

REVISIÓN CIENTÍFICA

Granulomatosis con poliangeitis: un enfoque histopatológico. Revisión narrativa

Martín J^{1,2,3}, Medina A^{1,4}.

RESUMEN

La granulomatosis con poliangeitis (GPA) es una patología poco común caracterizada por la vasculitis de pequeños y medianos vasos con compromiso sistémico. Los hallazgos histopatológicos cardinales de la enfermedad son los granulomas pauci-inmunitarios necrotizantes y la inflamación de la pared vascular, que suelen observarse sobre todo en riñón y tracto respiratorio superior e inferior. No obstante, los síntomas iniciales suelen comprometer la esfera otorrinolaringológica. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) presentes en el 90% de los pacientes juegan un rol decisivo en la disregulación de la respuesta inmunológica y son un marcador serológico que se correlaciona con la fase activa de la enfermedad. Avances en el tratamiento y la asociación de glucocorticoides e inmunosupresores como el rituximab (RTX), han aumentado la tasa de supervivencia a largo plazo hasta en un 90%. Tras recopilar información de artículos, libros y casos clínicos documentados durante los últimos años, se realiza una revisión narrativa que detalla los hallazgos anatomopatológicos de mayor utilidad a la hora de establecer un plan de trabajo óptimo que permita mejorar el pronóstico de estos pacientes y descartar condiciones sistémicas similares. En conclusión, el abordaje temprano es clave y el estudio histopatológico supone una herramienta diagnóstica fundamental.

Palabras clave: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; granulomatosis con poliangeitis; granulomatosis de Wegener; patología; vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos.



1. Estudiante de pregrado, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
2. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina "José María Vargas".
3. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina "José María Vargas".
4. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina "José María Vargas".

Calle El Centro, Santa Sofía, El Cafetal. Caracas, Venezuela.
CP: 1061
E-mail:
aixamedgam27@gmail.com

Recibido: 14 de octubre 2020.
Aceptado: 15 de febrero 2021.
Publicado: 31 de marzo 2021.

Para citar este artículo/For reference this article:
Martín J, Medina A. Granulomatosis con poliangeitis: un enfoque histopatológico. Revisión narrativa. Acta Cient Estud. 2021;14(1):19-31. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-1-a2/

REVISIÓN CIENTÍFICA

Granulomatosis with polyangiitis: an histopathological approach. Narrative review.

Martín J^{1,2,3}, Medina A^{1,4}.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare disease characterized by vasculitis of small and medium vessels with systemic involvement. The cardinal histopathological findings of the disease are necrotizing pauci-immune granulomas and inflammation of the vessel wall, findings that are usually observed in the kidney and upper and lower respiratory tract. However, the initial symptoms generally involve the otorhinolaryngological sphere. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), present in 90% of patients, play a decisive role in the dysregulation of the immune response and are a serological marker that correlate with the active phase of the disease. Advances in the treatment and association of glucocorticoids and immunosuppressants such as rituximab (RTX), have increased the long-term survival rate by up to 90%. After gathering information from articles, books, and clinical cases documented over the last few years, a narrative review is carried out detailing the most helpful pathological findings in order to establish an optimal work plan that improves the prognosis of these patients, and to rule out similar systemic conditions. In conclusion, the early approach is key and the histopathological study is a fundamental diagnostic tool.

Keywords: *Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; pathology; Wegener granulomatosis.*



1. Estudiante de pregrado, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
2. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina "José María Vargas".
3. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina "José María Vargas".
4. Preparador *Ad Honorem* de la Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina "José María Vargas".

Calle El Centro, Santa Sofía, El Cafetal. Caracas, Venezuela.
CP: 1061
E-mail:
aixamedgam27@gmail.com

Recibido: 14 de octubre 2020.
Aceptado: 15 de febrero 2021.
Publicado: 31 de marzo 2021.

Para citar este artículo/For reference this article:
Martín J, Medina A. Granulomatosis con poliangiitis: un enfoque histopatológico. Revisión narrativa. Acta Cient Estud. 2021;14(1):19-31. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-1-a2/

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeitis (GPA) es una enfermedad sistémica poco común que consiste en la vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos, acompañada de granulomatosis perivascular y extravascular. Forma parte del amplio espectro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), junto con la poliangeitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA), también conocida como síndrome de Churg Strauss. Clínicamente se presenta como un síndrome neumo-renal que podría acompañarse de manifestaciones otorrinolaringológicas [1,2].

El primer paciente con esta condición fue descrito por Peter McBride en 1897. En 1931, un caso de GPA fue reportado como una variante de poliarteritis nodosa por Heinz Klinger. Posteriormente, el patólogo alemán Friedrich Wegener la describe como un síndrome en dos artículos publicados en 1936 y 1939 [3,4].

Tras publicar una revisión de 22 casos de esta enfermedad en 1954, Godman y Churg introducen por primera vez el término de “granulomatosis de Wegener”. En esta publicación, se describió la tríada de características patológicas de la enfermedad que contempla angitis necrotizante sistémica, inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio y glomerulonefritis necrotizante. En el año 2000, después de que salieran a la luz los posibles lazos nazis de Wegener, la enfermedad fue rebautizada bajo el nombre con el que se conoce actualmente [4,5,6,7].

