necrosante focal y su evolución es variable, desde insidiosa hasta fulminante, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

Artralgias/artritis

El 70% de los pacientes presentan artralgias, que aparecen en las fases precoces de la enfermedad. La aparición de artritis es menos frecuente y suele ser poliarticular, simétrica y no deformante, con predominio en las extremidades inferiores, aunque puede imitar a la artritis reumatoide confundiéndose con ella, sobre todo en los casos que cursan con factor reumatoide positivo.

Alteraciones oculares

También es característica la inflamación ocular, que ocurre hasta en un 60% de los casos, por efecto directo de la vasculitis y/o por extensión de la inflamación granulomatosa de los senos⁽¹²⁾. Puede observarse conjuntivitis, ulceración corneal, epiescleritis, escleritis, neuropatía óptica, obstrucción del conducto nasolacrimal, proptosis, diplopía, vasculitis retiniana y uveitis. Las masas retroorbitarias pueden provocar compresión del nervio óptico. Existen formas de enfermedad localizada sólo en la órbita⁽¹²⁾.

Sistema nervioso

La afectación del sistema nervioso periférico puede manifestarse por mononeuritis múltiple (15%) o polineuritis simétrica. Las alteraciones del sistema nervioso central se presentan en el 20% de los casos. Las más características son la afección de los nervios craneales, masas de origen vasculítico,



Figura 1. **Radiografía de paciente con Granulomatosis de Wegener y Hemorragia Pulmonar**

accidentes cerebro-vasculares, oftalmoplejía externa, pérdida auditiva o diabetes insípida⁽¹³⁾ por lesión vasculítica de la hipófisis.

Alteraciones cardíacas

Aparecen en más del 40% de los casos y se pueden manifestar en forma de pericarditis, miocarditis, arteritis coronaria, infarto agudo de miocardio, endocarditis, valvulitis o alteración del sistema de conducción.

Alteraciones cutáneas

La piel se afecta hasta en un 30% de los casos y puede hacerlo en forma de púrpura palpable de extremidades inferiores, úlceras, vesículas, pápulas, lesiones hemorrágicas, nódulos subcutáneos, livedo reticularis y necrosis digital (figura 2). Desde el punto de vista histopatológico puede observarse vasculitis leucocitoclástica, acompañada a veces de granulomas inflamatorios necrosantes.

Otras alteraciones

De forma menos frecuente puede afectarse el tracto gastrointestinal (esofagitis erosiva, lesiones isquémicas del intestino delgado o grueso, ulceración colorrectal o anal, pancreatitis), el tracto genitourinario inferior (orquitis, prostatitis, estenosis uretral y ulceración del pene), las glándulas parotídeas, el tiroides, el hígado y la mama. También ha sido descrita una alta incidencia de trombosis venosa y de embolismo pulmonar⁽¹⁴⁾. Es poco frecuente la aparición de nódulos

seudotumorales extrapulmonares, descritos en la mama, en el riñón, sistema nervioso y aparato genital, como localizaciones más habituales. Estas formas pseudotumorales también pueden aparecer en la arteritis de células gigantes y en otras vasculitis⁽¹⁵⁾.

Poliangeítis microscópica

Suele iniciarse hacia los 40-50 años y se observa con la misma frecuencia en hombres que en mujeres. Se manifiesta por glomerulonefritis necrotizante segmentaria rápidamente progresiva (100% de los casos) y hemorragia alveolar difusa por capilaritis (30-50% de los casos). También puede acompañarse de pérdida de peso, úlceras orales, artralgias, mialgias, artritis, vasculitis cutánea (púrpura y hemorragias subungueales en astilla), digestiva (50%; dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal) y del sistema nervioso periférico (15%). A diferencia de la GW no suelen afectarse las vías respiratorias altas, no suelen existir granulomas en las biopsias tisulares y tiene menos tendencia a las recidivas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Alteraciones generales inespecíficas

Las anomalías de laboratorio encontradas en los pacientes no tratados, no pueden considerarse por sí solas, marcadores de actividad, y deben ser interpretadas siempre en relación con las manifestaciones clínicas. Se detecta leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de PCR. También puede observarse hipergammaglobulinemia y positividad del factor reumatoide, con negatividad de los ANA.

La VSG suele correlacionarse con la actividad clínica de la enfermedad, pero ante una elevación inesperada debe descartarse una posible infección concomitante. La mayoría de los enfermos con afección de la vía aérea superior están predispuestos a sufrir infecciones sinusales recidivantes y crónicas. El microorganismo que con más frecuencia infecta los senos paranasales es el *Staphylococcus aureus*. De hecho, ser portador crónico de *S. Aureus* a nivel nasal es considerado un factor de riesgo para desarrollar recidivas de la GW.

Anticuerpos anticitoplásmicos (ANCA)

El estudio de los ANCA se realiza inicialmente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), con la que se pueden observar dos tipos de patrones:



Figura 2. **Necrosis digital en la Granulomatosis de Wegener**

el citoplasmático (C-ANCA) o el perinuclear (P-ANCA), y siempre debe ser complementado con el estudio de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).^(16,17)

Los antígenos más frecuentes contra los que van dirigidos los ANCA en la GW son dos proteasas de los gránulos del citoplasma de los neutrófilos, la proteinasa 3 (PR3) en el 70-80% de los casos (C-ANCA/PR 3), y la mieloperoxidasa (MPO) en el 10% de los casos (P-ANCA/MPO), éstos últimos también hallados en otros tipos de vasculitis. Es decir, que el estudio por IFI del suero de los pacientes con GW da como resultado el llamado patrón citoplasmático (C-ANCA), cuando el suero presenta (por ELISA) PR3-ANCA, y un patrón perinuclear (P-ANCA) cuando el suero es positivo para MPO-ANCA. La positividad de ambos en un mismo paciente puede ocurrir muy raramente, y suele indicar la presencia de otra enfermedad como el lupus eritematoso sistémico. La especificidad de los PR3-ANCA en el diagnóstico de la GW es del 90%.

