

# Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener) y Poliangeítis Microscópica

P. Trénor Larraz<sup>(1)</sup>, A. Martínez Cristóbal<sup>(2)</sup>, J.A. Castellano Cuesta<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>(2)</sup>Sección de Reumatología. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

<sup>(3)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

## CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

### Granulomatosis con poliangeítis

En enero del 2011, el Panel de Expertos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la Sociedad Americana de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), recomendaron que la terminología de granulomatosis de Wegener cambiara a granulomatosis con poliangeítis (de Wegener), abreviado como GPA, dentro del plan gradual para cambiar los epónimos a una nomenclatura basada en la descripción o etiología de las enfermedades. La referencia que se hace a Wegener, entre paréntesis, se eliminará cuando la nueva nomenclatura esté ampliamente difundida<sup>(1)</sup>.

La GPA 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 afectados. En general, tiende a ser crónica y recidivante, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían entre la enfermedad granulomatosa restringida al tracto respiratorio (enfermedad localizada), hasta la enfermedad severa necrotizante con afección multisistémica y predilección por el pulmón y el riñón. 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<sup>(2-6)</sup>.

### 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 GPA, 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<sup>(2-6)</sup>.

Aunque se ha utilizado también el nombre de poliarteritis microscópica, este término no es adecuado ya que la enfermedad no sólo compromete las arterias, sino a todo tipo de vasos pequeños.

El ACR no clasifica individualmente la PM e incluye a estos pacientes en la GPA, púrpura de Schönlein-Henoch o en la angeítis por hipersensibilidad. Por tanto, los problemas nosológicos y clasificatorios de estas vasculitis aun no están definitivamente resueltos.

### Forma renal limitada de PM

En algunas ocasiones la PM se limita a los riñones debido posiblemente a la presencia de anticuerpos endoteliales órgano-específicos, aunque no han podido ser demostrados en todos los casos. Esta forma de afección es conocida también como glomerulonefritis pauci-inmune o glomerulonefritis idiopática crescética. Se asocia con la presencia de p-ANCA/anti-MPO (70%) y con menor frecuencia 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 caracte-

rísticas clínicas y terapéuticas. Se asocia con la presencia de p-ANCA/anti-MPO (65%) y con menor frecuencia con la de c-ANCA/anti-PR 3 (10%).

### EPIDEMIOLOGÍA

---

La incidencia anual de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, incluyendo la GPA, la PM y el SCS es de 16 a 20 casos por millón de habitantes. La incidencia de la GPA 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 GPA en diferentes estudios procedentes del norte de Europa es de aproximadamente 30-50 casos por millón de habitantes. Predominan en personas de raza caucásica y existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia (es más frecuente en los países del norte de Europa y en los estados del norte de USA)<sup>(7,8)</sup>. Tanto es así, que se ha sugerido una posible implicación de la luz ultravioleta en la protección para desarrollar la enfermedad, aunque no existen datos convincentes salvo los propiamente epidemiológicos-geográficos. Son ligeramente más frecuentes en hombres y con un pico máximo de incidencia en la franja de edad de 60 a 75 años. En ocasiones, se ha observado agrupación familiar de casos de GPA, pero siempre en familiares de primer grado, lo cual orienta más hacia un factor ambiental que genético. También se han descrito casos graves e incluso mortales durante la infancia.

### ETIOPATOGENIA

---

Se desconoce cuáles son los factores que inician la GPA y la PM. Se han implicado factores genéticos, infecciosos, ambientales, alteraciones de la mucosa nasal e inmunológicos en la etiopatogenia de estas enfermedades<sup>(9-14)</sup>.

Se acepta que la inmunidad humoral y celular participa en su patogenia, y que el daño tisular se produce como resultado de un proceso inflamatorio que se manifiesta por la formación de granulomas y la infiltración de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos en las paredes de los vasos sanguíneos, así como 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 específico que desempeñan en estas vasculitis. En principio se creyó que pudiera ser un epifenómeno secundario, pero en la mayoría

de los casos, y particularmente en aquellos con enfermedad generalizada, los ANCA están implicados en las lesiones tisulares, de tal forma que en la actualidad se les concede un papel patogénico este-lar. La expresión de proteinasa 3 de membrana (mPR3) sobre los neutrófilos se halla muy elevada en la GPA generalizada, pero no en las formas limitadas, demostrando su importancia desde el punto de vista patogénico. La transcripción de PR3 y los genes relacionados con la diferenciación mieloides pueden representar marcadores etiopatogénicos y de actividad de la enfermedad.

En los neutrófilos, la PR3 se localiza fundamentalmente en los gránulos azurófilos y en la membrana plasmática. Una proteína de membrana (glicosilfosfatidilinositol) podría actuar como receptor de PR3. La PR3 puede expresarse en la membrana plasmática celular en estadios muy precoces de la apoptosis de los neutrófilos, en ausencia de degranulación. En dichas condiciones, la PR3 se halla asociada con otras moléculas como fosfolípido-scramblase-1 y calreticulina. La expresión de PR3 en la membrana, inhibe la fagocitosis por parte de los macrófagos, lo cual retrasaría el aclaramiento de los neutrófilos, potenciando el proceso inflamatorio y la autoinmunidad.

Desde el punto de vista inmunológico, también se ha relacionado el incremento de células T reguladoras (Treg), así como defectos fenotípicos y funcionales de las mismas con la patogenia de la enfermedad. Se ha demostrado la activación continua de las células T CD8+CD57+ en las formas graves de GPA y PM. La formación de granulomas es un hallazgo histopatológico clave en la GPA y en el SCS. La inflamación granulomatosa se localiza en la vecindad de los vasos afectados y en zonas extravasculares distantes, pudiendo ocasionar destrucción tisular local. Una profunda alteración de la respuesta de las células T (Th1 y Th17), anomalías en la expresión de los receptores NK y una disfunción de los linfocitos T reguladores podrían facilitar y mantener la formación de granulomas y el proceso de autoinmunidad.

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, aunque casi todos los esfuerzos realizados para confirmar una

causa infecciosa han sido infructuosos. Existe evidencia de que determinados antígenos infecciosos pueden ser desencadenantes de autoinmunidad, como la presencia de PR3 o MPO en determinadas infecciones sistémicas, o que pacientes con infecciones como endocarditis, VHC o parvovirus B19 pueden desarrollar ANCA. Recientemente, se ha demostrado que los pacientes con GPA tienen asociación significativa con agentes infecciosos como el VHC, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr<sup>(9)</sup>. Además, se ha observado un elevado porcentaje de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, lo que parece predisponer a sufrir recidivas de la enfermedad<sup>(10)</sup> y una mayor actividad inflamatoria local. Junto al posible papel de estos microorganismos en el inicio y exacerbadura del proceso vasculítico, parece que algunos agentes infecciosos, además, podrían modular el fenotipo clínico de la enfermedad. Por otra parte, se han descrito alteraciones moleculares a nivel de la barrera mucosa nasal que expresan perfiles de transcripción diferentes a los sujetos sanos. Dichas alteraciones incluyen péptidos antimicrobianos, receptores de respuesta inmune innata y citocinas, las cuales parecen independientes de la colonización por *S. aureus*, y probablemente implican de un modo directo a la mucosa nasal en la etiopatogenia de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

También se ha establecido la hipótesis de que la exposición a agentes no infecciosos como el mercurio y el polvo de sílice<sup>(12)</sup> pudieran estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. 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 GPA. Se ha asociado el propiltiouracilo, la hidralazina, la sulfasalazina, y la cocaína como inductores de ANCA. Del mismo modo, se ha observado una mayor prevalencia de GPA 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 GPA, 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<sup>(13)</sup>. Por otra parte, la región HLA-DPB1/RING1/RXR8 se asocia fuertemente con GPA en los sujetos ANCA-positivos. Recientemente, investigadores de Alemania y Reino Unido han demostrado, en sus respectivas poblaciones de origen, una asociación significativa entre el polimorfismo de nucleótido simple CD226 (DNAM-1) Gly307Ser y la GPA, con una relación de RR entre 1,2 y 1,3. Investigadores chinos han puesto de manifiesto una

asociación del haplotipo HLA-DRB1\*1202 con la GPA PR3-ANCA-positiva. Así mismo, se ha demostrado asociación de la enfermedad con DR4 y el haplotipo ancestral A1B8DR3, en población holandesa. También se han asociado el HLA-DPB1\*0401 y el gen PTPN22 R620w con la GPA, y sólo el último a la PM. Todo ello demuestra claramente una predisposición genética para sufrir la enfermedad.