Actualizaciones en el abordaje terapéutico han aumentado el tiempo de supervivencia de estos pacientes hasta en un 75–90% de los casos. Aun así, la GPA continúa

siendo una entidad clínica atípica, con manifestaciones sistémicas y hallazgos poco específicos que dificultan su detección [1,5].

El estudio histopatológico resulta sustancial en el diagnóstico de GPA y en su diferenciación ante enfermedades con presentaciones similares, por ello, resulta necesario realizar una revisión de la literatura que profundice y detalle los hallazgos anatomopatológicos más recientes y de mayor utilidad a la hora de establecer un diagnóstico oportuno que permita el temprano y correcto abordaje de esta enfermedad tan poco conocida [8].

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión narrativa, se dispuso de seis semanas en las que se consultaron las plataformas académicas de PubMed, Lilacs, SciELO, UpToDate y Google Scholar, utilizando combinaciones de términos de entrada previamente consultados en las páginas del DeCS y el MeSH como: granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos y patología, así como sus equivalentes en inglés.

Tras la búsqueda, se encontró artículos científicos originales, revisiones y casos clínicos documentados, que incluyen los primeros reportes de casos de GPA realizados en 1954, así como artículos más recientes que van desde el 2008 hasta el 2020, en inglés y español. A su vez, se tomó información teórica relevante de libros de anatomía patológica ampliamente utilizados a nivel mundial.

Se revisó un total de 48 publicaciones, de las cuales se seleccionaron y analizaron aquellas que brindan información detallada

sobre la definición de la enfermedad, principales manifestaciones clínicas, diagnóstico y abordaje terapéutico, con particular énfasis en los hallazgos histopatológicos característicos.

Se excluyeron publicaciones enfocadas de manera exclusiva en determinadas manifestaciones o poco alineadas con el objetivo principal de esta revisión, así como artículos desactualizados o de fuentes cuestionables (figura 1).

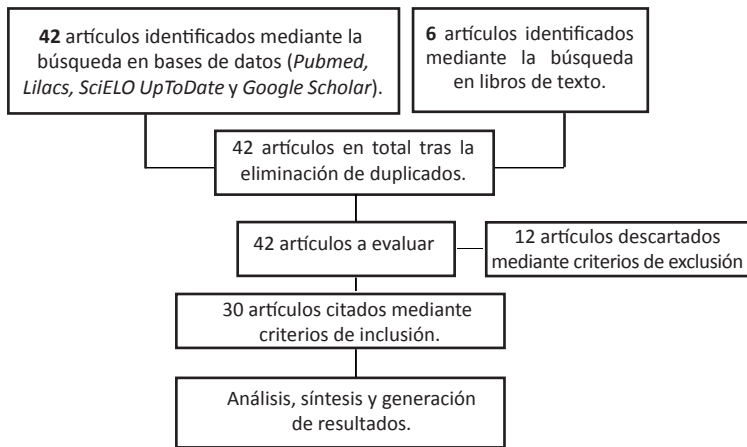


Figura 1. Diagrama del flujo del proceso de revisión.
Fuente: elaboración propia

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

La GPA es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, caracterizada por la tríada descrita por Godman y Churg en 1954 que incluye inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio, vasculitis necrotizante de medianos y pequeños vasos, y afectación renal; manifestándose comúnmente como glomerulonefritis focal necrotizante [4,10].

La afectación de otros órganos es menos común e incluye piel, tejido musculoesquelético, sistema nervioso central, región ocular, oído y corazón. Se caracteriza además por la presencia de anticuerpos ANCA dirigidos hacia la proteinasa 3 (PR3) presente en los gránulos de los neutrófilos, lo que conlleva

a un estado inflamatorio sostenido [11].

EPIDEMIOLOGÍA

Para el año 2018, la incidencia de GPA era aproximadamente de 2,4 a 11,3 casos por millón de habitantes, sin predilección de género. La edad de inicio de los síntomas es generalmente entre los 41 y 68 años, existiendo una prevalencia significativa en caucásicos, especialmente provenientes del Norte de Europa, comparado con poblaciones asiáticas y africanas. Estas diferencias pueden ser atribuidas a factores geográficos, ambientales y genéticos. Aunque su presentación en la infancia es rara, un estudio de 66 individuos menores de 18 años con diagnóstico de GPA estimó como edad media de presentación los 11,5 años, con una mortalidad del 6% y una probabilidad del 34% de desarrollar enfermedad renal terminal [12,13].

ETIOLOGÍA

Pese a que la causa exacta de la GPA aún no se ha identificado, se estima que es multifactorial, incluyendo factores infecciosos, genéticos y ambientales. La presencia de agentes infecciosos, como la portación nasal de *Staphylococcus aureus*, puede jugar un papel desencadenante en la enfermedad a través de mecanismos de mimetismo molecular [14,15].

En el 2014 se realizaron estudios en los que se evidencia el papel de factores genéticos en la aparición de la enfermedad, demostrando la asociación del genoma en 1.683 casos con diagnóstico de GPA y en 489 con diagnóstico de poliangeitis microscópica. Como resultado, los casos de vasculitis con ANCA anti-PR3 se vincularon con genes HLA-DP y los que codifican la antitripsina $\alpha 1$ (SERPINA1) y

la proteinasa 3 (PRTN3). La exposición al polvo o a la sílice es un factor predisponente únicamente en 10% de los casos [14,16].