La sensibilidad de los PR3-ANCA tiene que ver en gran medida con la severidad y la extensión de la enfermedad en el momento de la recogida de la muestra. Se detectan C-ANCA en más del 96% de los pacientes con GW y enfermedad activa generalizada y en el 83% de los que presentan formas clínicas limitadas, sobre todo en los que predomina la enfermedad de las vías respiratorias altas sin enfermedad renal. Se detecta sólo en el 40% de los casos cuando la forma localizada está inactiva. Por tanto, la ausencia de ANCA no excluye el diagnóstico de GW⁽¹⁷⁾. En algunas circunstancias la presencia de ANCA es clave para realizar el diagnóstico y tomar una decisión terapéutica correcta, aunque nunca deben utilizarse como único criterio diagnóstico.

La cuantificación de los C-ANCA/PR 3 ha sido sugerida como monitorización del seguimiento de la actividad de la enfermedad, pues algunos estudios muestran un aumento de su título previamente al desarrollo de un brote de actividad clínica; sin embargo, en la actualidad, es controvertido el papel de su determinación seriada, pues no hay evidencia científica para considerarlos como marcadores serológicos fiables que nos permitan por sí solos ajustar el tratamiento inmunosupresor.⁽¹⁷⁾

TÉCNICAS DE IMAGEN Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La radiografía de tórax puede poner de manifiesto la presencia de nódulos pulmonares, cavitados o no, infiltrados, hemorragia pulmonar, nódulos solitarios, condensación lobar, derrame pleural u otras alteraciones. La sensibilidad de la tomografía axial computarizada (TAC)⁽¹⁸⁾ y de la TAC de alta resolución (TACAR) es mucho mayor que la de la radiografía simple (figura 3). Estas pueden mostrar nódulos, áreas pulmonares “en vidrio deslustrado”, consolidación del espacio aéreo, masas, engrosamiento de la pared traqueal y bronquial, así como adenopatías hiliares y mediastínicas. La presencia de nódulos cavitados, masas y áreas en “vidrio deslustrado”, probablemente representan actividad inflamatoria de la enfermedad, mientras que la existencia de bronquiectasias e imágenes lineales septales o no septales, representan cambios fibróticos crónicos.

La broncoscopia puede mostrar alteraciones traqueobronquiales en forma de inflamación vasculítica, ulceraciones, estenosis, hemorragias y lesiones pseudotumorales. El lavado broncoalveolar ayuda a excluir procesos infecciosos sobreañadidos. La biopsia transbronquial, en general, no muestra buena rentabilidad diagnóstica, pero en ocasiones se hace necesaria.

La TAC y la RM de la cabeza y cuello son de gran utilidad para delimitar las lesiones cerebrales, meníngicas, de partes blandas y la posible afectación ósea, sobre todo en las lesiones del tracto respiratorio superior, senos paranasales y zonas orbitarias.

La gammagrafía con leucocitos marcados puede mostrar captación en las zonas de actividad inflamatoria pulmonar, renal, intestinal, meníngica, esplénica y nasal. Esta última localización es muy rara en la PM, lo cual puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades.

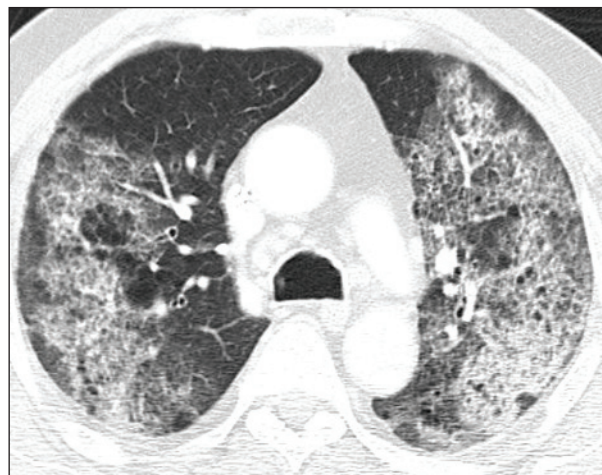


Figura 3. TAC pulmonar de paciente con Granulomatosis de Wegener y Hemorragia Pulmonar

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Granulomatosis de Wegener

El diagnóstico definitivo de la GW debe confirmarse a través del estudio histopatológico de las muestras de biopsia obtenidas de los órganos afectados. La lesión anatomopatológica característica incluye típicamente necrosis, cambios granulomatosos y vasculitis que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, es decir, arterias, arteriolas, vénulas y capilares, y en ocasiones las grandes arterias. La validez diagnóstica de la biopsia varía según el tamaño de la muestra y el modo en que ésta se secciona y estudia. Dependiendo del lugar de la biopsia, pueden encontrarse evidencias histológicas de vasculitis granulomatosa necrotizante, granulomas necrotizantes sin vasculitis, o inflamación aguda y crónica.

