

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001

Marcela Cisternas M¹, Lilian Soto S^{2a}, Sergio Jacobelli G¹,
María Angélica Marinovic M³, Alex Vargas B⁴, Elizabeth Sobarzo V⁵,
Jorge Saavedra M^{6a}, Karina Chauan I^{7b}, Gabriela Meléndez T^{7b},
Carolina Foster B^{7a}, Daniel Pacheco R³, Eduardo Wainstein G⁷.
Grupo de estudio de las vasculitis, Sociedad Chilena de Reumatología.

Clinical features of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis in Chilean patients

Background: Systemic vasculitis are a group of heterogeneous diseases characterized by inflammation and necrosis of blood vessel walls. The etiology is not known, but geographic and environmental factors are implicated. **Aim:** To describe the clinical features of microscopic polyangiitis (MPA) and Wegener's granulomatosis (WG) in a Chilean cohort of patients. **Patients and methods:** Retrospective review of the medical records of 123 patients with the diagnosis of systemic vasculitis (65 MPA and 58 WG), seen from 1990 to 2001. The diagnosis were made based on the American College of Rheumatology and Chapel Hill criteria. **Results:** The mean follow-up for MPA was 15 months (1-120) and for WG, 20 months (1-120). The median age (years) at diagnosis for MPA was 61 (19-82) and WG 50 (20-82). Gender distribution was similar in both groups (male: 68% and 57% respectively). The main clinical features in the MPA group were renal involvement (68%), peripheral nervous system involvement (57%), pulmonary hemorrhage (28%), and skin disease (32%). In the WG group were alveolar hemorrhage (62%), renal involvement (78%), paranasal sinus involvement (57%), and ocular disease (26%). In both, creatinine levels above 2.0 mg/dl were associated with a higher mortality ($p < 0.01$). ANCA by immunofluorescence was performed in 56 MPA patients (75% had pANCA, 4% had cANCA and 21% were ANCA negative) and in 55 WG patients (17% had pANCA, 79% had cANCA and 4% were ANCA negative). Global mortality was 18% and 17% respectively, and the most common causes of death were infections. **Conclusions:** The clinical features of our patients are similar to other published data. In our WG and MPA patients the main predictor for death was a serum creatinine above 2 mg/dl. (Rev Méd Chile 2005; 133: 273-8)

(Key-words: Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Vasculitis; Wegener granulomatosis)

Recibido el 7 de mayo, 2004. Aceptado en versión corregida el 29 de diciembre, 2004.

¹Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicios de Medicina y Secciones de Reumatología, ²Hospital José Joaquín Aguirre, ³Hospital San Borja Arriarán, ⁴Hospital Sótero del Río, ⁵Hospital Barros Luco Trudeau, ⁶Hospital San Juan de Dios, ⁷Hospital del Salvador.

^aBecados de Reumatología, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

^bInternas de Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Wainstein. Clínica Las Condes, Departamento de Medicina. Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago, Chile. Fono: 2104260.
E-mail: wainstein@vtr.net

Las vasculitis sistémicas primarias son un grupo de enfermedades poco frecuentes, que se caracterizan por inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos. En la etiología de estas enfermedades se han postulado factores ambientales, geográficos y genéticos¹.

Los estudios epidemiológicos sobre las vasculitis son escasos y, en general, se refieren a poblaciones específicas, principalmente norteamericanas y europeas. En estos estudios se ha sugerido que habría un aumento de estas enfermedades en la última década, que pudiera estar explicado por una mejoría en los exámenes de detección de la enfermedad y por un mayor reconocimiento de los médicos ante los síntomas sugerentes de estas patologías²⁻⁶.

La clasificación de este grupo de enfermedades ha sido controversial, dado la gran superposición de características clínicas y patológicas que éstas presentan. El criterio más ampliamente utilizado para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos comprometidos, definiéndose de esta forma aquellas que afectan vasos grandes (arteritis de Takayasu y células gigantes), vasos medianos (poliarteritis nodosa clásica y Kawasaki) y vasos pequeños (granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, Churg-Strauss)⁷. La identificación de anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) en algunas de estas enfermedades, ha incorporado un elemento más a considerar para la clasificación de estas patologías. De esta forma se pueden identificar aquellas ANCA (+), como por ejemplo, la granulomatosis de Wegener y aquellas ANCA (-), como la arteritis de Takayasu. Sin embargo, estos anticuerpos, al igual que la clínica, son positivos en diversas clases de vasculitis e incluso en enfermedades no relacionadas, lo que ha disminuido su papel en las clasificaciones y criterios diagnósticos disponibles actualmente^{1,8}.