FISIOPATOLOGÍA

Las dos dianas principales de los anticuerpos ANCA presentes en los pacientes con GPA son PR3 y mieloperoxidasa (MPO), ambas presentes en gránulos azurófilos de los neutrófilos. Sin embargo, PR3 es expresado en la superficie celular mientras que MPO no. Además, las propiedades funcionales de ambas proteínas difieren, sugiriendo efectos fisiopatológicos diferentes. Los neutrófilos reclutados hacia el foco inflamatorio en estos pacientes se activan tras la liberación descontrolada de mediadores que causan hemorragia, daño tisular particularmente en pequeños vasos, y la liberación de proteínas del plasma que pasan al tejido extravascular [17].

En GPA, los neutrófilos juegan un papel dual: contribuyen activamente con el daño vascular endotelial y son diana del proceso autoinmune generado por el aclaramiento de neutrófilos apoptóticos que promueve la activación de linfocitos T reguladores y la producción de citoquinas anti-inflamatorias. Al mismo tiempo, los macrófagos que fagocitan neutrófilos PR3 positivos, liberan mediadores que producen disregulación de la respuesta inmunológica, estimulando la elaboración de citoquinas proinflamatorias por células dendríticas plasmocitoides y dirigiendo la respuesta hacia un perfil de tipo Th2. Esta desestabilización de la respuesta inmunológica se ha demostrado en modelos experimentales tras la inyección de cuerpos apoptóticos PR3 positivos (Figura 2) [17, 18].

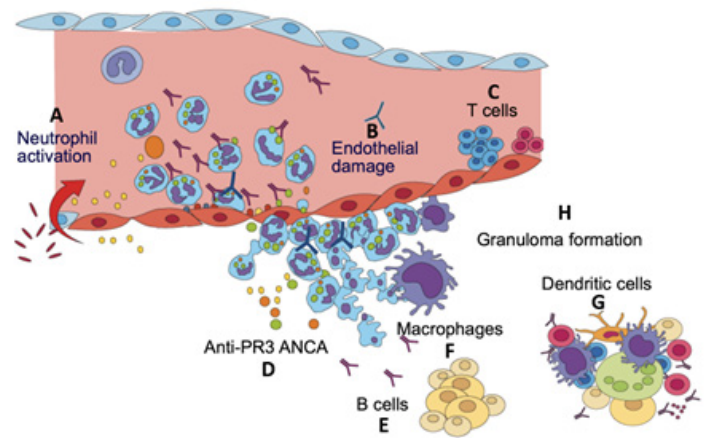


Figura 2. Fisiopatología de GPA.

A: Activación de neutrófilos. B: Daño endotelial. C: Células T. D: Anticuerpos ANCA anti-PR3. E: Células B. F: Macrófagos. G: Células dendríticas. H: Formación del granuloma.

Fuente: Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease?. *Joint Bone Spine*. [Internet]. 2018 Mar [citado 2020 Sep 27];85(2):185-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495524/>.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GPA se presenta clásicamente con síntomas de tracto respiratorio superior e inferior y afectación de la esfera renal. Es importante acotar que cuando la enfermedad esté en fase activa, los pacientes tienden a presentar síntomas generalizados, como malestar general, fatiga, artritis migratoria, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna, que pueden permanecer durante semanas o meses sin evidencia de afectación de los órganos diana. En algunos casos, síntomas aislados como enfermedad ocular, úlceras orales o destrucción cartilaginosa del tabique nasal pueden ser la única manifestación de la enfermedad, dificultando el diagnóstico de la misma (Figura 3) [3,8,12].

Las recaídas son frecuentes, y generalmente se presentan con manifestaciones clínicas diferentes a las observadas en la enfermedad inicial; el 25% de los pacientes recae antes de los 2 años de diagnóstico, y más del 50% dentro de los 5 años posteriores [14].



Figura 3. Manifestaciones clínicas de GPA.

Fuente: Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med. [Internet]. 2018 Sep [citado 2020 Sep 29];130(7):581-596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071173/>.*

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

El diagnóstico definitivo de GPA debe confirmarse a través del estudio histopatológico de lesiones obtenidas de los órganos afectados, en donde el hallazgo anatomopatológico característico son los granulomas necrotizantes pauci-inmunitarios evidenciados en vasos de mediano a pequeño calibre [1].

La lesión renal típica es la glomerulonefritis necrotizante segmentaria en “media luna”, con ruptura de la membrana basal glomerular y necrosis fibrinoide con cariorrexis variable. La extravasación de fibrina hacia el espacio de Bowman producto de esta ruptura se asocia a proliferación extracapilar. La trombosis glomerular con o sin necrosis se observa en aproximadamente un 60% de los casos, y el infiltrado inflamatorio intersticial suele ser evidente. Otro hallazgo particular en enfermedad avanzada es la hiperplasia mesangial focal o difusa. La glomerulonefritis

granulomatosa es rara y suele observarse sólo en un 6% a 15% de las biopsias renales de pacientes con GPA. Como regla, son ausentes los inmunocomplejos en microscopía electrónica, sin embargo, se han reportado casos de depósitos densos en distintas porciones del glomérulo (Figura 4) [1,10,19,20].