Biopsia nasofaríngea. La biopsia de una lesión nasofaríngea, si la hay, es la preferida por ser, la menos invasiva. Sin embargo, la biopsia del tracto respiratorio alto (sobre todo de senos nasales y paranasales) suele tener escaso rendimiento diagnóstico, en conjunto cifrado en el 30%, debido al pequeño tamaño de la muestra. Es frecuente que se observen hallazgos histopatológicos compatibles con la GW, pero raramente se encuentran lesiones características. La tríada de vasculitis, necrosis y granulomatosis se encuentra tan sólo en el 16% de los casos, mientras que la combinación de vasculitis y necrosis, o de vasculitis y granulomatosis se observa en una quinta parte de las muestras⁽¹⁹⁾. La vasculitis sólo se halla en menos de un tercio de los casos. Si no hay lesión en el tracto respiratorio alto, debe valorarse la biopsia de piel, riñón o pulmón.

Biopsia renal. Los resultados de la biopsia renal son a menudo más orientadores hacia el diag-

nóstico de GW o de PM; incluso existen rasgos histopatológicos que pueden diferenciar estas dos entidades⁽²⁰⁾. La lesión histológica se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis necrosante focal segmentaria en las fases iniciales, y raramente puede observarse depósito de inmunocomplejos por inmunofluorescencia o por microscopía electrónica (de ahí la denominación de glomerulonefritis pauciinmune). La lesión puede evolucionar hacia una glomerulonefritis proliferativa extracapilar. En pacientes con lesión renal irreversible, se encuentran frecuentemente semilunas epiteliales y lesiones escleróticas.

Biopsia pulmonar. En ausencia de afectación renal, el diagnóstico debe intentar realizarse mediante biopsia pulmonar de las lesiones identificadas en las pruebas de imagen. En menos del 10% de los casos puede recogerse una muestra suficiente de tejido pulmonar por biopsia transbronquial y, además, la ausencia de vasculitis granulomatosa en las muestras transbronquiales no se considera una evidencia suficiente para excluir la GW⁽²¹⁾. Por ello, frecuentemente es necesario realizar una toracoscopia para recoger una muestra adecuada del tejido pulmonar, que suele revelar alguna de las combinaciones ya citadas de vasculitis, inflamación granulomatosa o necrosis, en el 90% de los casos. La biopsia pulmonar abierta tiene un alto rendimiento diagnóstico y permite también excluir otros procesos que se asemejan a la GW (tabla 1).

Biopsia cutánea. La biopsia cutánea revela una vasculitis leucocitoclástica⁽²²⁾, sin depósitos (o con depósitos escasos) de complemento e inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia. A menudo, también se observan granulomas inflamatorios necrosantes constituyendo un cuadro histológico característico.

Poliangeítis microscópica

Las lesiones necrotizantes vasculares son similares a las de pacientes con GW. En el riñón la lesión más frecuente es la glomerular, caracterizada por necrosis fibrinoide segmentaria, ruptura de la pared de los capilares y formación de semilunas; el número de glomérulos afectados es muy variable; las lesiones se acompañan de un mínimo grado de proliferación endocapilar, que en ocasiones puede ser muy intenso y las lesiones glomerulares pueden estar en diferentes estados evolutivos en una misma biopsia. Se ven semilunas granulomatosas cuando existe ruptura de la membrana basal de la cápsula de Bowman. En estos casos, se observan células CD-68 positivas en torno al glomérulo. Los túbulos muestran, al igual que en otras vasculitis de pequeños vasos, frecuentes cilindros y signos de tubulitis.

Tabla 1: **Diagnóstico diferencial de la Granulomatosis de Wegener**

- Enfermedades inflamatorias con afectación vascular sistémica
- Lupus eritematoso sistémico
- Granulomatosis linfomatoide
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Síndrome de Goodpasture
- Enfermedades infecciosas (micobacterias, hongos, actinomicosis, lúes)
- Otras vasculitis, sobre todo las que cursan con alteraciones renales y pulmonares.
- Enfermedades granulomatosas
- Beriliosis
- Neoplasias del tracto respiratorio superior o inferior

La arteritis en la biopsia renal se observa con poca frecuencia, en torno al 10%. Es necesario realizar cortes seriados del material incluido en parafina. Las arterias afectadas suelen ser las arterias radiales corticales, arteriolas y, con menor frecuencia, arterias arcuatas e interlobares. Las lesiones necrotizantes o granulomatosas, son circunferenciales y en el mismo estadio evolutivo. La venulitis o capilaritis en el intersticio produce un intenso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y, a veces, eosinófilos, así como focos de hemorragia.

Además del riñón, los vasos más frecuentemente afectados son los capilares pulmonares, las arterias y arteriolas del intestino, músculo esquelético, corazón y bazo, así como las vénulas y arteriolas de la piel y sistema nervioso periférico.

Algunos pacientes presentan una lesión glomerular idéntica, sin vasculitis extraglomerular, que ha sido considerada una variante, limitada al riñón, de poliangeítis microscópica.

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general.
- Estudio de coagulación.
- Eosinófilos en esputo y orina.
- Niveles de Ig E en sangre.
- Factor reumatoide, ANA, anti-DNA y anti-ENA.
- Crioglobulinas.
- C3 y C4.
- ANCA (IF), anti-MPO y anti-PR 3 (ELISA directo, de captura o de anclaje).

- Espustos (X 3): Eosinófilos, cultivos, Aspergillus, Pneumocystis carinii.
- Parásitos en heces.
- Serología: hepatitis B y C, Aspergillus, Legionella, Mycoplasma pneumoniae y otras.
- Mantoux y Booster.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Radiografía de tórax.
- Pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Radiografía de senos paranasales.
- Ecografía abdominal y renal.
- TAC pulmonar de alta resolución.
- Evaluación por ORL y audiometría.
- RM de cabeza y cuello.
- Evaluación por un Oftalmólogo.
- Evaluación por un Neumólogo.
- Biopsias tisulares apropiadas (según la sintomatología y la localización de la vasculitis). Las más rentables desde el punto de vista diagnóstico son la biopsia pulmonar por toracoscopia o abierta, la biopsia renal, la de vías respiratorias altas y la cutánea.