También se están llevando a cabo estudios que relacionan al complemento en la patogenia de estas vasculitis. Una de las características principales de las vasculitis asociadas a ANCA es la ausencia de depósitos de complejos inmunes y de consumo de complemento en las biopsias de los tejidos afectados. Sin embargo, en etapas tempranas de la enfermedad se ha observado que en modelos animales el sistema de complemento puede participar en la patogenia de la enfermedad<sup>(14)</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### I) Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)

##### A) Formas localizadas

En uno de cada 4 casos se produce una forma limitada de GW, con hallazgos aislados de afectación del tracto respiratorio superior y/o inferior (área ORL, vía aérea inferior y nódulos pulmonares) sin otras manifestaciones sistémicas ni síntomas constitucionales<sup>(15)</sup>. 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).

##### B) Forma generalizada

Es una vasculitis sistémica que afecta principalmente al tracto respiratorio alto y bajo, así como a los riñones, en forma de glomerulonefritis grave, pero puede afectar cualquier órgano o sistema<sup>(16,17)</sup>. 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, acompañando a la afección de los diferentes órganos.

##### *Vías respiratorias superiores*

Se ha hipotetizado que la GPA se inicia como una enfermedad localizada en el tracto respiratorio superior y que posteriormente se generaliza en forma de vasculitis de pequeños vasos. Los sínto-



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

mas, al inicio de la enfermedad, suelen corresponder a la afección de las vías respiratorias superiores en más del 90% de los casos y en el 99% de durante el curso de la enfermedad<sup>(18,19)</sup>. La rinosinusitis es la manifestación más típica, seguida de la secreción sanguinolenta o purulenta nasal, epistaxis y formación de costras, 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 por otomastoiditis. Se ha descrito otitis media uni o bilateral, perforación del tabique nasal con deformidad de la nariz en silla de montar y, estenosis subglótica, ésta última hasta en el 25% de los casos. Mucho más rara, pero también descrita, se halla la estenosis supraglótica, la perforación del paladar, lesiones destructivas de la línea media de la cara, que pueden sufrir sobreinfecciones graves, gingivitis y masas gingivales en frambuesa (el aspecto rojo, friable y granular de las encías es muy orientador para el diagnóstico), parotidomegalia bilateral, parotiditis necrotizante, agrandamiento de las glándulas submaxilares similar al que se observa en algunos casos de síndrome de Sjögren, parálisis facial, masas amigdalinas, disfunción olfatoria, condritis auricular e infarto lingual. Muchas de estas lesiones inflamatorias-vasculíticas se pueden sobreinfectar por diferentes microorganismos, en especial por *Staphylococcus aureus*, lo cual incrementa la actividad inflamatoria local de la enfermedad en dicha área y predispone a las recidivas de la enfermedad.

### *Tracto respiratorio inferior*

Es muy rara la presencia de síntomas pulmonares de forma aislada, en ausencia de afección del tracto respiratorio superior. El tracto respiratorio inferior 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<sup>(20)</sup>. La hemorragia alveolar difusa puede confirmarse con broncoscopia y su mortalidad se cifra en torno al 60%. 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 localizados o difusos, no fugaces ni migratorios) (figura 1) en más del 85% de los casos, aunque con frecuencia son lesiones asintomáticas. En general, la tomografía axial computerizada (TAC) de alta resolución (TACAR) puede ser útil en el diagnóstico de las manifestaciones pulmonares. Los nódulos y masas cavitadas de más de 3 cm de diámetro se consideran lesiones activas. La presencia de nódulos y/o granulomas en biopsias convencionales es de un 60%. Ocasionalmente, se ha descrito insuficiencia respiratoria aguda grave, fibrosis pulmonar, neumotórax espontáneo, hidroneumotórax, masas endobronquiales, parálisis unilateral del nervio frénico con elevación de un hemidiafragma, linfadenopatía mediastínica y hemorragia alveolar difusa, que en alguna ocasión, se ha asociado con tromboembolismo pulmonar, dificultando su tratamiento. La enfermedad activa se asocia a un aumento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar. También puede observarse aumento de linfocitos T CD4+ generalmente en asociación con infiltrados intersticiales. Las sobreinfecciones respiratorias por diferentes microorganismos son asimismo frecuentes, habiéndose descrito incluso la aspergilosis invasiva.

### *Alteraciones renales*

El riñón es otro de los órganos diana en la GPA y es la afección que marca la enfermedad generalizada<sup>(21,22)</sup>. La afección 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. Suele presentarse como fallo renal agudo con hematuria, con o sin cilindros hemáticos, y proteinuria. La función renal inicial puede predecir la supervivencia renal. Prácticamente la mayor parte de pacientes con glomerulonefritis son ANCA positivos. Suele detectarse una glomerulonefritis necrosante

focal y su evolución es variable, desde insidiosa hasta fulminante, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Más raramente se ha descrito nefritis intersticial aguda, ruptura renal espontánea o de aneurismas de las arterias renales y la existencia de masas renales vasculíticas bilaterales que mejoran con el tratamiento médico adecuado.

### *Alteraciones genitourinarias*

El tracto genitourinario puede afectarse en forma de orquitis, epididimitis, infarto testicular, prostatitis, estenosis ureteral o uretral, ulceración del pene, sobre todo a nivel del glande, hipogonadismo, afección vesical, del cérvix uterino o de la vagina. La aparición de nódulos, masas o ulceraciones vasculíticas puede asentar en la mama, cérvix uterino así como en otras áreas genitales. En algunos casos la biopsia testicular o de las lesiones genitales referidas ha permitido realizar el diagnóstico histopatológico de la enfermedad.

### *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 confundiendo 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 la extensión de la inflamación granulomatosa de los senos<sup>(23,24)</sup>. Puede observarse conjuntivitis, epífora, ulceración corneal, epiescleritis, escleritis uni o bilateral (a veces necrotizante), queratitis ulcerativa periférica grave, pseudochalacio, uveítis granulomatosa, neuropatía óptica isquémica o compresiva, perineuritis óptica, obstrucción del conducto nasolacrimal, proptosis, xantelasma amplio (signo "yellow lid"), destrucción de los párpados, diplopía, miositis del oblicuo superior o de otros músculos orbitarios, dacrioadenitis, fístulas, xantogranuloma del saco lagrimal, vasculitis retiniana, oclusión de la arteria y/o vena central de la retina y edema macular, que en ocasiones ha sido atribuido a toxicidad por Rituximab. Muchas de estas alteraciones pueden originar pérdida de visión uni o bilateral. La manifestación granulomatosa

más temida es la enfermedad localizada de la órbita en forma de masa orbitaria (pseudotumor orbitario o granuloma retrobulbar). Suele ser unilateral en más del 80% de los casos y puede provocar compresión del nervio óptico u otras complicaciones graves de carácter local. Las sobreinfecciones por diferentes microorganismos, la retinitis por citomegalovirus, así como la formación de abscesos por *Actinomyces* también han sido descritas, por lo cual debemos mantener un alto índice de sospecha que nos permita detectarlas y tratarlas de forma precoz. Existen formas de enfermedad localizada sólo en la órbita. La enfermedad tarsal-conjuntival es definida como la presencia de hiperemia conjuntival con formación de granulomas, áreas de necrosis locales, cambios fibrovasculares activos o cicatrización fibrovascular inactiva, generalmente afectando a la conjuntiva y párpado superior. Se da en el 16% de los pacientes con GPA y se asocia estrechamente con la presencia de estenosis subglótica, motivo por el cual todos los pacientes con esta manifestación ocular deben ser valorados por un otorrinolaringólogo.