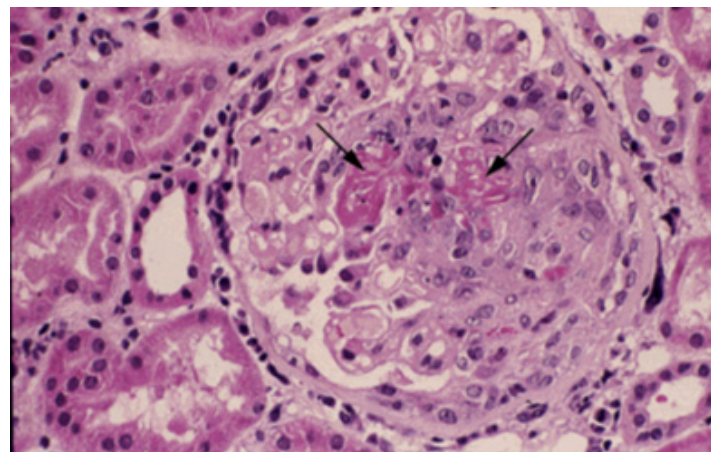


Figura 4. Glomerulonefritis necrotizante:

Necrosis fibrinoide segmentaria con detrito nuclear y disrupción de la membrana basal glomerular.

Fuente: Rennke H. Necrotizing glomerulonephritis. *UpToDate. [Internet] 2011 [citado 2020 Oct 3]. Waltham. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/image?rank=38-40&source=graphics_search&imageKey=NEPH%2F53506&search=granulomatosis%20with%20polyangiitis&sp=4.*

Pacientes con afectación pulmonar en ausencia de daño renal, no cumplen la triada clásica y se conocen como GPA limited, por lo que el diagnóstico debe realizarse mediante biopsia pulmonar de las lesiones identificadas en las pruebas de imagen. La ausencia de vasculitis granulomatosa en las biopsias transbronquiales no suele considerarse como evidencia suficiente para descartar GPA y solo el 10% de ellas permiten recoger una muestra suficiente de tejido pulmonar. La presencia de histiocitos en empalizada que rodean un espacio de necrosis central es un hallazgo común. Este proceso del parénquima pulmonar, que tiende a ser de tipo coagulativo o licuefactivo, cursa con un infiltrado profuso de eosinófilos y células gigantes multinucleadas. La inflamación caracterizada por la presencia de neutrófilos, células plasmáticas, eosinófilos y escasos linfocitos circundando las paredes vasculares tanto venosas como arteriales es notoria. Ocasionalmente se pueden observar focos de necrosis extravascular asociados a la presencia de colágeno granular y cúmulos de neutrófilos formando microabscesos (Figura 5) [10,21].

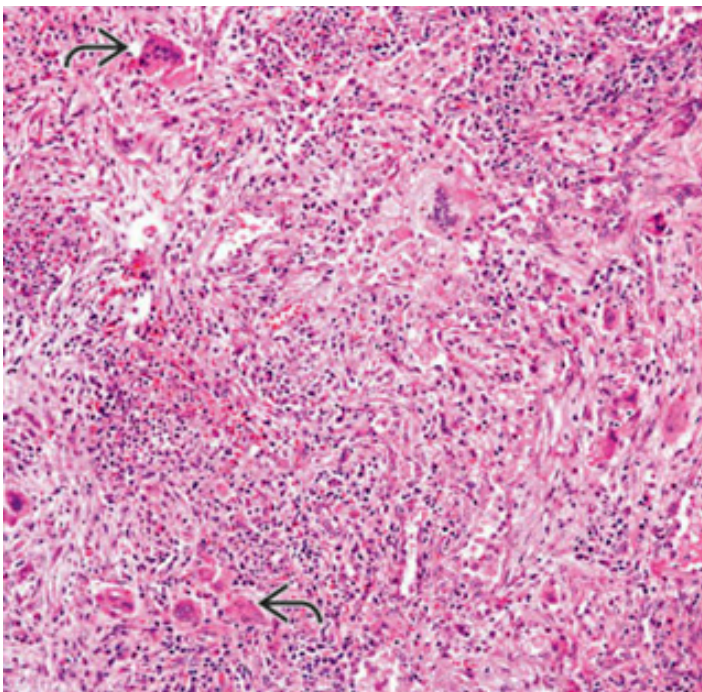


Figura 5. Inflamación aguda pulmonar.

Cambios inflamatorios agudos prominentes en parénquima pulmonar con presencia de células gigantes multinucleadas.

Fuente: Suster S, Moran C. *Diagnostic Pathology: Thoracic*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 426-441p.