PRUEBAS DIRIGIDAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS, SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Electromiograma si se sospecha mononeuritis múltiple.
- Biopsia transbronquial (no suele tener un buen rendimiento diagnóstico).
- Lavado broncoalveolar (ayuda a excluir procesos infecciosos).
- Toracocentesis en caso de derrame pleural.
- Pericardiocentesis, en caso de derrame pericárdico con taponamiento.
- TAC abdominal, arteriografía mesentérica u otros estudios digestivos, si se sospecha vasculitis intestinal.
- TAC orbitario, en caso de masa retroorbitaria o proptosis.
- TAC de senos paranasales, en caso de lesión sinusal, para constatar la extensión de la misma y la posibilidad de lesiones destructivas.
- TAC y/o RM cerebral, si existe sospecha de lesión encefálica.
- Angiofluoresceingrafía, si se sospecha vasculitis retiniana.
- Coronariografía (puede mostrar vasculitis coronaria).
- RM cardíaca, test de esfuerzo y coronariografía, en caso de afectación cardíaca en las prue-

Tabla 2: **Criterios del American College of Rheumatology (1990) para la clasificación de la GW**

- **Inflamación nasal u oral:** úlceras orales, con dolor o sin él, o secreción nasal purulenta o hemorrágica.
- **Alteraciones de la radiografía de tórax:** nódulos, imágenes cavitadas o infiltrados no migratorios ni fugaces.
- **Sedimento urinario activo:** microhematuria (> 5 hematíes por campo) o cilindros hemáticos
- **Biopsia:** inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola.

Nota: Se requiere la presencia de dos criterios o más para la clasificación.

Sensibilidad 88,2%. Especificidad 90%. No son válidos para el diagnóstico clínico.

bas más elementales (EKG y ecocardiografía).

- Angiografía renal (algunos autores la recomiendan previamente a la biopsia renal, para excluir la posibilidad de microaneurismas).
- Interconsulta a Nefrología, Cardiología, Dermatología, Neurología o Cirugía cuando se consideren indicadas.

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Granulomatosis de Wegener

El American College of Rheumatology (ACR) propuso unos criterios para facilitar la homogeneización de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de GW y poder diferenciarlos de otros tipos de vasculitis⁽²³⁾. Estos criterios no fueron elaborados para ser aplicados en la práctica clínica y, además, la relevancia de los ANCA en el diagnóstico de la enfermedad no era conocida en ese momento, motivo por el cual no fueron incluidos. Estos criterios son los siguientes (tabla 2):

- a) Inflamación nasal u oral,
- b) Radiografía pulmonar con alteraciones características (nódulos, infiltrados fijos o cavitación),
- c) Sedimento urinario patológico (hematuria o cilindros hemáticos),
- d) Inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o área perivascular.

La presencia de dos o más de estos criterios presenta una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92%. Por tanto, se puede clasificar a un determinado paciente como GW sin una radiografía

pulmonar patológica o sin haber realizado una biopsia, lo cual, desde el punto de vista clínico no es aceptable. Además, estos criterios no pueden discriminar entre la GW, la PM o las enfermedades no vasculíticas que pueden imitarlas. Desafortunadamente, los criterios de clasificación del ACR se han aplicado de manera inapropiada a la práctica clínica.

En el Consenso de Chapel Hill⁽²⁴⁾ sobre nomenclatura de las vasculitis sistémicas (1.994) se definió a la GW como una inflamación granulomatosa que afecta el tracto respiratorio, asociada con vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrotizante también es muy común.

Poliangeítis microscópica

En el Consenso de Chapel Hill⁽²⁴⁾ se definió a la PM como "una vasculitis necrotizante, con escasos depósitos inmunes (o sin ellos), que afecta a vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). También puede estar presente una arteritis necrotizante afectando arterias de pequeño y mediano calibre. Es muy común la presencia de glomerulonefritis necrotizante. Asimismo, se observa a menudo capilaritis pulmonar".

El ACR no reconoce o al menos no clasifica de forma individual a esta entidad clínico-patológica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas vasculitis debe ser clínico, serológico⁽²⁵⁾ e histológico, tras descartar diversas enfermedades que presentan manifestaciones clínicas e histopatológicas similares (tabla 1).

En la actualidad, se considera que el diagnóstico de GW queda establecido cuando hay evidencia histopatológica de vasculitis necrotizante e inflamación granulomatosa, en un paciente con una clínica compatible. Una determinación positiva de ANCA no es suficiente para establecer el diagnóstico, si no existen datos clínicos, de las técnicas de imagen e histológicos compatibles.

La cuestión que frecuentemente se plantea es si, en un paciente con clínica sugestiva de GW o PM, la presencia de C-ANCA/PR 3 o P-ANCA/MPO, es suficiente para establecer el diagnóstico. Algunos investigadores sugieren iniciar el tratamiento en pacientes con clínica sugestiva y positividad para ANCA, aunque es preferible tener evidencia histológica previa ya que un tratamiento inmunosupresor de larga duración puede ser potencialmente muy tóxico. Sin embargo, en casos de riesgo vital, como en la insufi-

ciencia respiratoria grave en pacientes con afectación exclusivamente pulmonar, sin posibilidad de acceder a tejidos extrapulmonares para realizar la biopsia, ésta puede obviarse e iniciar el tratamiento sin confirmación histológica. Tras la estabilización del paciente, se recomienda conseguir la biopsia pulmonar que pueda confirmar el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las manifestaciones clínicas de la GW y de la PM, a veces se solapan y, en la práctica, su diferenciación generalmente no tiene gran relevancia desde un punto de vista terapéutico ya que el tratamiento es similar.

