
GRANULOMATOSIS DE WEGENER: TRATAMIENTO

Max Bender, Dra. Mariela Alejandra Díaz

RESUMEN

La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta las vías respiratorias superiores, inferiores y los glomérulos renales. Se trata de una enfermedad poco común de etiología desconocida, de pronóstico ominoso que debe ser tratada de forma inmediata.

Este trabajo de revisión bibliográfica fue propuesto con el objeto de citar el tratamiento de esta enfermedad. Para lograrlo hemos consultado e investigado artículos y revistas tomadas de internet que nos permitieron concluir:

- En primer lugar, el tratamiento actual de la Granulomatosis de Wegener tiene como regla general la asociación de ciclofosfamida y prednisona ;y
- En segundo lugar, el tratamiento es administrado en tres etapas:
 1. Terapia de la fase activa: ciclofosfamida 2.0 mg/kg/día y prednisona 1 mg/kg/día reduciendo semanalmente
 2. Terapia de mantenimiento: Azathioprina 2.0 mg/kg/día y prednisona 5-10 mg/día
 3. Terapia de recaídas: para las recaídas mayores igual que el tratamiento de la fase activa y para las recaídas menores incremento de las dosis de prednisona.Considerando en todas estas etapas la protección gástrica

SUMMARY:

Wegener's granulomatosis is a necrotizing Granulomatosis vasculitis which affects the upper and lower respiratory ways as well as the renal glomerulus. It is an infrequent disease whose origin is still unknown, which presents an ominous predict and that must be treated immediately.

This bibliographical revision has been proposed so as to put forward the treatment for the disease mentioned above. In order to be able to perform this task, some journals and magazines taken from the internet have been not only researched and consulted, but also thoroughly analyzed.

Through this study, it has been concluded that:

- in the first place, Wegener's granulomatosis treatment is mainly based on the combination of cyclophosphamide and prednisone; and
- in the second place, such treatment is applied to in three different steps:
 1. Active stage therapy: cyclophosphamide 2.0 mg/kg/day and prednisone 1 mg/kg/day which will weekly reduced.
 2. Maintenance therapy: azathioprine 2.0 mg/kg/day and prednisone 5-10 mg/day.
 3. Relapse therapy: not only for major relapses which are similar to those of the active stage but also for minor relapses, a prednisone dose increase is recommended.

To round up, there must be added that, in every case, gastric tissues need to be perfectly protected.

INTRODUCCION

Las enfermedades denominadas Vasculitis engloban un grupo heterogéneo de procesos que reconoce como sustrato patológico común la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos, asociado a necrosis de la pared vascular determinando la aparición de sintomatología general y el desarrollo de manifestaciones orgánicas locales como consecuencia de la isquemia visceral por oclusión de los vasos. Dentro de este grupo de enfermedades encontramos a la *Granulomatosis de Wegener* (GW) caracterizada por vasculitis granulomatosa necrosante que afecta las vías respiratorias superiores e inferiores y los glomérulos renales. Se trata de una enfermedad poco común que suele afectar con mayor frecuencia a los varones a la edad de los 40 años, su etiología es desconocida. No se ha comprobado la existencia de predisposición genética; sin embargo, se acepta que el sistema inmune

participa en su patogenia, se considera que un antígeno extraño inhalado y/o propio, localizado en las vías respiratorias constituye el factor que desencadena una respuesta anómala del sistema inmune, lo que provoca una reacción inflamatoria tanto local como sistémica. (1)

Con respecto a las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad suelen ser las correspondientes a la afección de las vías respiratorias superiores (sinusitis, rinitis y otitis media) en mas de 90% de los pacientes, asociándose a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. En el parénquima pulmonar se observan nódulos con elevada tendencia a la cavitación en un 85 % de estos pacientes y sus manifestaciones son tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. La afectación renal no es precoz pero ocurre en más del 80 % de los pacientes, sus manifestaciones incluyen pro-

teinuria y hematuria, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal. En mas del 50 % se afectan piel y/o mucosas, siendo la manifestación mas frecuente la púrpura localizada en extremidades inferiores. Menos frecuente es la afectación articular, ocular, cardiaca, y la neurológica menor al 10% (2-4) Los resultados de laboratorio suelen ser inespecíficos, como velocidad de sedimentación globular (VSG) muy elevada, anemia y leucocitosis, además datos característicos de afectación renal como proteinuria, microhematuria o presencia de cilindros hemáticos en los exámenes de orina.