### *Alteraciones del sistema nervioso*

La afectación del sistema nervioso periférico puede manifestarse por mononeuritis múltiple (15%), polineuritis simétrica, neuropatía sensitivo-motora distal o polirradiculitis. Las alteraciones del sistema nervioso central se presentan en el 20% de los casos. Las más características son la afección de los nervios craneales (a veces múltiples) por lesión ósea invasiva de la base del cráneo o por afección meníngea. Son también frecuentes la vasculitis cerebral isquémica y la paquimeningitis hipertrófica, que puede originar, además de la referida afectación de pares craneales, cuadros de cefalea intensa y depresión. Raramente, se han descrito casos con síntomas psiquiátricos agudos, hemorragia subaracnoidea recurrente, hemorragia intradural espinal, hemorragia intraparenquimatosa masiva, trombosis vertebrobasilar, estatus epiléptico tónico-clónico, masas de origen vasculítico, granulomas en el lóbulo occipital, oftalmoplejía externa, pérdida auditiva, lesiones desmielinizantes, extensión de lesiones de las vías respiratorias superiores al seno cavernoso, leucoencefalopatía posterior reversible (con la aparición de imágenes de TAC y RM características en los lóbulos parieto-occipitales que regresan con el tratamiento), linfoma cerebral y diabetes insípida<sup>(25)</sup> por lesión vasculítica de la hipófisis. Por último, han sido descri-



Figura 2. **Necrosis digital en la Granulomatosis con poliangeítis**

tos algunos casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC debidos a la inmunosupresión que sufren estos pacientes.

#### *Alteraciones cardíacas y vasculares*

Aparecen de forma subclínica en más del 40% de los casos, aunque la afectación cardíaca sintomática es más rara (6-20%). Son muy frecuentes en autopsias los signos de pericarditis y vasculitis coronaria, observándose hasta en un 50% de los casos. Desde el punto de vista clínico se puede manifestar en forma de pericarditis, derrame pericárdico, miocardiopatía, arteritis coronaria, infarto agudo de miocardio, ángor inestable, endocarditis no bacteriana embolígena, valvulitis con regurgitación mitral o aórtica, alteración del sistema de conducción, con bloqueos de alto grado, fibrilación auricular, aneurisma aórtico e incluso muerte súbita, descrita ésta, tanto en adultos como en las formas infantiles. Con menor frecuencia se han observado aneurismas de arterias periféricas, isquemia de miembros inferiores y superiores, síndrome del dedo azul, isquemia digital severa, fenómenos trombóticos sistémicos arteriales y venosos de naturaleza poco conocida, asociación ocasional con síndrome antifosfolípido, infarto esplénico y estenosis vasculítica de las arterias pulmonares; es decir, que excepcionalmente, puede darse la paradoja de verse afectados los grandes vasos. En cualquier caso, se aconseja realizar un estudio para descartar hipercoagulabilidad en todos los pacientes con GPA, sobre todo, al inicio de la enfermedad, cuando la actividad inflamatoria de la misma es mayor, y de este modo poder evitar una eventual complicación trombótica. Las alteraciones ecocardiográficas de mayor o menor entidad se observan en el 75% de los pacientes,

por lo cual debe realizarse una ecografía transtorácica de forma obligada en todos los casos.

#### *Alteraciones cutáneas*

La piel se afecta hasta en un 30% de los casos y puede hacerlo en forma de púrpura palpable y úlceras de extremidades inferiores, vesículas, pápulas, lesiones hemorrágicas, nódulos subcutáneos, livedo reticularis, necrosis digital (figura 2) y pioderma gangrenoso. En ocasiones se han descrito necrosis cutáneas masivas, de predominio en miembros inferiores, que remedan a las del síndrome antifosfolípido catastrófico. Desde el punto de vista histopatológico puede observarse vasculitis leucocitoclástica, acompañada a veces de granulomas inflamatorios necrotizantes.

#### *Alteraciones gastrointestinales*

De forma menos frecuente puede afectarse el tracto gastrointestinal; en muchas ocasiones se ha observado esofagitis erosiva, lesiones isquémicas, ulcerativas, sangrantes o perforativas de cualquier segmento del intestino delgado, grueso o de la mucosa anal. Más rara vez se ha descrito hemorragia masiva intraabdominal por afección vasculítica del epiplón, pancreatitis vasculítica necrotizante granulomatosa, colangitis esclerosante, granulomatosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal.

#### *Otras alteraciones*

Ha sido descrita una alta incidencia de trombosis venosa y de embolismo pulmonar<sup>(26)</sup>. Es poco frecuente la aparición, ya mencionada, de nódulos pseudotumorales extrapulmonares de origen vasculítico, descritos en la mama, cérvix uterino, riñón, tiroides y sistema nervioso central, como localizaciones más habituales<sup>(27)</sup>. Estas formas pseudotumorales también pueden aparecer en la arteritis de células gigantes y en otras vasculitis. Finalmente, algunos casos cursan al inicio como una fiebre de origen desconocido.

## **II) 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 GPA 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 policlonal 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 GPA.

#### **Anticuerpos anticitoplásmicos (ANCA)**

La presencia de ANCA en el contexto clínico apropiado ayuda al diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA. El estudio de los ANCA se realiza inicialmente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), con la que se pueden observar dos patrones diferentes: el citoplasmático (c-ANCA) y el perinuclear (p-ANCA); la IFI siempre debe ser complementada con el estudio de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)<sup>(28)</sup>.

Los antígenos más frecuentes contra los que van dirigidos los ANCA en la GPA son dos proteasas de los gránulos del citoplasma de los neutrófilos, la proteínasa 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 GPA 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 GPA es aproximadamente 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 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. Aproximadamente el 70% de los pacientes con glomerulonefritis son ANCA-positivos, y los negativos son los que presentan menos síntomas extrarrenales. Por tanto, la ausencia de ANCA no excluye el diagnóstico de GPA. 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, resulta controvertida la utilidad 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 a los requerimientos de un paciente concreto<sup>(29)</sup>.

Se han desarrollado otros potenciales biomarcadores inespecíficos que se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Entre ellos, las células endoteliales circulantes (como marcadores de daño endotelial), la angioprotegerina-2 circulante y ciertas micropartículas derivadas de las plaquetas. Se ha considerado que las células endoteliales circulantes podrían diferenciar entre las enfermedades granulomatosas con y sin vasculitis. Se han identificado otros marcadores útiles en la diferenciación de las vasculitis asociadas a ANCA o entre diferentes subgrupos de la enfermedad, como el HMGB1 (high-mobility group box-1 protein), una proteína nuclear no histona, que se halla aumentada en la GPA con vasculitis necrotizante e infiltrados granulomatosos.

### *TÉCNICAS DE IMAGEN Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS*

---

La radiografía de tórax puede poner de manifiesto la presencia de nódulos pulmonares, cavitados o

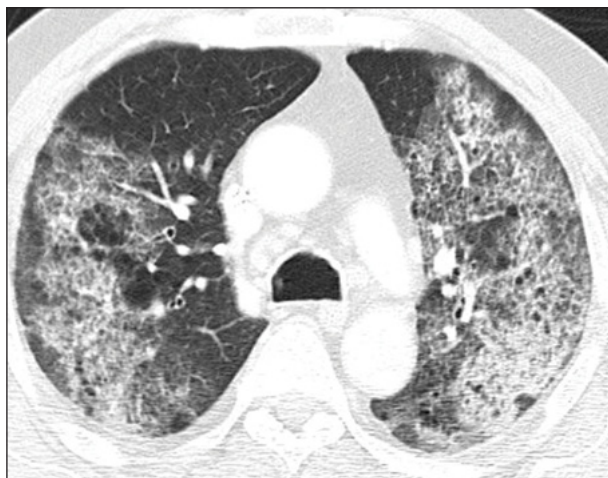


Figura 3. **TAC pulmonar de paciente con Granulomatosis con poliangeítis y Hemorragia Pulmonar**

no, infiltrados, hemorragia alveolar difusa, nódulos solitarios, condensación lobar, derrame pleural u otras alteraciones. La sensibilidad de la TAC<sup>(30)</sup> y de la 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, meníngeas, 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, meníngea, esplénica y nasal. Esta última localización es muy rara en la PM, lo cual puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### Granulomatosis con poliangeítis