Los casos que se presentan únicamente como una glomerulonefritis pauci-inmune, en ausencia de otros órganos afectados, suelen clasificarse como vasculitis "renal limitada" o glomerulonefritis necrotizante idiopática.

La positividad de los ANCA es útil para diferenciar la GW y la PM de la panarteritis nodosa clásica (PAN), una vasculitis de vasos de mediano calibre que afecta a las arterias musculares y que sólo se asocia a C-ANCA/PR 3 en el 10% de los casos y a P-ANCA/MPO en el 20%.

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal, mucho más rara aun que las vasculitis asociadas a ANCA, es otra de las entidades a descartar en los casos de síndromes con afección renal y pulmonar. Entre un 10 y un 40% de pacientes con anticuerpos anti-membrana basal, son también positivos para ANCA, aunque solamente una minoría presentan signos clínicos de vasculitis sistémica⁽²⁶⁾.

También deben descartarse otras entidades que pueden imitar a la GW (tabla 1) o presentar positividad para ANCA (tabla 3), sobre todo los procesos infecciosos granulomatosos, neoplasias sólidas, linfomas y otras vasculitis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de estas vasculitis, en caso de no recibir tratamiento, es infausto a lo largo de los dos primeros años de evolución. Con un tratamiento adecuado de corticoides y ciclofosfamida el 90% alcanzan remisiones completas o parciales, que en la mitad de los casos pueden durar más de 5 años. Las recidivas son frecuentes y la mortalidad debida directamente a la GW, a los 8 años de evolución, es del 13%, 4 veces más alta de lo esperado⁽⁶⁾. En otra serie de pacientes la supervivencia a los 5 años de

Tabla 3: **Entidades con positividad para ANCA**

- Cualquier tipo de vasculitis
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Felty
- Tuberculosis
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Linfoma de Hodgkin
- Gammapatías monoclonales
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Colitis colágena
- Hepatitis crónica autoinmune
- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Síndromes vasculíticos inducidos por drogas
- Fármacos: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol, hidralazina, minociclina, penicilamina, allopurinol, procainamida, tiamazol, clozapina, rifampicina, fenitoína, isoniacida

la GW fue del 75% y la de la PM del 50%⁽²⁷⁾. Las causas de muerte obedecen a la actividad vasculítica de la enfermedad (renal, pulmonar, cerebral, intestinal o cardíaca), a infecciones (a menudo graves y por gérmenes oportunistas) o a neoplasias (vesicales, linfomas y leucemias), fundamentalmente.

La morbilidad y las secuelas permanentes, derivadas, ya de la enfermedad, ya del tratamiento inmunosupresor, son muy frecuentes afectando a más del 80% de los pacientes. Puede aparecer insuficiencia renal crónica, con necesidad de diálisis y trasplante, insuficiencia respiratoria, hipoacusia e incluso sordera completa bilateral, deformidad nasal, estenosis traqueal, pérdida de visión o alteraciones neurológicas.

El tratamiento corticoideo e inmunosupresor, sobre todo con ciclofosfamida, también puede originar una importante morbilidad. Es frecuente la osteoporosis con fracturas óseas, las cataratas, diabetes, osteonecrosis aséptica y las infecciones graves por el uso de corticoides. La ciclofosfamida puede ocasionar fallo gonadal, infecciones por oportunistas, cistitis hemorrágica, neoplasia vesical y síndromes mielodisplásicos.

TRATAMIENTO

La GW y la PM comparten muchas similitudes clínicas y terapéuticas, hasta el punto de que los ensayos clínicos existentes engloban habitualmente a pacientes con ambos procesos. Se trata, en general, de estudios no controlados y con criterios de inclu-

Tabla 4: **Dosis y recomendaciones sobre los distintos inmunosupresores utilizados en la Granulomatosis de Wegener**

- **Ciclofosfamida oral:** 1,5 a 2 mg/kg/día, durante 3 a 6 meses. Debe mantenerse hasta un año después de alcanzada la remisión, en caso de que no se haya sustituido por otro inmunosupresor menos tóxico como terapia de mantenimiento.
- **Ciclofosfamida intravenosa:** 0,6-0,7 g/m² de superficie corporal, cada 3 semanas, durante 3 a 6 meses.
Profilaxis de la infección por *Pneumocistis carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol, leuprolide (análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas) para evitar el fallo gonadal, hidratación y MESNA para prevención de la toxicidad vesical. Vigilancia para detectar precozmente el cáncer de vejiga (citología de orina anual).
- **Prednisona oral:** 1 mg/Kg/día (máximo 80 mg diarios) de prednisona o equivalente. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta, intentando utilizar la mínima dosis necesaria.
- **Bolos de metilprednisolona:** 7 a 15 mg/kg, con un máximo de 500 -1000 mg/día, durante tres días consecutivos.
- **Metotrexato:** 15 a 25 mg/semanales, asociando suplementos de ácido fólico o folínico. Mantener hasta un año tras conseguir la remisión; se puede ir ajustando dosis.
- **Azatioprina:** 1,5 a 2 mg/Kg/día. Se mantiene durante al menos un año tras alcanzar la remisión. Luego puede disminuirse 50 mg cada 2 ó 3 meses, hasta dejar una dosis de mantenimiento de 50 mg, que puede mantenerse durante varios meses más, antes de intentar suspenderla.