El diagnóstico se establece por la presencia de la clínica característica antes mencionada, la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA-c) en plasma con una especificidad de 95% y una sensibilidad de 73%; y la evidencia de lesiones de vasculitis granulomatosa necrosante en muestras biopsicas de vías respiratorias intratorácicas, extratorácicas o del parénquima renal. (5,6)

La biopsia de parénquima pulmonar es la que permite identificar con mayor seguridad las lesiones anatomopatológicas características de esta enfermedad.

El tratamiento de la GW se basa en la administración de inmunosupresores y antiinflamatorios esteroides. Debemos mencionar que dicho tratamiento consiste en tres etapas: primeramente el tratamiento de la fase activa de la enfermedad en segunda instancia la fase de mantenimiento y por ultimo la fase de recaída.

Este tratamiento debe ser instaurado al momento de la sospecha de la enfermedad ya que en su ausencia el pronóstico es ominoso, con una supervivencia media de 5 meses tras el desarrollo de la afección renal. (1)

OBJETIVO

En este trabajo de revisión bibliografica investigaremos literatura referida al tratamiento de la *Granulomatosis de Wegener* con el objetivo de citar la terapéutica empleada en esta enfermedad

MATERIAL ES Y METODOS

Para la realización de este trabajo se a utilizado bibliografía clásica de Clínica Medica y Reumatología, también utilizamos internet como puerta de entrada para revistas electrónicas y para buscadores como google y Pub Med cuya base de datos fue Med Line. Las paginas a las cuales ingresamos son: New Englend Journal Medical: www.nejm.com y British Medical Journal: www.bmj.com. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo 1997-2005. Los textos en ingles

se leyeron con traductores on-line: www.reverso.com , www.el-mundo.es y fueron analizados y corregidos por traductor de ingles técnico.

Nuestra palabra clave fue Treatment+Wegener Granulomatosis / Wegener Granulomatosis

DESARROLLO

Los dos objetivos principales en el tratamiento de Granulomatosis de Wegener (WG) son: limitar el grado y la severidad del daño permanente al organismo controlando puntualmente la enfermedad; y reducir al mínimo la morbilidad a largo plazo como resultado de la terapia utilizada. Una vez que la enfermedad ha sido controlada por el tratamiento inicial (dictado por el grado de severidad de la enfermedad) se considera la remisión de la enfermedad, llamada de esta manera a la ausencia de actividad de la enfermedad en cualquier sistema u órgano; la terapia utilizada durante esta etapa se denomina terapia de mantenimiento. Durante este lapso si el paciente presenta nuevamente síntomas de la enfermedad se denomina recaída.(7)

El tratamiento de la Granulomatosis de Wegener se basa en un tratamiento inmuosupresor y un intenso tratamiento antiinflamatorio utilizando esteroides. Consiste en tres etapas: primeramente el tratamiento de la fase activa de la enfermedad en segunda instancia encontramos el tratamiento de la fase de mantenimiento y por ultimo el tratamiento de las recaídas.(1,2)

La ciclofosfamida es el fármaco de elección; un antineoplasico con propiedades inmunosupresoras, es una prodroga que se metaboliza en hígado a su forma activa, de esta manera actúa sobre el ADN de las células inmunes impidiendo su duplicación. Se emplea vía oral y en las formas graves es posible emplearlo por vía intravenosa. El tratamiento con esta droga debe ser vigilado de cerca debido a la pancitopenia producida por la toxicidad hematológica causada por esta droga.(8,9)

El fármaco esteroide mas frecuentemente utilizado en la clínica es la Prednisona en razón de sus propiedades inflamatorias e inmunosupresoras; es una prodroga metabolizada en hígado a su forma activa. Se administra vía oral e intravenosa. (8)

Ambos fármacos conforman la terapia estándar utilizada en la GW y esta consiste en administrarlas en dosis de: Ciclofosfamida 2.0 mg /kg/día, en pacientes mayores de 60 años reducir la dosis un 25 % y en mayores de 75 años reducir un 50 %; Prednisona 1 mg/kg/día reduciendo semanalmente hasta llegar a 25 mg/día por ocho semanas y luego lentamente disminuir a 10 mg /día para la terapia aguda

de la enfermedad; se administran durante seis meses después del diagnóstico. Para la terapia de mantenimiento las dosis son: Ciclofosfamida 1.0 mg/kg/día con las mismas consideraciones antes mencionadas a pacientes de edad avanzada; Prednisona 5 a 10 mg/día con una duración de 18 a 24 meses. En las recaídas mayores el tratamiento es igual a la fase activa y en las recaídas menores debe aumentarse las dosis de prednisona. En todos los casos debe tenerse en cuenta la protección gástrica. Con esta terapia convencional se ha logrado el 90 % de las remisiones en la GW.(8,9,10)

Los efectos a largo plazo de la terapia de mantenimiento con Ciclofosfamida y prednisona en pulsos intravenosos mensuales han demostrado una eficacia del 42 % en disminuir el número de recaídas. (11,12)