El diagnóstico definitivo de la GPA debe confirmarse a través del estudio histopatológico de las muestras de biopsia obtenidas de los órganos afectados. La lesión anatomopatológica característica incluye 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 GPA, 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<sup>(31)</sup>. 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 diagnóstico de GPA o de PM; incluso existen rasgos histopatológicos que pueden diferenciar estas dos entidades<sup>(32)</sup>. La biopsia revela una glomerulonefritis necrotizante sin (o con escasos) depósitos inmunes en el estudio con inmunofluorescencia, aunque con microscopía electrónica pueden detectarse inmunocomplejos glomerulares en más del 54% de los pacientes. En las fases iniciales se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria. La lesión puede evolucionar hacia una glomerulonefritis proliferativa extracapilar. En pacientes con lesión renal irreversible, se encuentran frecuentemente semilunas epiteliales y lesiones escleróticas. La rebiopsia renal puede ayudar a diferenciar entre los pacientes con



Tabla 1: **Diagnóstico diferencial de la Granulomatosis con poliangeítis**

- Enfermedades inflamatorias con afección vascular sistémica.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Granulomatosis linfomatoide.
- Enfermedad de Churg-Strauss.
- Síndrome de Goodpasture.
- Otras vasculitis.
- Enfermedades infecciosas (micobacterias, hongos, actinomicosis, lúes).
- Enfermedades granulomatosas.
- Beriliosis.
- Neoplasias del tracto respiratorio superior o inferior.

escasa respuesta al tratamiento, aquellos que sufren lesiones crónicas irreversibles, de aquellos que presentan lesiones agudas que pueden beneficiarse de un tratamiento inmunosupresor más intenso.

Los pacientes con GPA presentan granulomas, a diferencia de los pacientes con PM, aunque es difícil encontrarlos en la biopsia renal. La arteritis también es un hallazgo ocasional. La afección glomerular suele acompañarse de infiltrados mononucleares túbulo-intersticiales.

El estudio histológico de la biopsia renal con microscopio electrónico contribuye a determinar el pronóstico renal. Se ha desarrollado una clasificación de las lesiones glomerulares renales en cuatro categorías que contribuyen a predecir el pronóstico: a) glomerulonefritis focal (>50% de los glomérulos son normales, sin vasculitis ni esclerosis) con una buena función renal, b) glomerulonefritis crescéntica (>50% de los glomérulos presentan semilunas), c) glomerulonefritis mixta (<50% de los glomérulos son normales, <50% presentan semilunas y <50% presentan esclerosis) y d) glomerulonefritis con esclerosis (>50% de los glomérulos presentan esclerosis); ésta es la que se asocia a peor función renal. La afección tubulointersticial no cambia el pronóstico.

### *Biopsia pulmonar*

En ausencia de afección renal, se debe intentar realizar el diagnóstico 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 GPA<sup>(33)</sup>. 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 GPA (tabla 1).

### *Biopsia cutánea*

La biopsia cutánea revela una vasculitis leucocitoclástica<sup>(34)</sup>, 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 GPA. 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.

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.
- Estudio específico para descartar hipercoagulabilidad.
- 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-PR3 (ELISA directo, de captura o de anclaje).
- Espustos (X 3): eosinófilos, cultivos, Aspergillus, Pneumocystis jiroveci.
- Parásitos en heces.
- Serología: hepatitis B y C, Aspergillus, Legionella, Mycoplasma pneumoniae y otras.
- Test de Helicobacter pylori.
- 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 Y LA DISPONIBILIDAD

- HMGB1 (high-mobility group box-1 protein).
- 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.

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.

- 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 o meníngea.
- 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 pruebas más elementales (EKG y ecocardiografía).
- Angiografía renal (algunos autores la recomiendan previamente a la biopsia renal, para excluir la posibilidad de microaneurismas).
- Interconsulta a los Servicios de Nefrología, Cardiología, Dermatología, Neurología o Cirugía cuando se consideren indicadas.

### DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

#### Granulomatosis con poliangeítis

El American College of Rheumatology (ACR) propuso unos criterios para facilitar la homogeneización de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de GPA y poder diferenciarlos de otros tipos de vascu-

Tabla 3: **Entidades que pueden mostrar 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, isoniácida.

litis<sup>(35)</sup>. 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 perivasculare.

La presencia de dos o más de estos criterios resulta en una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92%. Por tanto, se puede clasificar a un determinado paciente como GPA 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 GPA, 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 sobre nomenclatura de las vasculitis sistémicas (1.994) se definió a la GPA 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<sup>(6)</sup>.

En la actualidad se ha incorporado en la definición de la GPA su clasificación según los diversos estadios de la enfermedad: formas localizadas y con afección sistémica (precoz, generalizada, o severa).

### **Poliangeítis microscópica**

En el Consenso de Chapel Hill 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 e histológico, tras descartar diversas enfermedades que presentan manifestaciones clínicas e histopatológicas similares (tabla 1).

En la actualidad, se considera que el diagnóstico de GPA queda establecido cuando hay evidencia histopatológica de vasculitis necrotizante e inflamación granulomatosa, en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles. 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 GPA o PM, la presencia de c-ANCA/PR3 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, especialmente en personas jóvenes y en etapas fértiles de la vida. Sin embargo, en casos de riesgo vital, como en la insuficiencia 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 GPA 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 GPA 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%<sup>(36)</sup>.

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal, mucho más rara aún 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, tienen también ANCA positivos, aunque solamente una minoría presentan signos clínicos de vasculitis sistémica<sup>(37)</sup>.

También deben descartarse otras entidades que pueden imitar a la GPA (tabla 1) o presentar positividad de los 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 recaídas son frecuentes y la mortalidad debida directamente a la GPA, a los 8 años de evolución, es del 13%, 4 veces más alta de lo esperado. En otra serie de pacientes la supervivencia a los 5 años de la GPA fue del 75% y la de la PM del 50%<sup>(38)</sup>. 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 de la enfermedad son muy frecuentes, afectando a más del 80% de los pacientes. Puede apare-

cer 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.

### ÍNDICES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Se considera fundamental cuantificar la actividad de la enfermedad, el grado de daño acumulado y la respuesta clínica al tratamiento, ya que influyen en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. En las vasculitis es complejo determinar la actividad de la enfermedad debido a la heterogeneidad clínica y a su naturaleza multisistémica. No existen marcadores únicos clínicos, serológicos o radiológicos. El aumento de los títulos de ANCA debe utilizarse conjuntamente con otros parámetros ya que, en la actualidad, no se considera un método único fiable para predecir la recurrencia inmediata, debido a la discordancia existente entre los niveles de ANCA y la recidiva de la enfermedad.

Se han desarrollado diversos instrumentos clínicos para cuantificar la morbilidad, la actividad, el daño crónico irreversible de la enfermedad o el estado funcional del paciente.

La medida precoz de actividad de la enfermedad incluye el *Groningen Index for Wegener's Granulomatosis*. Sin embargo este índice requiere de biopsia, por lo que no es útil en la práctica diaria para el seguimiento de los pacientes. Se ha desarrollado el índice VAI (*Vasculitis Activity Index*), el índice DEI (*Disease Extent Index*) de extensión de la enfermedad, y el VDI (*Vasculitis Damage Index*) para determinar el daño orgánico atribuido a la vasculitis. El BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) es el índice más habitualmente utilizado y el recomendado por EULAR para evaluar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos. El BVAS comprende 59 signos o síntomas organizados en 9 apartados (manifestaciones sistémicas, cutáneas, abdominales, pulmonares, renales, neurológicas, cardiovasculares, en mucosas y ojos, área ORL) presentes en el momen-

to o durante las 4 semanas previas de la valoración del paciente. Cada uno de los sistemas tiene, por consenso, una importancia relativa entre el 0 y el 9, con una valoración final en un rango entre 0-63 con un máximo que se relaciona con la enfermedad más activa.