Del grupo de las vasculitis asociadas a ANCA, la granulomatosis de Wegener (GW) y la poliangeítis microscópica (MPA) son las más frecuentes y se caracterizan por producir una inflamación necrotizante de vasos de pequeño tamaño, con o sin formación de granulomas⁹.

Dado que en Chile no contamos con datos que permitan conocer las características de estas enfermedades, y que distintos factores ambientales y genéticos parecen ser importantes en determinar

la prevalencia y características clínicas, decidimos realizar este estudio con el objetivo de describir las características clínicas de las GW y MPA ocurridas en Santiago, entre los años 1990 y 2001. Esto constituyó un importante esfuerzo de diversos centros asistenciales de Santiago y contó con el auspicio de la Sociedad Chilena de Reumatología.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se invitó a participar en el estudio a médicos reumatólogos representantes de cada uno de los hospitales universitarios de Santiago.

Se realizó una identificación, en forma retrospectiva, de los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria durante los años 1990-2001. Para determinar el diagnóstico se utilizaron registros propios de cada hospital: sistema de fichas o estadísticas de egreso hospitalario.

Como criterio de inclusión se aceptaron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de GW o MPA según los criterios ACR 1990 y Chapel Hill 1994⁷. Se excluyeron aquellos pacientes con otros tipos de vasculitis, y aquellos en que la revisión de los datos no fuera concluyente para realizar el diagnóstico según, al menos, dos evaluadores.

Se revisaron las fichas de cada uno de los pacientes y se llenó un protocolo estandarizado que incluía las características demográficas, manifestaciones clínicas de la enfermedad, exámenes de laboratorio, histopatología, tratamientos empleados, seguimiento y mortalidad.

Los datos fueron analizados utilizando chi cuadrado, t de Student y análisis uni y multivariado.

RESULTADOS

De 173 pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria identificados durante el período 1990-2001, se excluyeron 50 por no cumplir criterios. Los 123 pacientes incluidos en el estudio corresponden a 58 GW y 65 MPA.

Características demográficas: Los pacientes con GW tenían un promedio de edad al diagnóstico de 50,8±14,03 años (20-82), 57% eran sexo femenino y se obtuvo una mediana de seguimiento de 20

meses (1-120). Los pacientes con MPA presentaban un promedio de edad de $58,7 \pm 15,54$ años (19-82), 67% eran mujeres y la mediana de seguimiento fue de 15 meses (1-120). Los pacientes del grupo MPA presentaban mayor edad al diagnóstico que los pacientes con GW ($p=0,005$).

Características clínicas: En el grupo de pacientes con GW, las principales manifestaciones clínicas fueron el compromiso vía aérea superior, pulmón, y riñón (Figura 1). Las manifestaciones de vía aérea superior fueron sinusitis a repetición y compromiso nasal (coriza, obstrucción nasal); las manifestaciones pulmonares fueron: tos seca persistente, hemoptisis o compromiso radiológico asintomático; y las manifestaciones renales fueron elevación de creatinina plasmática o sedimento de orina inflamatorio.

En el grupo de pacientes con MPA, las principales manifestaciones clínicas fueron el compromiso

renal, determinado por una elevación de la creatinina plasmática o un sedimento de orina de características inflamatorias (hematuria dismórfica, cilindruria) y el compromiso del sistema nervioso periférico (SNP), principalmente manifestado como mononeuropatía múltiple (Figura 2). Veintiocho por ciento de estos pacientes presentó hemoptisis de cuantía variable, que fue una manifestación más frecuente en aquellos pacientes con niveles de creatinina plasmática más elevados ($p < 0,01$).

Veinticuatro pacientes de ambos grupos de vasculitis, presentaron el compromiso clínico denominado "síndrome riñón-pulmón", el cual definimos como la presencia de hemoptisis y alteración de la función renal o un examen de orina alterado. Las características clínicas de este grupo fueron similares al resto de los pacientes, sin embargo, presentaron una significativa mayor mortalidad en comparación a los pacientes que no desarrollaban este síndrome (37,5% en grupo con

FIGURA 1. Manifestaciones clínicas pacientes con GW.