Algunos autores consideran el uso de Azatioprina en reemplazo de Ciclofosfamida en la terapia de mantenimiento de la GW dado que dicha droga no es efectiva en la fase activa de esta enfermedad. Es un derivado imidazólico con propiedades inmunosupresoras, se administra en su forma activa por vía oral junto con la Prednisona en dosis de 2.0 mg/kg/día con las mismas consideraciones que la terapia de mantenimiento con ciclofosfamida. Su efectividad esta comprobada para esta fase de la enfermedad, pero su uso esta limitado por su alto costo económico (9)

El Metotrexate es una droga antineoplásica y antirreumática que ha demostrado ser efectiva en la terapia de mantenimiento, su administración es en pulsos intravenosos semanales, su dosis es de 20 a 30 mg/kg y es considerada la terapia de mantenimiento mas apropiada.(13)

La aparición de recaídas puede ser fatal; el factor de necrosis de tumoral (TNF) juega un papel temprano y crucial en la progresión de actividad en la GW. Para disminuir la actividad de la enfermedad interrumpiendo la cascada inflamatoria esta en estudio un anticuerpo anti-TNF (infliximab) administrado conjuntamente con la terapia convencional de mantenimiento, hasta el momento ha demostrado una mejora en la función renal de pacientes con GW. (14,15)

CONCLUSIÓN

El pronóstico de la GW ha mejorado en gran medida gracias al tratamiento con agentes Citostáticos inmunosupresores. Siendo cruciales el diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad.

La literatura consultada nos permite concluir que este tratamiento tiene como pilares a la ciclofosfamida y prednisona para la fase ac-

tiva de la enfermedad con una elevada tasa de remisiones y que Azatioprina junto a Prednisona son drogas eficaces como reemplazo de Ciclofosfamida para la terapia de mantenimiento; siendo mas apropiadas para prevenir las recaídas

BIBLIOGRAFIA

- 1) Alvarez de Mon Soto M. Granulomatosis de Wegener. En: Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina Interna. 13° ed. España-Madrid: Mosby/Doyma libros, 1995;vol.1:1112-1113.
- 2) Beers M, Berkow R. Granulomatosis de Wegener. En: El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. 10ª ed. España-Madrid. Harcourt, 1999: 444-445
- 3) Ossi E, Rossanese A, Casagrande F, Rotilio A, Mingrino S, Poci C. Predictive value of ANCA in atypical primary brain localization of Wegener's granulomatosis.: Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2002; 19(1):78-80.
- 4) Konate A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Riviere S, Le Quellec A. Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases Rev Med Interne. 2004; 25(3):183-8.
- 5) Helmchen U, Kneissler U, Prall F. ANCA-associated forms of vasculitis: Verh Dtsch Ges Pathol. 1996; 80:38-45
- 6) Hung PH, Chiang WC, Chen YM, Lin SL, Lin WC, Tsai TJ, Chen WY. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in Taiwanese: Nephrology (Carlton). 2004; 9(5):297-303.
- 7) Regan MJ, Hellmann DB, Stone JH. Treatment of Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27(4):863-86.
- 8) Riccieri V, Valesini G. Treatment of Wegener's granulomatosis Reumatismo. 2004; 56(2):69-76.
- 9) Briedigkeit L, Ulmer M, Gobel U, Natusch R, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of Wegener's granulomatosis. Adv Exp Med Biol. 1993; 336:491-5
- 10) Foltz V, Koeger AC, de Sauverzac C, de Person JF, Bourgeois P, Fautrel B. Relapse of Wegener's granulomatosis. Concerning a case after 20 years of remission. : Joint Bone Spine. 2001; 68(3):262-6.
- 11) Le Thi Huong D, Papo T, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Lamas G, Baumelou A, Le Hoang P, Pennaforte JL, Valcke JC, Godeau P. Monthly intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. Clin Exp Rheumatol. 1996; 14(1):9-16.
- 12) Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, Lesavre P, Jacquot C, Bindi P, Bielefeld P, Desson JF, Detree F, Dubois A, Hachulla E, Hoen B, Jacomy D, Seigneure C, Lauque D, Stern M, Longy-Boursier M. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral granulomatosis cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's: Arthritis Rheum. 1997; 40(12):2187-98.
- 13) Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med. 2003; 114(6):463-9.
- 14) Kleinert J, Lorenz M, Kostler W, Horl W, Sunder-Plassmann G, Soleiman A. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. Wien Klin Wochenschr. 2004; 116(9-10):334-8.
- 15) Lamprecht P. TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. : Autoimmun Rev. 2005; 4 (1):28-34.