Recomendaciones generales:

- Prevención de candidiasis orofaríngea.
- Protectores gástricos.
- Calcio y vitamina D. Bisfosfonatos cuando estén indicados.
- Control estricto del recuento de leucocitos en sangre periférica así como controles de función renal y hepática.
- El tratamiento de la fase de mantenimiento debe durar entre 12 y 18 meses, aún así son probables las recaídas.
- Detección de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*.

sión heterogéneos, lo que en ocasiones hace difícil extrapolar sus conclusiones a pacientes con características diferentes.

Granulomatosis de Wegener

La mayoría de los expertos recomiendan establecer las pautas de tratamiento según la severidad de la enfermedad⁽²⁸⁾. Por lo tanto, es necesario distinguir las siguientes formas clínicas de presentación:

- 1) Enfermedad localizada.
- 2) GW “clásica” o generalizada, sin afectación de órganos vitales.
- 3) GW “clásica” o generalizada, con afectación de órganos vitales.
- 4) Situaciones muy graves (hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva).
- 5) Situaciones refractarias al tratamiento habitual.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Se trata de una forma clínica cuyas manifestaciones quedan restringidas a las vías aéreas superiores y/o inferiores, sin síntomas constitucionales, ni criterios de vasculitis sistémica. Se considera un subgrupo de pacientes sin enfermedad grave, sobre todo en aquellos que presentan afectación exclusiva del tracto respiratorio superior. En estos casos, el cotrimoxazol (trimetropin 160-320 mg/sulfametoxazol 800-1600 mg)^(29,30,31), administrado dos veces al día, durante 24 meses, se puede utilizar en monoterapia o asociado con corticoides. Esta asociación farmacológica puede emplearse tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. Los pacientes deben ser evaluados cada tres meses, para detectar posibles recaídas, efectos secundarios y/o presencia de sobreinfecciones locales. Es posible que en algunos casos sea necesaria la utilización de ciclofosfamida.

Tratamiento de la GW “clásica” o generalizada, sin afectación de órganos vitales

Según la definición de los expertos del grupo EUVAS (European Vasculitis Study Group) esta forma clínica agruparía a pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico, localizada en el tracto respiratorio, que se acompaña de síntomas constitucionales, pero que a su vez mantienen una buena función renal y pulmonar (es decir, valores de creatinina iguales o inferiores a 1,7 mg/dl, una presión parcial del oxígeno superior a 70 mmHg y una capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono superior al 70%).

En esta forma clínica es necesario utilizar inmunosupresores. Como tratamiento de inducción se

pueden emplear tanto metotrexato (20 a 25 mg/una vez a la semana, vía oral), como ciclofosfamida (2 mg/Kg/día, vía oral); en ambos casos asociando corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, vía oral).

Sin embargo, cuando el metotrexato se utiliza como terapia del mantenimiento, la probabilidad de recaídas es más elevada que en los grupos de ciclofosfamida (Estudio NORAM⁽³²⁾).

Aun así, se recomienda en primer lugar el tratamiento con metotrexato tanto para la inducción como para el mantenimiento, por su menor toxicidad, pero teniendo en cuenta que la monitorización del paciente debe ser muy estricta. Tampoco disponemos de datos de tratamiento con metotrexato que superen los 12 meses de terapia de mantenimiento.

Tratamiento de la GW “clásica” o generalizada, con afectación de órganos vitales

El tratamiento que en la actualidad ha conseguido un mayor número de remisiones es la combinación de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, vía oral) y ciclofosfamida (2 mg /kg/día, vía oral). Aunque existe una amplia variabilidad de regímenes orales y endovenosos, según las distintas series analizadas, esta pauta sigue siendo considerada como el “gold standard” del tratamiento. Hay un estudio todavía abierto no publicado, llevado a cabo por el grupo EUVAS que compara la eficacia de los regímenes oral e intravenoso de ciclofosfamida (estudio CYCLOPS)⁽³¹⁾. Los resultados preliminares de este estudio, que incluye a 160 pacientes, muestran que probablemente no hay diferencias significativas entre las dos pautas (oral y endovenosa), en cuanto a eficacia, aparición de efectos secundarios y mortalidad asociadas.

Como tratamiento de inducción se dispone pues de dos posibilidades (tabla 4):

- 1) Ciclofosfamida oral (2 mg/Kg/día), asociada con corticoides en las dosis convencionales.
- 2) Ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg/ cada 2 semanas durante las tres primeras perfusiones y, posteriormente, cada 3 semanas), asociada con corticoides en las dosis convencionales.

En una reciente revisión, Bosch et al recomiendan los pulsos de ciclofosfamida en dosis de 0,6 a 0,7 g/m² (15 mg/kg; dosis máxima 1 g/m²), administrados cada tres semanas, durante 6 meses, asociada con prednisona oral (1 mg/Kg/día)⁽³⁰⁾. Dosis de ciclofosfamida menores a 10 gramos durante los 6 primeros meses de tratamiento se relacionan con mayor probabilidad de recaídas a pesar del tratamiento de mantenimiento⁽³³⁾.

Tabla 5: **Ensayos Clínicos de tratamiento en GW**

Inducción	Mantenimiento
CYCLOPS ^a	CYCAZAREM ^e
NORAM ^b	NORAM ^b
MEPEX ^c	MEJORE ^f
RITUXIMAB ^d	WGET ^g
	Co - TRIMOXAZOLE ^h
	IMPROVE ⁱ
	REMAIN ^j

(a)Ciclofosfamida oral versus pulsos intravenosos (no publicado).