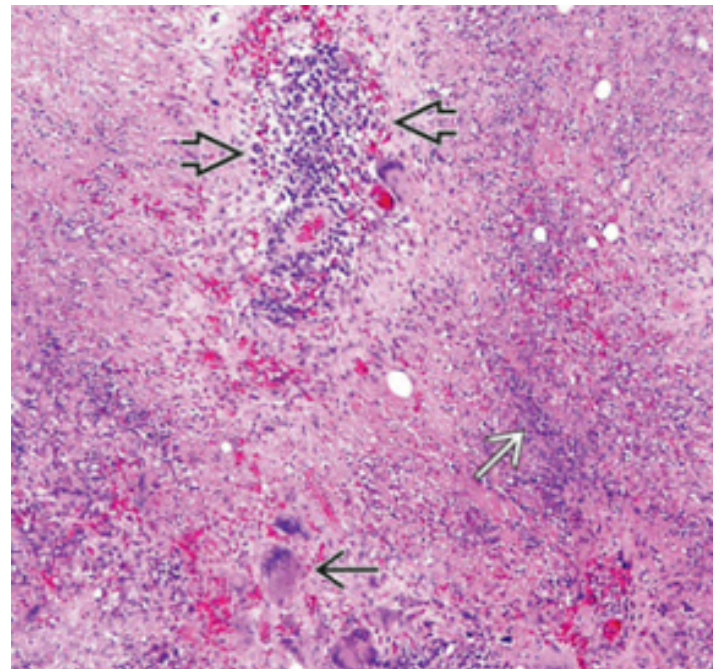


Figura 6. Destrucción vascular cutánea.

Inflamación de la pared vascular, presencia de células gigantes multinucleadas y material necrótico granular basófilo.

Fuente: Hall B, Cockerell C. *Diagnostic Pathology Nonneoplastic dermatopathology*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 146p.

La biopsia de una lesión nasofaríngea es la menos invasiva, pero suele tener escaso valor diagnóstico debido al pequeño tamaño de la muestra, sobre todo si son de senos nasales y paranasales. Aunque es frecuente observar hallazgos histopatológicos compatibles con GPA, raramente se encuentran lesiones características; en la mayoría de los pacientes no se logra encontrar la tríada de granulomatosis, necrosis y vasculitis, sin embargo, la combinación de dos de alguno de estos tres hallazgos se evidencia en el 25% de las muestras. En biopsias de la cavidad nasal es común encontrar granulomas bien formados, hallazgo que no es típico de GPA cuando involucra otros órganos.

La lesión cutánea básica consta de inflamación dérmica y/o de las paredes vasculares en un patrón característico de dermatosis perivascular. La biopsia cutánea suele revelar una vasculitis leucocitoclástica, con depósitos escasos o ausentes de complemento e inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia. A menudo, también se observan granulomas inflamatorios necrotizantes (Figura 6) [21,22,23,24].

En región ocular, la presencia de focos granulomatosos, depósito de colágeno, necrosis, “polvo nuclear”, e infiltrado inflamatorio son los hallazgos más comunes. El infiltrado de tipo eosinófilo ha demostrado ser predictor de severidad de la enfermedad [25].

DIAGNÓSTICO

Actualmente, el *American College of Rheumatology* maneja cuatro criterios establecidos en 1990 que incluyen, compromiso sinusal, úlcera o secreción nasal; alteraciones radiológicas en pulmón; alteración del sedimento urinario, hematuria o presencia de cilindros hemáticos; y evidencia anatomopatológica de granulomas perivasculares. La presencia de dos o más de los cuatro criterios mencionados se asocia al diagnóstico de la enfermedad con una especificidad del 92% y una sensibilidad del 88% [1,8].

Según estos criterios, cualquier manifestación sugestiva de vasculitis que involucre oídos, nariz, tracto respiratorio superior e inferior y riñón, junto con la presencia de anticuerpos ANCA positivos, hallazgos histopatológicos típicos y resultados radiológicos compatibles, califica para un diagnóstico de GPA [1,5,26].

Si bien la determinación de ANCA es altamente específica para este diagnóstico, en el 10% de los pacientes no es detectable. Variaciones en los títulos de estos anticuerpos durante la evolución de la enfermedad, no han demostrado ser útiles en la predicción de recaídas, sin embargo, la presencia de títulos continuamente elevados parece tener relación directa con la fase activa de la misma [5,8].

Casos con serología positiva en ausencia de signos clínicos o evidencia histológica que sugieran VAA, deben ser evaluados en

torno a la prevalencia, por lo tanto, si la prevalencia de GPA es baja, aun con ANCA positivo, debe considerarse un resultado falso positivo. Por otro lado, para evitar falsos negativos, se han desarrollado pruebas ELISA de detección de anti-PR3 de sensibilidad alta, pero de especificidad variable, por lo que se han combinado con el uso de pruebas de inmunofluorescencia (IF) que proporciona una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98,5% para VAA. En las pruebas de IF, ANCA es positivo en el citoplasma celular mientras que los núcleos no son reactivos y se manifiestan como zonas vacías (Figura 7) [1,5,27].

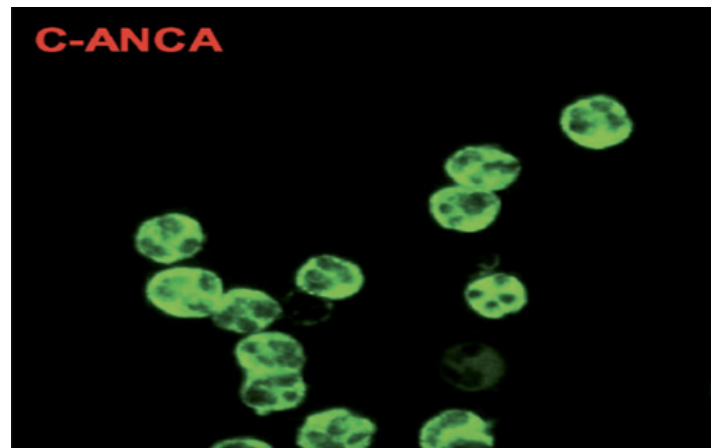


Figura 7. Patrón citoplasmático ANCA+.