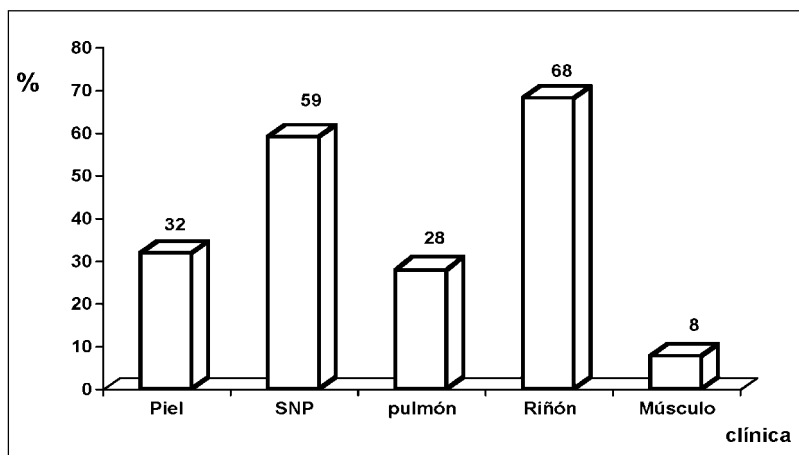
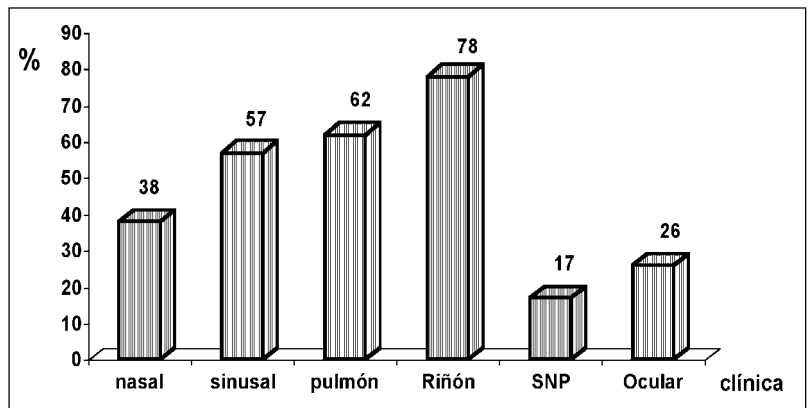


FIGURA 2. Manifestaciones clínicas pacientes con MPA.

síndrome riñón-pulmón v/s 11% en el resto del grupo, $p < 0,003$).

Exámenes complementarios: 70% de los pacientes con GW presentaban alteraciones en la radiografía de tórax, principalmente nódulos pulmonares no cavitados e infiltrados intersticiales difusos. Sólo 30% de los pacientes con MPA presentaban una Rx de tórax alterada, que consistía predominantemente en infiltrados intersticiales focales o difusos.

Al ingreso, la creatinina plasmática fue mayor de 2 mg/dl en 29 (58%) pacientes con GW y en 33 (51%) pacientes con MPA.

La determinación de ANCA se realizó en 56 pacientes con diagnóstico de MPA (86%), de los cuales cuarenta y tres (76%) tenían ANCAp (+), dos (3%) tenían ANCAc (+) y doce (21%) eran ANCA (-). En los pacientes con GW la determinación de ANCA fue realizada en 53 casos (91%), de los cuales cuarenta y dos (79%) tenían ANCAc (+), nueve (17%) ANCAp (+) y dos (4%) eran ANCA (-).

Histopatología: En 40 (69%) de los pacientes con GW se realizó biopsia de tejido para aproximación diagnóstica: renal (40%), pulmonar (27%), nasal (20%), sinusal (10%) y mastoidea (30%). Se confirmó el diagnóstico en 78% de las biopsias realizadas.

En los pacientes con MPA en 40 (62%) se realizó estudio histopatológico: nervio sural (63%), renal (24%), pulmón (4%), músculo-intestino y piel (3% cada uno). Setenta y dos por ciento de las biopsias fueron confirmatorias del diagnóstico.

Sobrevida: La mortalidad global, con un seguimiento promedio de 20 meses (1-120) para los pacientes con GW y de 15 meses (1-120) para los pacientes con MPA, fue de 23% y 21% respectivamente, siendo las infecciones la primera causa de mortalidad en ambos grupos.

Utilizando análisis multivariado que incluían las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas (edad, sexo, compromiso pulmonar, alteraciones Rx, presencia de ANCA y niveles de creatinina) sólo el compromiso renal en pacientes con GW, fue predictor de mortalidad, demostrándose una significativa mayor mortalidad en los pacientes con creatinina de ingreso mayor a 2 mg/dl ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

Numerosas publicaciones y estudios en los últimos 20 años han intentado aproximarse a la patogenia, epidemiología y tratamientos de las vasculitis sistémicas primarias^{3,9-11}. La diversidad en los resultados obtenidos puede ser explicado por múltiples factores: distintas poblaciones evaluadas, cambios en la clasificación y nomenclatura de las diferentes vasculitis¹² e introducción de la determinación de los ANCA¹³.