(b)Metotrexato versus Ciclofosfamida en GW sin afectación renal.

(c)Bolos de Metilprednisolona versus Plasmaféresis en el tratamiento de las situaciones graves (no publicado).

(d)Rituximab versus placebo en el tratamiento de las situaciones refractarias.

(e)Azatioprina versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.

(f)Micofenolato Mofetil versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.

(g)Etanercept versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.

(h)Co-trimoxazole versus placebo como tratamiento de mantenimiento.

(i)Micofenolato mofetil versus azatioprina como tratamiento de mantenimiento (no publicado).

(j)Azatioprina y prednisolona durante 2 años versus 4 años en pacientes con vasculitis renal (no publicado).

La prednisona se debe disminuir progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg hacia el mes 15, momento en el que puede disminuirse a 7,5 mg, durante tres meses más. Habitualmente se requerirá una dosis de mantenimiento entre 5 y 7,5 mg/día.

Como tratamiento de mantenimiento se dispone también de varias posibilidades:

1) Azatioprina (2 mg/kg/día durante 6 meses y, posteriormente, 1,5 mg/kg/día durante al menos 6 meses más).

2) Metotrexato.

3) Micofenolato Mofetilo.

4) Leflunomida.

La elevada tasa de complicaciones en relación con el uso de ciclofosfamida, ha favorecido la investigación de otros inmunosupresores como tratamiento de mantenimiento en la GW con afectación de órganos vitales (Estudio EUVAS CYCAZAREM)⁽³⁴⁾. Atendiendo a los resultados de dicho ensayo clínico, se recomienda la azatioprina como fármaco de primera elección, asociada a corticoi-

des^(30,34). Así pues, cuando la enfermedad esté en remisión, preferentemente dentro de los seis primeros meses, la ciclofosfamida se sustituirá por azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día, que se mantendrá hasta completar el año de tratamiento (contando desde que se inició el tratamiento con ciclofosfamida). A partir del año se baja la azatioprina a 1,5 mg/kg/día que se mantiene durante 6 meses más. Luego, se podrá disminuir la dosis o suspender dependiendo de la evolución de la enfermedad. Con esta pauta el Grupo EUVAS consiguió un 77% de remisiones a los tres meses y un 93% a los 6 meses en pacientes con GW y PM.

Con respecto a este tratamiento, se han observado mejores respuestas en los pacientes ANCA negativos, mientras que los C-ANCA/anti-PR 3 positivos tienen una mayor probabilidad de recaídas de la enfermedad.

Las otras opciones terapéuticas (leflunomida, metotrexato o micofenolato mofetil) se pueden utilizar en el caso de que existan contraindicaciones o intolerancia a la azatioprina, pero los datos actuales son muy escasos y, en general, las recidivas son muy frecuentes⁽³⁵⁻³⁹⁾.

Tratamiento de las situaciones muy graves (hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva)

Como tratamiento de inducción en ambos casos se recomienda las megadosis intravenosas de ciclofosfamida, asociadas con pulsos de metilprednisolona. Con este régimen terapéutico sólo se observa respuesta en un 50 % de los pacientes, por lo que se han investigado más opciones terapéuticas. Basándonos en análisis de estudios retrospectivos, el uso del recambio plasmático asociado al tratamiento inmunosupresor, podría aportar beneficios importantes en algunos pacientes. De hecho, es el mejor tratamiento complementario a la ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal o hemorragia pulmonar.⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾

Como tratamiento de mantenimiento, una vez superada la fase inicial, se utiliza la azatioprina con corticoides a las dosis habituales (Tabla 5). No obstante, este tratamiento tiene un nivel de evidencia científica bajo y un grado de recomendación D.⁽³⁰⁾

Tratamiento de la enfermedad refractaria

Se han investigado numerosas terapias en pacientes no respondedores al tratamiento estándar de corticoides y ciclofosfamida, o cuando ésta esté contraindicada. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, que analicen su eficacia (Tabla 6).

Con respecto a los fármacos anti Factor de necrosis tumoral alpha (anti-TNF α), los resultados revisados en la literatura aportan conclusiones contradictorias sobre sus beneficios.

Infliximab

Ha mostrado importante eficacia terapéutica en esta enfermedad⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾, en varios estudios abiertos que incluyen escasos pacientes. Por otra parte, existen casos de vasculitis asociadas a ANCA que aparecen como efectos secundarios en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con Infliximab⁽⁴⁸⁾. Serían necesarios estudios más amplios y bien diseñados para conocer el verdadero papel que representa este fármaco en el tratamiento de la GW.

Etanercept

No ha mostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en la GW, en un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, controlado con placebo a doble ciego, que incluyó 180 pacientes⁽⁴⁹⁾ y, además, podría inducir un alto riesgo de cáncer en estos sujetos⁽⁵⁰⁾, por lo que en principio no debería ser utilizado en el tratamiento de la GW. No existen datos publicados sobre Adalimumab en el tratamiento de la GW.

Rituximab

Ha mostrado notable eficacia en varias series que incluyen escasos pacientes⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. La dosis utilizada fue de 375 mg/m² semanal, durante 4 semanas consecutivas (también se asociaron dosis altas de corticoides e inmunosupresores). Existe en la actualidad un ensayo clínico para comparar rituximab versus ciclofosfamida, del que todavía no se han publicado los resultados (Tabla 5).

Inmunoglobulinas intravenosas

También han mostrado eficacia en pequeñas series de pacientes con GW refractaria al tratamiento habitual o en casos de embarazo⁽⁵⁵⁾.