Neutrófilos fijados en etanol obtenidos de un paciente con GPA

Fuente: Sinico R, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol*. [Internet]. 2014 Jun [citado 2020 Oct 13];32(3):112-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854381/>

Un caso reportado en 2017 por Blumberg y colaboradores, sugieren que un ANCA positivo, en combinación con velocidad de sedimentación globular elevada (VSG), proteína c reactiva (PCR) y anticuerpo antinuclear positivo (ANA), podrían apoyar el diagnóstico de GPA [26].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La GPA es una enfermedad multisistémica que cuenta con un diagnóstico diferencial muy amplio, por lo tanto, muchas otras condiciones podrían simular esta enfermedad. Deben descartarse otras formas de VAA tales como, poliangeitis

microscópica, síndrome Churg–Strauss, VAA inducida por drogas, vasculitis renal, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch–Schönlein y el síndrome de Goodpasture; así como otros desórdenes autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, amiloidosis y vasculitis reumatoide (VR)[1].

El síndrome de Churg–Strauss y PAM suelen ser positivos para ANCA anti–MPO y no para ANCA anti–PR3. Por su parte, la púrpura de Henoch–Schönlein suele presentar depósitos de IgA en pruebas de inmunofluorescencia directa (IFD). Para el diagnóstico de amiloidosis, es clave la visualización de depósitos de amiloide en microscopía electrónica, y su confirmación con tinciones especiales como Rojo Congo [1,13].

La VR suele confundirse con GPA, con la diferencia de que las primeras lesiones muestran principalmente vasculitis leucocitoclástica, mientras que las lesiones en GPA muestran vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeños vasos y medianos. Otros diagnósticos diferenciales incluyen procesos infecciosos como endocarditis infecciosa, neumonía estreptocócica con glomerulonefritis, pioderma gangrenoso. En países tropicales es clave descartar infecciones fúngicas profundas que pueden generar granulomas acompañados de necrosis, como en el caso de infecciones por *Histoplasma*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*. El uso de tinciones de plata como la metenamina de Grocott (GMS) puede ayudar a diferenciar entre estas entidades y la GPA. En casos de tuberculosis, es importante conocer los antecedentes del paciente y las condiciones de la vivienda, como también factores de riesgo entre los que figuran el contacto con tosedores crónicos, alcoholismo y hacinamiento [1,5,13,28].

Por otro lado, el síndrome de Ménière y la hipoacusia neurosensorial repentina deben diferenciarse de los síntomas

otológicos característicos de GPA. Ante enfermedad inflamatoria ocular asociada a función renal disminuida, es necesario indagar en el diagnóstico diferencial que incluye síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, nefritis tubulointersticial y síndrome de uveítis, sífilis, toxoplasmosis, brucelosis, leptospirosis e infección por rickettsias. Los anticuerpos específicos en contra de estas entidades permitirán establecer el diagnóstico definitivo. Finalmente, neoplasias, linfomas y otras condiciones como la hemorragia alveolar pulmonar idiopática, también deben descartarse [1,5,26].

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El manejo de pacientes con GPA debe ser canalizado a través de centros especializados, puesto que implica el uso de agentes inmunosupresores en una variedad de combinaciones. Según recomendaciones actualizadas en el 2015 por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), el tratamiento de VAA, se divide en dos fases, una primera fase de inducción que tiene por objetivo alcanzar la remisión y dura de 3 a 6 meses; y una segunda fase de mantenimiento que busca evitar recaídas y dura de 12 a 24 meses. Sin embargo, esta última puede continuar de forma indefinida en los pacientes con alto riesgo de recaída. Por lo tanto, la orientación del tratamiento depende de la presentación y gravedad de la enfermedad [1,8,29,30].

FASE DE INDUCCIÓN

Para la inducción de la remisión, se ha demostrado que el uso de glucocorticoides, en combinación con agentes inmunosupresores como ciclofosfamida (CYC), azatioprina (AZA) o rituximab (RTX), suelen ser eficaces en pacientes con enfermedad sistémica grave. No obstante, un ensayo denominado “Rituximab para vasculitis asociadas a ANCA”

(RAVE) en el que se comparó el efecto del RTX y el de la CYC en la inducción de la remisión de VAA, demostró que si bien el RTX no es inferior a la CYC en esta fase, puede ser superior en la enfermedad recidivante [1,8].

Otro estudio realizado en 2015, demostró que los pacientes con ANCA anti-PR3 tienen más probabilidades de lograr y mantener la remisión completa si se tratan con RTX en lugar de CYC o AZA. Esta observación puede influir directamente en la elección de la terapia de inducción de remisión para este subconjunto de anticuerpos [29].