Diversos estudios han evaluado la influencia de la GPA sobre la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente HRQOL (*patient-reported health-related quality of life*). Existen actualmente cuestionarios genéricos como el SF-36 (*Outcomes Study Short-Form 36*), el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), y el HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) donde se relaciona el peor estatus de salud percibida por el paciente con diversos grados de actividad de la enfermedad. La GPA está asociada con una peor HRQOL incluso en las fases no aparentes de actividad de la enfermedad, y el grado de calidad de vida percibido por el paciente no se correlaciona bien con la extensión ni con la severidad del daño orgánico de la GPA. Una posible interpretación de este hecho serían posibles consecuencias de la enfermedad en el estilo de vida.

Se define la remisión de la enfermedad como la ausencia completa de actividad clínica, medida por el BVAS o por el BVAS específico para la Granulomatosis de Wegener, mientras se toma una dosis estable de prednisona  $\leq 7,5$  mg/día, durante un tiempo preestablecido.

Se considera respuesta de la enfermedad al tratamiento como una mejoría  $\geq 50\%$  en el BVAS y ausencia de nuevas manifestaciones. Como esta definición es arbitraria, se pueden dar diferentes definiciones según el tamaño de la respuesta (por ejemplo, 30% ó 70%).

Se entiende por recidiva la reaparición o el nuevo inicio de la enfermedad atribuible a vasculitis activa. Recidiva mayor es la que potencialmente compromete órganos o la vida. Recidiva menor es la que no compromete órganos ni la vida.

Se define la enfermedad como refractaria cuando se dan alguno de los siguientes supuestos: a) su actividad no cambia o empeora después de 4 semanas de tratamiento estándar o b) existe falta de respuesta  $\leq 50\%$  después de 6 semanas de tratamiento o c) la enfermedad es crónica o persistente, definida como la presencia de al menos un criterio mayor o tres menores en el BVAS, después de al menos 12 semanas de tratamiento.

Se define el estado de baja actividad de la enfermedad como la persistencia de síntomas menores (ejemplo, artralgia, mialgia) que responden a incrementos modestos de la dosis de corticoides.

### TRATAMIENTO

La GPA 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.

#### Granulomatosis con poliangeítis

La mayoría de los expertos recomiendan establecer las pautas de tratamiento según la extensión y severidad de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario distinguir las siguientes formas clínicas de presentación (Grupo EUVAS, European Vasculitis Study Group):

1. Enfermedad localizada.
2. Enfermedad sistémica precoz.
3. Enfermedad generalizada.
4. Enfermedad severa.
5. Enfermedad refractaria.

#### Tratamiento de la enfermedad localizada

Se trata de una forma clínica cuyas manifestaciones quedan generalmente restringidas a las vías aéreas superiores y/o inferiores, y no suponen compromiso orgánico vital (por ejemplo, enfermedad de localización nasal o sinusal, hipoacusia de conducción, lesiones cutáneas, artralgias o artritis, nódulos pulmonares o pequeños infiltrados que no comprometen la función pulmonar); no hay síntomas constitucionales, manifestaciones sistémicas de vasculitis, ni afectación renal. 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 mg/sulfametoxazol 800 mg)<sup>(39-42)</sup>, administrado 2 ó 3 veces al día, durante 24 meses, ha sido utilizado en monoterapia o asociado con corticoides, tanto en pauta de inducción a la remisión, como de mantenimiento (tras obtener la remisión con ciclofosfamida u otros inmunosupresores). Sin embargo, en la actualidad su uso es controvertido y suele recomendarse el tratamiento con metotrexato, tanto para la fase de inducción como de mantenimiento. Se reserva el cotrimoxazol para el mantenimiento de la remisión, sólo en los casos más leves de enfermedad localizada o para la prevención de infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, cuando se utiliza ciclofosfamida. Es importante tratar las infecciones nasales por *S. aureus* o por otros microorganismos. Los pacientes deben ser evaluados cada tres meses, para detectar posible progresión de la enfermedad, recaídas, efectos secundarios y/o presencia de sobreinfecciones locales. El metotrexato se asocia

con una mayor tasa de recidivas que la ciclofosfamida, por ello, ante evidencia de progresión de la enfermedad, destrucción local significativa o recidiva, se utilizará la ciclofosfamida.

### **Tratamiento de la GPA sistémica precoz**

Según la definición de los expertos del grupo EUVAS 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%). Puede afectar cualquier localización (excepto renal) y no debe existir daño crítico de órganos vitales (respiratorio, cardíaco, gastrointestinal, SNC, ocular).

En esta forma clínica generalmente es necesario utilizar inmunosupresores. Como tratamiento de inducción se puede emplear metotrexato, en los casos más leves, (20 a 25 mg/ una vez a la semana, vía oral, durante al menos dos años) o ciclofosfamida en pulsos intravenosos o por vía oral (2 mg/Kg/día, durante 3 a 6 meses o hasta conseguir la remisión), en los casos más graves; en ambos casos asociando corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, vía oral). Como terapia de mantenimiento generalmente se emplean corticoides en dosis bajas (5-10 mg/día) y metotrexato (15-25 mg/semana). La mejoría suele observarse a las 2-4 semanas y la remisión entre 8 y 12 semanas después de iniciar el tratamiento.

El estudio NORAM<sup>(43)</sup> es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, no ciego, de no inferioridad, multinacional, que investigó si el metotrexato podría sustituir a la ciclofosfamida (como tratamiento de inducción a la remisión y de mantenimiento) de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, en estadios precoces. Se reclutaron 100 pacientes (26 centros hospitalarios europeos) que sufrían vasculitis asociadas a ANCA de reciente diagnóstico, con niveles de creatinina séricos <150 micromoles/litro (<1,7 mg/dl) y sin manifestaciones orgánicas críticas (cilindros urinarios hemáticos, hemoptisis grave, infarto cerebral secundario a vasculitis, pseudotumor orbitario o neuropatía rápidamente progresiva). Se aleatorizaron a recibir ciclofosfamida (2 mg/kg/día, vía oral) o metotrexato (20-25 mg/semana), asociados ambos fármacos a prednisona. Todos los fármacos fueron disminuidos gradualmente y suspendidos a los 12 meses, continuando el seguimiento de los pacientes hasta los 18

meses. La medida de desenlace principal fue la tasa de remisiones a los 6 meses. Recibieron metotrexato 51 pacientes y ciclofosfamida 49. A los 6 meses, la tasa de remisiones del grupo tratado con metotrexato (89,8%) no fue inferior a la del grupo de ciclofosfamida (93,5%) ( $p=0,041$ ). En el grupo de metotrexato se tardó 2 meses más en conseguir la remisión en los pacientes con enfermedad más extensa o con afección pulmonar. Las recidivas a los 18 meses fueron 70% en el grupo de MTX y 47% en el de ciclofosfamida ( $P=0,0023$ ). Murieron dos pacientes en cada grupo. La leucopenia fue más frecuente con la ciclofosfamida y la elevación de transaminasas con el metotrexato. La conclusión del estudio fue que el metotrexato puede reemplazar a la ciclofosfamida para el tratamiento inicial de las vasculitis asociadas a ANCA en estadios precoces, sin afectación renal ni manifestaciones orgánicas críticas. El MTX fue menos eficaz para inducir la remisión en los pacientes con enfermedad extensa o con afectación pulmonar y se asoció con más recidivas después de abandonar el tratamiento. La alta proporción de recidivas en ambos grupos de tratamiento hace aconsejable continuar el tratamiento inmunosupresor durante más de 12 meses. Por tanto, el metotrexato, por su menor toxicidad, debería utilizarse en los casos más benignos y en pacientes en los que exista contraindicación o intolerancia a la ciclofosfamida. La ciclofosfamida se debe reservar para los casos más graves o los refractarios al metotrexato.