Del grupo de las vasculitis, la GW y MPA se caracterizan por afectar vasos pequeños (arterias, arteriolas y capilares y vénulas), produciendo inflamación y necrosis de la pared, con o sin formación de granulomas. Desde el punto de vista clínico ambas pueden presentar síntomas de varios órganos y sistemas, aunque lo más frecuente es el compromiso pulmonar y renal.

Estas vasculitis afectan tanto a hombres como a mujeres en edad media de la vida. El promedio de edad encontrado en nuestros pacientes con WG es de $50,9 \pm 14,03$ años y en aquellos con MPA de $58,7 \pm 15,54$ años, ambas cifras similares a las reportadas por otros autores. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,005$). No se reconoce una predilección por algún género en particular afectando por igual a hombres y mujeres. Nosotros encontramos un leve predominio de mujeres sobre hombres en las MPA, lo que también ha sido demostrado en otras series¹.

Los ANCA se demuestran hasta en 95% de estas vasculitis, presentando diferencias en el patrón de inmunofluorescencia (patrón perinuclear predomina en las MPA y citoplasmático en la GW). Se ha postulado que estos exámenes de laboratorio pudieran constituir marcadores diagnósticos y pronósticos en estas enfermedades^{14,15}. Sin embargo, la baja prevalencia de ambas patologías, hace que el VPP (valor predictivo positivo) del examen sea relativamente bajo (estimado en aproximadamente 63% para la WG)¹⁶. El ANCAp tiene un rol diagnóstico aún más bajo dada su menor especificidad, particularmente cuando se realiza por inmunofluorescencia indirecta. Existen numerosas publicaciones de falsos positivos de ANCA, especialmente ANCAp pero también algunos reportes de ANCAc, lo que lo convierte en un examen de difícil interpretación, aunque puede

ayudar a sospechar la presencia de una vasculitis cuando está presente en un paciente con un cuadro clínico sugerente de alguna de estas patologías¹⁴. Por las características descritas anteriormente, el diagnóstico de estos cuadros debiera sustentarse en el estudio histológico, excepto en condiciones clínicas en las cuales la probabilidad pre-test sea muy alta.

En la gran mayoría de nuestros pacientes se realizó el test de ANCA, mediante técnica de IFI. En el grupo de las MPA contamos con el dato del resultado de los ANCA en 56 pacientes (86%) y de éstos el 79% fue (+) para el test, 76% ANCAp y 3% ANCAc. Estos resultados son semejantes a lo publicado por algunos autores, pero mayores a lo comunicado por otros. Aunque no existen criterios diagnósticos definidos para MPA, la presencia de ANCA, especialmente el ANCAp, debiera ser considerado como un elemento importante al momento de evaluar un paciente con sospecha de MPA. La ausencia de ANCA, sin descartar la enfermedad, debe hacer incluir otras vasculitis en el diagnóstico diferencial, como por ejemplo el Schonlein-Henoch o crioglobulinemia. Otra interrogante, aún no aclarada, es si existe diferencia clínica entre aquellos pacientes ANCA negativo y aquellos ANCA positivo.

En el grupo de pacientes con GW contamos con datos de ANCA en 53 (91%) y de ellos 96% fue positivo para el test, 79% ANCAc y 17% ANCAp. Este porcentaje de ANCA es concordante con lo publicado en la literatura para la GW sistémica activa.

La tasa de mortalidad de ambas vasculitis es elevada, 17% en GW y 18% en MPA. Estas cifras son más bajas que lo reportado por otros autores^{3,17}. La explicación para este resultado puede estar por el menor período de seguimiento en nuestro estudio (mediana de seguimiento para GW fue de 20 meses con un rango entre 1 a 120 meses y para MPA 15 meses con un rango de 1 a 120 meses). En un análisis multivariado de las características clínicas de los pacientes a su ingreso, encontramos que el nivel de creatinina era la única variable que se correlacionó con mortalidad, la cual fue significativamente mayor en aquellos con creatinina mayor a 2 mg/dl.