Estudios publicados por Weiner y colaboradores, hacen referencia a que pacientes de edades avanzadas que reciben tratamiento con RTX o CYC tienen mejor supervivencia a los dos años posteriores al diagnóstico. Por otro lado, para lesiones locales que no comprometan el funcionamiento de órganos vitales se recomienda el uso de glucocorticoides asociados a metotrexato (MTX) o micofenolato mofetilo [8,31].

En 2019, Ran Song y colaboradores realizan estudios sobre el uso simultáneo de RTX y plasmaféresis (PE) en el rechazo mediado por anticuerpos después de un trasplante de riñón o en la púrpura trombocitopénica trombótica. Sin embargo, ningún caso ha discutido la eficacia de RTX más PE concurrente para el tratamiento de GPA [32].

La función renal en declive asociada a una glomerulonefritis rápidamente progresiva con niveles de creatinina sérica mayores a 5,6 mg/dL, o una hemorragia alveolar difusa complicada que no responde a glucocorticoides intravenosos, son indicaciones para la PE [1,32].

FASE DE MANTENIMIENTO

La fase de mantenimiento se inicia después de lograr la inducción de la

remisión. En este esquema de tratamiento es usual la combinación a bajas dosis de glucocorticoides con MTX o AZA. Otras opciones a considerar son el micofenolato mofetil y leflunomida. Ahora bien, la elección de uno o de otro depende de los antecedentes del paciente, si este ha sido diagnosticado recientemente o si ya presenta varias recaídas. También deben evaluarse la presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de toxicidad para un agente en particular [1].

El uso de RTX y la monoterapia con glucocorticoides ha demostrado mantener remisión de la enfermedad a largo plazo con menor porcentaje de recaídas. Finalmente, el micofenolato de mofetilo, la CYC y la inmunoglobulina intravenosa, muestran eficacia para la inducción y el mantenimiento de la remisión, aunque en pacientes jóvenes la CYC puede ser sustituido por AZA en la fase de mantenimiento [1,5,8,33].

Es común el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes *GPA limited* aunque otras recomendaciones incluyen su uso sistemático para prevenir recaídas e infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. Además, la identificación de biomarcadores podrían mejorar la individualización del tratamiento, representando una contribución importante en la atención de estos pacientes [1,8,29].

PRONÓSTICO

La esperanza de vida para pacientes sin tratamiento es de 5 meses, con una tasa de supervivencia de 1 año inferior al 30%. Por otro lado, pacientes tratados adecuadamente, alcanzan una supervivencia de 8 a 9 años en más del 80% de los casos [1].

El pronóstico de GPA ha mejorado considerablemente con la introducción de agentes biológicos e inmunosupresores pero, a pesar de esto, la morbilidad asociada

a daños multisistémicos (86%) o secundarios al tratamiento prolongado (42%) aún es significativa. Por otro lado, pacientes con afectación renal poseen una mayor tasa de mortalidad y un pronóstico reservado, con una sobrevida de 10 años del 40% [1,5].

Estudios recientes publican las causas de muerte más frecuentes, donde destacan la infección asociada al uso prolongado de prednisolona (34,5%), infarto de miocardio (16,4%) y vasculitis activa (14,5%). Las causas menos frecuentes fueron hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca y malignidad (7,3%) [34].

Con los avances en el tratamiento, estos pacientes tienen una tasa de remisión y supervivencia a largo plazo de hasta 90%, particularmente si aún no han desarrollado daño renal importante. Debido a la poca especificidad de sus hallazgos, la dificultad en el diagnóstico a menudo retrasa el inicio del tratamiento y, en ocasiones, la enfermedad progresa a la fase irreversible [1,5,26].

CONCLUSIONES

La GPA se mantiene como una enfermedad severa, crónica, sistémica y fácilmente recidivante. Afortunadamente, los grandes avances en su entendimiento y abordaje han contribuido a la disminución de su morbimortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis (GPA, Wegener Granulomatosis) [Internet]. Florida: StatPearls Publishing; 2020 [citado 2020 Sep 18]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>.
2. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Rev. du Rhum.* [Internet]. 2020 Oct [citado 2020 Sep 25];7(5):359-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X20301160>.
3. Peixoto L, Aguiar P, Veloso F, et al. Wegener's Granulomatosis [Internet]. Londres: InTechOpen; 2020 [citado 2020 Oct 2]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-the-etiology-pathogenesis-and-pathology-of-vasculitis/wegener-s-granulomatosis>.
4. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* [Internet]. 2016 Jun [citado 2020 Sep 18];29(2):151-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806708/>.

El estudio histopatológico sigue siendo una herramienta útil para el diagnóstico de GPA y la exclusión de otras patologías, particularmente aquellas que presentan hallazgos clínicos de tracto respiratorio alto y/o bajo con afectación renal. No obstante, todo paciente que presente serologías ANCA positivas y características clínicas de GPA, debe iniciar tratamiento incluso si no se puede hacer un diagnóstico histológico.