### **Tratamiento de la GPA generalizada**

Se entiende por enfermedad generalizada aquella en la que se da una afectación orgánica significativa, es decir afectación renal (creatinina < 5,7 mg/dl) con o sin afección de otros órganos vitales (respiratorio, cardíaco, gastrointestinal, SNC, ocular, neuropatía vasculítica), pero sin llegar a producir afectación crítica de los mismos y sin comprometer la supervivencia.

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). Esta pauta sigue siendo considerada como el "gold standard" del tratamiento, sin embargo, la ciclofosfamida intravenosa en pulsos, se emplea habitualmente por su menor toxicidad. Como tratamiento de mantenimiento se emplean dosis bajas de corticoides asociados con azatioprina. Como alternativa a la azatioprina podría emplearse metotrexato o micofenolato.

El estudio CYCLOPS<sup>(44)</sup> es un ensayo clínico aleatorizado y controlado, no ciego, en el que participa

ron 42 centros de 12 países europeos. Se incluyeron 149 pacientes con un diagnóstico reciente de vasculitis generalizada asociada a ANCA, con afectación renal, pero no amenazante para la vida de forma inmediata. Fueron tratados con prednisolona asociada con pulsos de ciclofosfamida, 15 mg/kg/cada 2 ó 3 semanas (76 pacientes) o ciclofosfamida oral, 2 mg/kg/día (73 pacientes). La medida de desenlace primaria fue el tiempo hasta la remisión y, las secundarias, el cambio en la función renal, los efectos adversos y la dosis acumulada de ciclofosfamida. Entre ambos grupos no hubo diferencias en cuanto al tiempo hasta la remisión o a la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión a los 9 meses (88,1% vs 87,7%). Las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con pulsos de ciclofosfamida (13 vs 6 pacientes), pero el estudio no tuvo poder para detectar una diferencia significativa (la duración del estudio fue limitada). La dosis acumulada fue mayor en el grupo tratado con ciclofosfamida oral (15,9 gr vs 8,2 gr;  $p < 0,001$ ). La incidencia de leucopenia fue menor en el grupo tratado con pulsos intravenosos (hazard ratio, 0,41). La conclusión del estudio fue que el régimen de tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa fue tan eficaz como el de ciclofosfamida oral para inducir la remisión de la enfermedad, permitiendo reducir la dosis acumulada del fármaco y causando menos casos de leucopenia.

Como tratamiento de inducción se dispone pues de dos posibilidades: ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses, asociada con corticoides en las dosis convencionales o ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg ó 0,6-0,7 g/m<sup>2</sup>; dosis máxima 1 gr/m<sup>2</sup>, administrada cada 2 semanas, las tres primeras perfusiones y, posteriormente, cada 3 semanas, hasta los 3-6 meses o hasta alcanzar la remisión), asociada también prednisona oral (1 mg/Kg/día)<sup>(42)</sup>. 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<sup>(45)</sup>.

En mayores de 65 años o en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de ciclofosfamida intravenosa debe disminuirse a 0,5 g/m<sup>2</sup>.

La prednisona se debe disminuir progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg a los 15 meses, 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, ya que cuando se suspende las recaídas son más frecuentes.

A pesar del tratamiento de inducción con ciclofosfamida, existe un riesgo de recaída del 15% a los 12 meses y del 38% a los 30 meses. Por lo tanto, se precisa un tratamiento de mantenimiento, para lo cual se dispone de varias posibilidades:

- 1) Azatioprina: 2 mg/kg/día.
- 2) Metotrexato: 15-25 mg/semana.
- 3) Micofenolato de mofetilo: 2 gr/día.
- 4) Leflunomida: 20-30 mg/día.

La elevada tasa de complicaciones en relación con el uso prolongado de ciclofosfamida, ha favorecido la investigación de otros inmunosupresores como tratamiento de mantenimiento en la GPA con afectación de órganos vitales. Atendiendo a los resultados del estudio CYCAZAREM<sup>(46)</sup>, con la pauta de inducción de ciclofosfamida oral se consiguió un 77% de remisiones a los tres meses y un 93% a los 6 meses en pacientes con GPA y PM generalizada con niveles séricos de creatinina inferiores a 5,7 mg/dl. Posteriormente, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina (2 mg/kg/día) no se produjeron más recaídas que en el grupo tratado con ciclofosfamida (1,5 mg/kg/día). Por tanto, se recomienda como primera elección la azatioprina asociada a corticoides como terapia de mantenimiento, ya que en general es menos tóxica que la ciclofosfamida. 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 reducirá la dosis de azatioprina a 1,5 mg/kg/día, que se mantendrá durante 6 meses más. Luego, se podrá disminuir o suspender la dosis dependiendo de la evolución. Con este régimen terapéutico se han observado mejores respuestas en los pacientes ANCA negativos, mientras que los c-ANCA/anti-PR3 positivos tienen una mayor probabilidad de recaídas de la enfermedad.

Las otras opciones terapéuticas (leflunomida, metotrexato o micofenolato de mofetilo) se pueden utilizar en el caso de que existan contraindicaciones o intolerancia a la azatioprina, pero los datos actuales son escasos y, en general, las recidivas son muy frecuentes<sup>(47-50)</sup>.

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico prospectivo, abierto, multicéntrico y aleatorizado (WEGENT trial) en pacientes con GPA o PM que se hallaban en remisión tras el tratamiento de inducción con ciclofosfamida intravenosa y prednisona. En él se comparó azatioprina (2 mg/kg/día) versus metotrexato (25 mg semanales), asociados con

prednisona, durante un año. Los dos inmunosupresores se comportaron de manera similar en cuanto a eficacia, efectos secundarios graves y recaídas de la enfermedad, de hecho, no se demostró un mejor perfil de toxicidad del metotrexato frente a la azatioprina<sup>(51)</sup>.

El estudio IMPROVE<sup>(52)</sup> es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, controlado, multinacional (42 centros de 11 países europeos) que comparó micofenolato de mofetilo (2.000 mg/día) versus azatioprina (2 mg/kg/día), asociados ambos con prednisona, en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con GPA o PM, que hubiesen alcanzado la remisión de la enfermedad con ciclofosfamida. Se incluyeron 156 pacientes, 76 tratados con micofenolato y 80 con azatioprina. El seguimiento medio fue de 39 meses (0,66-53 meses). Las recidivas fueron más comunes en el grupo tratado con micofenolato (42 de 76 pacientes) que en el tratado con azatioprina (30 de 80 pacientes) (HR, 1,69). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de azatioprina que en el de micofenolato (HR, 0,53) y la eficacia fue similar entre ambos grupos.

Aunque se desconoce cual es el tiempo óptimo de duración del tratamiento de mantenimiento, este debe durar al menos 18 a 24 meses, y en caso de GPA o de que los ANCA permanezcan positivos se valorará continuar el tratamiento hasta 5 años. La identificación de posibles variables clínicas y biológicas que detecten el riesgo aumentado de recaídas, permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

### Tratamiento de la enfermedad severa

Se entiende por enfermedad severa la que cursa con afección renal grave (creatinina >5,7 mg/dl), hemorragia pulmonar difusa o afectación crítica de órganos vitales (respiratorio, cardíaco, gastrointestinal, SNC, ocular), pudiendo comprometer la supervivencia a corto plazo.

Como tratamiento de inducción en ambos casos se recomiendan las megadosis intravenosas de ciclofosfamida ajustadas a la función renal, administradas durante 6 a 12 meses, asociadas con pulsos de metilprednisolona (1 gr/día, durante 3 a 5 días consecutivos). Con este régimen terapéutico sólo se observa respuesta en un 50 % de los pacientes, por lo que se han investigado otras opciones.

Basándonos en el análisis de estudios retrospectivos, el uso del recambio plasmático<sup>(53-56)</sup> (un mínimo de 7 recambios), asociados a la administración de inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 200 mg/kg, cada dos recambios plasmáticos (después del segundo, cuarto y sexto recambio) asociados 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. Como tratamiento de mantenimiento, una vez superada la fase inicial, se utiliza la azatioprina con corticoides a las dosis habituales.