La comparación de la frecuencia de compromiso pulmonar y renal en WG y MPA fue semejante a

lo descrito por otros autores¹⁸⁻²¹. El análisis del subgrupo de pacientes que se presentó como síndrome riñón-pulmón muestra algunos hechos interesantes que vale la pena destacar. Aproximadamente, la mitad de los pacientes que fallecieron en ambos grupos, correspondían a pacientes con esta complicación y la mortalidad general de este subgrupo fue mayor que la del grupo general (37,5% vs 22%). La positividad de los ANCA fue similar a la del grupo en general. Esto hace plantear la necesidad de un tratamiento agresivo y precoz cuando se pesquiza esta manifestación. Otro dato interesante de destacar es la alta frecuencia de compromiso ocular en el grupo de pacientes con WG y síndrome riñón-pulmón (40% vs 17%). Esto refuerza el hecho conocido que el examen físico exhaustivo es fundamental en este grupo de enfermos, y el hallazgo de enfermedad ocular, debe hacer sospechar el diagnóstico de WG.

El hecho que los datos aportados en este trabajo hayan sido recolectados en forma retrospectiva, determina una limitante que es importante de considerar al momento de hacer inferencias generales sobre los resultados y apoya la necesidad de crear una base de datos común a distintos centros. Este es el único camino para poder realizar trabajos clínicos prospectivos en esta área de patologías infrecuentes de la reumatología.

En resumen, los datos obtenidos demuestran que nuestra población de pacientes diagnosticados como WG y MPA son semejantes a los publicados por otros autores, por lo que, en principio, es posible también sugerir que las recomendaciones de estudio y tratamiento realizadas en otras poblaciones son aceptables también en nuestros enfermos. Como datos clínicos relevantes, recalcar que en pacientes con WG el deterioro de la función renal con creatinina mayor de 2 mg/dl confiere un mal pronóstico, que en pacientes con síndrome riñón-pulmón la determinación de ANCA es un examen potencialmente útil, que estos pacientes son excepcionalmente graves y requieren un manejo agresivo y que en un paciente con sospecha de WG o MPA el hallazgo de uveítis y compromiso del sistema nervioso periférico son datos relevantes en el diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. GONZÁLEZ-GAY M, GARCÍA-PORRÚA C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 729-49.
2. GONZÁLEZ-GAY M, GARCÍA-PORRÚA C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine* 1999; 78: 292-308.
3. COTCH M, HOFFMAN G, YERG D, KAUFMAN G, TARGONSKI P, KASLOW R. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five year prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis rheum* 1996; 39: 87-92.
4. KOLDINGSNES W, NOSSENT H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2481-7.
5. WATTS R, LANE S, BENTHAM G, SCOTT D. Epidemiology of systemic vasculitis. A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 414-9.
6. HOFFMAN G, KERR G, LEAVITT R, HALLAGAN C, LEVOBICS R, TRAVIS W ET AL. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
7. JENNETTE C, FALK R, ANDRASSY K, BACON P, CHURG J, GROSS W ET AL. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
8. GIRARD T, MAHR A, NOËL LH, CORDIER JF, LESAVRE P, ANDRÉ MH ET AL. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology* 2001; 40: 147-51.
9. HOGAN S, NACHMAN P, WILKMAN A, JENNETTE C, FALK R. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
10. GUILLEVIN L, LHOTE F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2100-5.
11. SCOTT D, WATTS R. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 161-3.
12. GONZÁLEZ-GAY MA, GARCÍA-PORRUA C, GUERRERO J, RODRÍGUEZ-LEDO P, LLORCA J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in Northwest Spain: implications of the Chappel Hill consensus conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-93.
13. CSERNOK E. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 158-64.
14. PRADHAN VD, BADAKERE S, IYER YS, KUMAR RR, ALMEIDA AF. A study of antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic vasculitis and other related disorders. *J Postgrad Med* 2003; 49: 5-9.
15. RUTGERS A, HEERINGA D, DAMOISEAUX JG, COHEN JW. ANCA and anti-GBM antibodies in diagnosis and follow-up of vasculitis disease. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 287-95.
16. RAO J, ALLEN N, FEUSSNER J, WEINBERGER M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; 346: 926-31.
17. MAHR A, GIRARD T, AGHER R, GUILLEVIN L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001; 40: 492-8.
18. GUILLEVIN L, DURAND-GASSELIN B, CEVALLOS R, GAYRAUD M, LHOTE F, CALLARD P ET AL. Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
19. LAUQUE D, CADRANEL J, LAZOR R, POURRAT J, RONCO P, GUILLEVIN L ET AL. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 222-33.
20. SPECKS U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-7.
21. TIDMAN M, OLANDER R, SVALANDER C, DANIELSSON D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-41.