Se recomienda un abordaje multidisciplinario temprano que involucre otorrinolaringólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, reumatólogos, nefrólogos, neumonólogos y oftalmólogos, así como el uso de terapias preventivas ante posibles infecciones oportunistas que puedan exacerbar esta condición.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

5. Godman G, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol.* [Internet]. 1954 Dic [citado 2020 Oct 8];58(6):533-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13217569/>
6. Mecardo U. La primera descripción clínica de la granulomatosis con poliangeítis (antes granulomatosis de Wegener). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* [Internet]. 2017 Jul [citado 2020 Sep 23];55(3):380-1. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im173q.pdf>
7. Cairoli E, Rebella M, Danese N. Granulomatosis con poliangeítis: el nuevo nombre de la granulomatosis de Wegener. *Rev Med Urug.* [Internet]. 2012 [citado 2020 Sep 23];28(1):75-6. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n1/v28n1a11.pdf>
8. Guevara D, Cerda F, Carreño M. Actualización en el estudio de Granulomatosis con poliangeítis (Granulomatosis de Wegener). *Rev. chil. radiol.* [Internet]. 2019 Mar [citado 2020 Oct 1];25(1). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S071793082019000100026&script=sci_arttext.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine.* [Internet]. 2009 [citado 2020 Oct 12];6(7):e1000097. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
10. Kambham N. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 996p.
11. Almouhawis H, Leao J, Fedele S. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* [Internet]. 2013 Ago [citado 2020 Sep 17];42(7):507-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301777/>
12. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* [Internet]. 2018 Sep [citado 2020 Sep 29];130(7):581-596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071173/>
13. Suster S, Moran C. *Diagnostic Pathology: Thoracic.* 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 426-441p.
14. León A, Guáman J, Sánchez M, et al. Granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis de Wegener. *Med Int Méx.* [Internet]. 2017 May [citado 2020 Oct 3];33(3):421-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00421.pdf>
15. Salmela A, Rasmussen N, Cohen J, et al. Chronic nasal Staphylococcus aureus carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatology.* [Internet]. 2017 Jun [citado 2020 Oct 5];56(6):965-972. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/6/965/3037979>
16. Bonatti F, Reina M, Neri T, et al. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Front Immunol.* [Internet] 2014 Nov [citado 2020 Sep 30];5:577. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233908/>
17. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease?. *Joint Bone Spine.* [Internet]. 2018 Mar [citado 2020 Sep 27];85(2):185-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495524/>
18. Bartoňová L, Hrušková Z, Honsová E. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis. *Ceskoslovenska Patologie.* [Internet] 2019 Dic [2020 Oct 7];56(2):65-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32493021>
19. Lynch J, Derhovanessian A, Tazelaar H, et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): evolving concepts in treatment. [Internet]. 2018 Oct [citado 2020 Sep 12];39(4):434-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404111/>
20. Rennek H. Necrotizing glomerulonephritis. *UpToDate.* [Internet] 2011 [citado 2020 Oct 3]. Waltham. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/image?rank=38~40&source=graphics_search&imageKey=NEPH%2F53506&search=granulomatosis%20with%20polyangiitis&sp=4
21. Trénor P, Martínez A, Pallardó Y. *Enfermedades Reumáticas Actualizadas SVR.* Valencia: Ibáñez&Plaza Asociados S.L; 2008.263-73p.
22. Hall B, Cockerell C. *Diagnostic Pathology Nonneoplastic dermatopathology.* 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 146p.
23. Thompson L, Wenig B. *Diagnostic Pathology: Head and Neck.* 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 28p.
24. Myers J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 16p.
25. Isa H, Lightman S, Luthert P, et al. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis. [Internet]. 2012 Sep [citado 2020 Sep 18];5(7):684-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438764/pdf/ijcep0005-0684.pdf>
26. Blumberg M, Tung C, May L, et al. Granulomatosis with polyangiitis: seeing the diagnosis [Internet]. *New York: BMJ Case Rep;* 2017 [citado 2020 Sep 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612011/>
27. Sinico R, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol.* [Internet]. 2014 Jun [citado 2020 Oct 13];32(3):112-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854381/>
28. Silva D, Muñoz-Torrico M, Duarte R, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J. Bras Pneumol.* [Internet]. 2018 Abril [citado 2020 Oct 5];44(2):145-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791552/>
29. Unizony S, Villareal M, Miloslavsky E, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Reum Dis.* [Internet]. 2016 Jun [citado 2020 Oct 6];75(6):1166-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621483/>
30. Yates M, Watts R, Bajema J, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. [Internet]. 2016 Sep [citado 2020 Sep 29];75(9):1583-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27338776/>
31. Weiner M, Mein Goh S, Mohammad

- A, et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet]. 2015 Jul [citado 2020 Sep 29];10(7):1128–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100457>
32. Song R, Chung S, Lee Y. Concurrent treatment with rituximab and plasma exchange for severe refractory granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Oct 2];98(51):e18139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860960/>
33. Ozaki T, Maeshima K, Kiyonaga Y, et al. Large- vessel involvement in granulomatosis with polyangiitis successfully treated with rituximab: a case report and literature review. *Mod Rheumatol*. [Internet]. 2017 Jul [citado 2020 Oct 4];27(4):699–704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736357/>
34. Weiner M, Mein Goh S, Mohammad A, et al. Effect of Treatment on Damage and Hospitalization in Elderly Patients with Microscopic Polyangiitis and Granulomatosis with Polyangiitis. *J Reumatol*. [Internet]. 2020 Abr [citado 2020 Sep 20];47(4):580–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308208/>