### Tratamiento de la enfermedad refractaria

La enfermedad refractaria incluye los pacientes con enfermedad progresiva que no responde a corticoides y ciclofosfamida o bien los que presentan intolerancia, alergia o efectos secundarios con los inmunosupresores utilizados en las pautas de inducción o mantenimiento de la remisión (ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato). En estos casos pueden ser de utilidad los siguientes fármacos:

### Rituximab

Por su eficacia ampliamente demostrada es el tratamiento utilizado con mayor frecuencia en los casos refractarios a la ciclofosfamida.

El estudio RAVE<sup>(57)</sup> es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento y de no inferioridad, que comparó el rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, a la semana, durante 4 semanas consecutivas) versus ciclofosfamida (2 mg/kg/día, vía oral). Ambos fármacos se utilizaron como tratamiento inductor de la remisión, en 197 pacientes con GPA o PM grave. Los corticoides fueron disminuidos progresivamente hasta ser suspendidos. La medida de desenlace principal del estudio fue alcanzar la remisión de la enfermedad a los 6 meses sin usar prednisona. El 64% de los pacientes tratados con rituximab alcanzaron la remisión, frente al 53% de los tratados con ciclofosfamida, alcanzándose el criterio de no inferioridad (p=0,01). El rituximab resultó tan eficaz como la ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con afección renal grave o hemorragia pulmonar. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la aparición de efectos adversos.

El estudio RITUXVAS<sup>(58)</sup> incluyó 44 pacientes recién diagnosticados de vasculitis asociada a ANCA con afectación renal. Fueron aleatorizados en un ratio 3:1 a recibir rituximab en pauta estándar de linfoma durante 4 semanas, asociado con dos pulsos de ciclofosfamida (33 pacientes), versus ciclofosfamida intravenosa durante 3 a 6 meses, seguida de azatioprina (11 pacientes). Los objetivos primarios fueron investigar la proporción de remisiones sostenidas a los 12 meses y la incidencia de efectos adversos graves. El 76% de



los pacientes tratados con rituximab asociado con ciclofosfamida y el 82% de los tratados solo con ciclofosfamida alcanzaron una remisión sostenida a los 12 meses ( $p=0,68$ ). Ocurrieron efectos adversos graves en el 42% de los pacientes tratados con rituximab y en el 36% de los tratados con ciclofosfamida ( $p=0,77$ ). Fallecieron un 18% de pacientes en ambos grupos ( $p=1,00$ ). El incremento medio del filtrado glomerular a los 12 meses fue de 19 ml por minuto en el grupo de rituximab frente a 15 por minuto en el grupo de ciclofosfamida ( $p=0,14$ ). Este estudio, de diseño metodológico más controvertido que el anterior y con escaso número de pacientes, también viene a demostrar una eficacia y tolerabilidad similares entre rituximab y ciclofosfamida.

Un tercer estudio<sup>(59)</sup>, realizado en el Hospital Cochin (París) comparó la eficacia y tolerabilidad del rituximab frente a infliximab en el tratamiento de la GPA sistémica refractaria a corticoides e inmunosupresores, incluyendo ciclofosfamida oral. El objetivo primario fue obtener la remisión total o parcial a los 12 meses de tratamiento. Fueron aleatorizados 17 pacientes a recibir rituximab ( $n=8$ ) o infliximab ( $n=9$ ). A los 12 meses de tratamiento, en el grupo de rituximab hubo 4 remisiones completas, una remisión parcial, 2 fallos de tratamiento y una muerte. En el grupo de infliximab hubo 2 remisiones completas, una remisión parcial, 5 fallos del tratamiento y una muerte. Se realizó un análisis post-hoc después de 30,6 +/- 15,4 meses de seguimiento. De los 15 supervivientes, 3 tuvieron recidivas (2 con infliximab y 1 con rituximab). De los 5 pacientes que no respondieron al infliximab, 4 lo hicieron al rituximab. A largo plazo, respondieron al rituximab el 59% de los pacientes, 1 a infliximab, 2 a otros tratamientos y 2 murieron. A pesar de esas 2 muertes, la tolerabilidad de ambos fármacos fue considerada aceptable, dada la severidad de la GPA antes del inicio del tratamiento. Este estudio demuestra la utilidad de ambos fármacos en el tratamiento de la GPA refractaria, con una tendencia a la superioridad del rituximab, tanto para obtener la remisión como para mantenerla a largo plazo.

Además, el rituximab ha mostrado notable eficacia en más de un centenar de pacientes descritos como casos clínicos aislados o en pequeñas series<sup>(60-63)</sup>. De este modo, se han tratado con éxito casos de GPA generalizada refractaria a otros tratamientos, afección renal o pulmonar grave, hemorragia pulmonar, lesiones graves localizadas en cabeza, cuello, boca y órbita ocular, casos de escleritis

grave, queratitis ulcerativa periférica, paquimeningitis, hemorragia cerebral masiva, alteraciones cardíacas, formas clínicas limitadas refractarias e incluso algunos casos pediátricos.

### **Ciclofosfamida oral**

Si fracasa la pauta estándar de ciclofosfamida intravenosa en asociación con corticoides, cambiar a ciclofosfamida por vía oral puede ser un tratamiento de rescate eficaz en los pacientes con formas sistémicas graves de GPA o PM<sup>(64)</sup>. Sin embargo, es preciso un régimen de eficacia más rápida, como el rituximab, para los pacientes con afectación grave que pueda comprometer la vida en un corto periodo de tiempo.

### **Infliximab**

Ha mostrado eficacia terapéutica en más de un centenar de casos de GPA, generalmente, resistentes a otros tratamientos<sup>(65-68)</sup>. Se han publicado casos clínicos aislados, pequeñas series de pacientes, algunos estudios retrospectivos y al menos un estudio prospectivo. Se han observado remisiones clínicas completas o parciales y mejorías importantes de la afección sistémica, ocular y neurológica, fundamentalmente. La pérdida de eficacia, las recidivas y los efectos adversos de la medicación son frecuentes. Por otra parte, existen casos de vasculitis asociadas a ANCA que aparecen como efecto secundario en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab. Serían necesarios ensayos clínicos controlados, prospectivos y bien diseñados, incluyendo gran número de pacientes, para poder conocer el verdadero papel que representa este fármaco en el tratamiento de la GPA, pero con los datos actuales parece una opción a tener en cuenta en casos graves refractarios a la ciclofosfamida y rituximab o cuando estos estén contraindicados. También se han tratado de forma exitosa con infliximab algunos niños, por lo cual puede ser una opción de tratamiento en este grupo poblacional.

Etanercept no ha mostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en la GPA en un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, controlado con placebo, a doble ciego, que incluyó 180 pacientes<sup>(69)</sup> y, además, podría inducir un alto riesgo de cáncer en estos sujetos<sup>(70)</sup>, por lo que en principio no debería ser utilizado en el tratamiento de esta enfermedad.

### **Inmunoglobulinas intravenosas**

También han mostrado eficacia en pequeñas series de pacientes con GPA refractaria al tratamiento habitual, por lo que se recomiendan sobre todo en

Tabla 4: **Dosis y recomendaciones sobre los distintos inmunosupresores utilizados en la Granulomatosis con poliangeítis (basado en las recomendaciones EULAR)**

**I) Tratamiento de inducción a la remisión**

**Enfermedad sistémica temprana:** Metotrexato: 15 a 25 mg/semanales, asociando ácido fólico + glucocorticoides (grado B, nivel 1B).

**Enfermedad generalizada:** Ciclofosfamida oral (1,5 a 2 mg/kg/día) durante 3 a 6 meses, o Ciclofosfamida intravenosa (0,6-0,7 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 3 semanas) entre 6-9 pulsos (grado A, nivel 1A). El Rituximab como alternativa, aunque todavía no lo recomiendan las guías.