En resumen, la indicación definida de las inmunoglobulinas intravenosas y de las terapias biológicas (Infliximab y Rituximab), así como las pautas terapéuticas, dosis más adecuadas y la duración del tratamiento aún se desconocen. Actualmente, deben reservarse para pacientes refractarios al tratamiento convencional, donde se han obtenido resultados prometedores. Faltan ensayos clínicos prospectivos amplios y bien diseñados que avalen su uso en casos refractarios o como fármacos de primera elección⁽⁵⁶⁾.

Tabla 6: **Tratamientos utilizados en pacientes refractarios al tratamiento habitual**

- Infliximab
- Rituximab
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Micofenolato Mofetil
- 15-Deoxipergualin
- Globulina antitimocito

TRATAMIENTO DE LA POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA

El tratamiento es similar al de la GW clásica agresiva. Consiste en la administración de ciclofosfamida 2 mg/kg/día, vía oral, asociada con corticoides a dosis altas. En situaciones graves algunos autores prefieren la pauta endovenosa de ciclofosfamida (0,7 gr/m²) junto con pulsos de corticoides. Cuando existe fallo renal o hemorragia pulmonar puede asociarse recambio plasmático. Un vez inducida la remisión, puede continuarse con corticoides y ciclofosfamida o bien sustituir ésta por azatioprina. Existen datos muy escasos sobre la utilización de terapias biológicas en la PM, pero en casos graves y refractarios podrían emplearse los mismos fármacos y pautas terapéuticas que en la GW.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duna, GF, Cotch, MF, Galperin, C, et al. Wegener's granulomatosis: Role of environmental exposures. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:669-74.
2. Stone, JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis Rheum 2003; 48:2299-309.
3. 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; 120(1): 12-7.
4. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, Schurgers M, Segaert M, D'Haese PC, De Broe ME. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 1162-5.
5. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J Intern Med. 1994; 236: 543-8.

6. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-98.
7. Duna, GF, Galperin, C, Hoffman, GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:949-86.
8. Murty GE : Wegener´s granulomatosis: Otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 385-93.
9. Cordier, JF, Valeyre, D, Guillevin, L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906-12.
10. Woodworth, TG, Abuelo, JG, Austin, HA III, Esparza, A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 181-91.
11. Reinhold-Keller, E, Beuge, N, Latza, U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021-32.
12. Fechner, FP, Faquin, WC, Pilch, BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112:1945-50.
13. Garovic, VD, Clarke, BL, Chilson, TS, Specks, U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1):E5.
14. Merkel, PA, Lo, GH, Holbrook, JT, et al. Brief communication: High incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener Granulomatosis: The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 620-26.
15. Kariv, R, Sidi, Y, Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 349-59.
16. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1521-37.
17. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al: Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer en patients with Wegener´s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 365-71.
18. Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK: Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 948-52.
19. Devany KO, Travis WD, Hoffman G, et al: Interpretation of head and neck biopsias in Wegener´s granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies en 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 555-64.
20. Hauer, HA, Bajema, IM, Van Houwelingen, HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61: 80-89.
21. Schnabel, A, Holl-Ulrich, K, Dalhoff, K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-43.
22. Daoud, MS, Gibson, LE, DeRemee, RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605-12.
23. Leavitt, RY, Fauci, AS, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
24. Jennette JCH, Falk RJ, Andrassy k, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
25. Hagen, EC, Daha, MR, Hermans, J, et al for the EC/BCR project for ANCA assay standardization. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
26. Levy, JB, Hammad, T, Coulthart, A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535.
27. Lane, SE, Watts, RA, Shepstone, L, Scott, DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98:97-111.
28. Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of European Community Systemic Vasculitis Clinical trials Study Group. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(8):737-747.
29. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch CoTrimazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*1996; 335:16.
30. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. A Systematic Review. *JAMA*, 2007; 298: 655-669.
31. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bulletin of NYU hospital for Joint Diseases* 2006; 64: 60-66.
32. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 2003; 114: 463-9.
33. Mukhytar C., Flossmanaa O., Hellmich B, et al. Outcomes from studies of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis: a systematic review by the EULAR Systemic Vasculitis Task Force. *Ann Rheum Dis. ARD online* 2 Oct 2007
34. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of mainte-

- nance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
35. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(2):278-83.
 36. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(12): 2725-32.
 37. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(3):315-20.
 38. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E; German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(7):1087-91.
 39. 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 methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2002; 47(3): 326-32.
 40. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GM antibodies. *Kidney Int*.1991; 40: 757-763.
 41. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher*. 2005; 20(4): 230-4.
 42. Iwatani H, Uzu T, Kakihara M, Nakayama Y, Kanasaki K, Yamato M, Hirai Y, Umimoto K, Yamauchi A. A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). *Clin Exp Nephrol*. 2004; 8(4): 369-74.
 43. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(6):1149-53.
 44. Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. *Ther Apher*. 1998; 2(4):268-72.
 45. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(10):1126-32.
 46. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(11):1303-7.
 47. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(3):717-21.
 48. Ashok D, Dubey S, Tomlison I. C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Clin Rheumatol*.2007 Aug 22.
 49. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(4):351-61.
 50. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, Specks U, Merkel PA, Spiera R, Davis JC, St Clair EW, McCune WJ, Ytterberg SR, Allen NB, Hoffman GS; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(5):1608-18.
 51. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005;257(6):540-8.
 52. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(2):180-7.
 53. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(11):1432-6.
 54. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(1 Suppl 44):S23-7.
 55. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93(7):433-9.
 56. Guillevin L, Pagnoux C. Treatment of ANCA-associated vascularitides. *Presse Med*, 2007; 36: 922-7.