**Enfermedad grave:** añadir al tratamiento de la enfermedad generalizada la plasmaféresis.

**Tratamiento con glucocorticoides concomitantes**

- Prednisona oral: 1 mg/Kg/día (máximo 80 mg diarios) de prednisona o equivalente durante 4 a 6 semanas y posterior disminución paulatina.
- Bolos de metilprednisolona: 7 a 15 mg/kg, con un máximo de 500 -1000 mg/día, durante tres días consecutivos.

**Tratamientos complementarios a la ciclofosfamida**

Prevención de la infección por Pneumocystis jiroveci 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).

**II) Tratamiento de mantenimiento (al menos durante 18 meses)**

- Azatioprina (grado A, nivel 1B): 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.
- Metotrexato: 20-25 mg/semanales (grado A, nivel 1B).
- Leflunomida: 20-30 mg/día (grado B, nivel 1B).

**III) Enfermedad refractaria o tratamiento de las recaídas**

- Inmunoglobulinas IV: 2 g/kg distribuidas en 5 días.
- Rituximab IV: pauta estándar en dosis de linfoma.
- Infliximab: 3-5 mg/kg IV cada 1-2 meses.
- Micofenolato de mofetilo: 2 g/día, vía oral.
- 15-deoxipergualina: 0,5 mg/kg/día, subcutáneo (hasta 6 ciclos)
- Globulina antitímocito: 2,5 mg/kg/día, IV, durante 10 días (control recuento leucocitos).

**Recomendaciones generales**

- Prevención de candidiasis orofaríngea. Profilaxis antifúngica.
- Detección y tratamiento de la tuberculosis latente.
- Vacunas contra la gripe, neumococo y hepatitis B.
- Calcio, vitamina D y bifosfonatos cuando estén indicados.
- Control de hemograma, función renal y hepática.
- Tratamiento de portadores nasales de Staphylococcus aureus con mupirocina nasal.
- Estrategias establecidas de detección precoz del cáncer.
- Investigar y prevenir el riesgo cardiovascular.

pacientes con infecciones concomitantes o en casos de embarazo<sup>(71)</sup>.

**Micofenolato de mofetilo**

En la actualidad, el grupo EUVAS, está investigando el micofenolato de mofetilo como terapia de induc-

ción frente a los pulsos intravenosos de ciclofosfamida (estudio MYCYC: randomized clinical trial of micophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis), pero aun no se han publicado los resultados del mismo.

### Globulina antitimocítica

La globulina antitimocito ha sido poco estudiada en el tratamiento de las vasculitis. Schmitt et al. publicaron en el año 2004 una serie de 15 pacientes<sup>(72)</sup> con GPA refractaria (7 pacientes) o intolerantes a la ciclofosfamida (8 pacientes), que fueron tratados con gammaglobulina antitimocítica (protocolo SOLUTION. EUVAS). Tuvieron una remisión parcial el 60% de los pacientes y remisión completa el 26%, durante el seguimiento de 21 meses (rango 6-68). Hubo recidivas en 7 casos después de una media de seguimiento de 8 meses (rango 2-24). Seis pacientes estuvieron libres de recidiva durante 22 meses (rango 7-64). Dos pacientes murieron, 1 y 3 días tras la primera dosis del fármaco, uno de hemorragia pulmonar y el otro de una infección. Aunque en todos los casos se requirió el empleo de inmunosupresores, a 12 de ellos se le pudo administrar un régimen menos intenso. Ocurrieron infecciones en 5 pacientes y enfermedad del suero en 2. Es necesaria la realización de ensayos clínicos más amplios para poder recomendar su uso en las vasculitis refractarias.

### Otros fármacos

Alemtuzumab y 15-Deoxypergualina han sido empleados en escasos pacientes con GPA refractaria, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto.

### Plasmaféresis

Actualmente, también se está llevando a cabo un ensayo clínico (PEXIVAS trial) para investigar la eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA que cursan con insuficiencia renal (filtrado glomerular <50 ml/minuto) o hemorragia pulmonar. Se inició en 2010, se esperan recoger 500 pacientes, en 100 centros de todo el mundo. Por tanto, tardará varios años en poder arrojar resultados. En la tabla 4 se resumen las dosis y recomendaciones principales sobre los distintos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la GPA, basado en las recomendaciones EULAR<sup>(73)</sup>.

### TRATAMIENTO DE LA POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA

El tratamiento es similar al de la GPA clásica agresiva. Consiste en la administración de ciclofosfamida por vía oral (2 mg/kg/día, vía oral) o en pulsos intravenosos (0,7 gr/m<sup>2</sup>) asociada con corticoides a

dosis altas. En situaciones graves algunos autores prefieren la pauta endovenosa de ciclofosfamida (0,7 gr/m<sup>2</sup>) junto con pulsos de corticoides (1 gr/día, tres días consecutivos). Cuando existe fallo renal o hemorragia pulmonar también puede asociarse recambio plasmático.

Una 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 GPA.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863.
2. Vasculitis Sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica. *Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR. Capítulo 14* (pag 263-76). Primera edición.
3. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007; 56: 87-96.
4. Holle JU, Wiczorek S, Gross W. The future of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 609-621.
5. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135-6.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
7. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, et al. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1412-26.
8. González-Gay MA, García-Porrúa C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in the northwest Spain: implications of the Chapel Hill Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-93.
9. Lidar M, Lipschitz N, Langevitz P, et al. Infectious serologies and autoantibodies in Wegener's granulomatosis and other vasculitides: novel associations disclosed using the Rad BioPlex 2200. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 649-57.

10. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(1 Suppl 57): 51-5.
11. Hui Y, Wohlers J, Podschun R, Hedderich J, Lamprecht P, Ambrosch P, Laudien M. Antimicrobial peptides in nasal secretion and mucosa with respect to *S. aureus* colonisation in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(1 Suppl 64): S49-56.
12. Chen M, Kallenberg CG. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: A293-8.
13. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3760-7.
14. Flores-Suárez LF. El sistema del complemento en la patogenia de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Reumatol Clin* 2011; 7(S3): S18-S21.
15. 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.
16. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-98.
17. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 507-526.
18. Murty GE: Wegener's granulomatosis: Otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 385-93.
19. Beltrán Rodríguez Cabo OE, Tona Acedo G. Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primarias. *Reumatol Clin* 2011;7(S3):S7-S11.
20. 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.
21. 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.
22. Renaudineau Y, Le Meur Y. Renal involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 35: 22-9.
23. Fechner, FP, Faquin, WC, Pilch, BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112:1945-50.
24. Barbosa-Cobos RE, Recillas-Gisbert C, Arellanes-García L. Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas. *Reumatol Clin* 2011; 7(S3): S12-S17.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1521-37.
29. 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.
30. Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK: Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 948-52.
31. Devany KO, Travis WD, Hoffman G, et al: Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies en 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 555-64.
32. 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.
33. Schnabel, A, Holl-Ulrich, K, Dalhoff, K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-43.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Lane, SE, Watts, RA, Shepstone, L, Scott, DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98:97-111.

39. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM*. 1996; 89: 15-23.
40. 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.
41. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009; 14 Suppl 4: 265-7.
42. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. A Systematic Review. *JAMA*, 2007; 298: 655-669.
43. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2461-9.
44. De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 670-80.
45. Mukhytar C., Flossman 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* 2008; 67: 1004-10.
46. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
47. 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.
48. 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.
49. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 315-20.
50. 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: 1087-91.
51. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2790-803.
52. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304: 2381-8.
53. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2180-8.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363: 221-32.
58. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-20.
59. De Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilica J, Détrée F, Gayraud M, Khellaf M, Penalba C, Legallier B, Mouthon L, Guillevin L. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(1 Suppl 64): S63-71.
60. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005;257(6):540-8.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Rivière S, Aussant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 2125-30.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquières G, Hayem G, Job-Deslandre C, Liferman F, Pourrat J, Guillevin L. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1343-6.
69. 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.
70. 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.
71. 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: 433-9.
72. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 1440-8.
73. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 310-7.