



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Reporte de Caso

### Fiebre de origen desconocido: granulomatosis con poliangiitis

Fever of unknown origin: granulomatosis with polyangiitis

Kimberly Rodríguez-Salgado<sup>1</sup>, Gilda Romero-Rocha<sup>1</sup>, Lizeth Romero-Leiva<sup>1</sup>, Ivan Ruiz-Ruiz<sup>1</sup>, Edwar Ruiz-Aspiros<sup>1</sup>, Eduardo Sifuentes-Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante del Cuarto Año de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo-Perú. <sup>2</sup>Médico Internista del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" - Departamento de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo-Perú.

#### Correspondencia.

Kimberly Berenice Rodríguez Salgado Dirección: Jr. Sebastián Lorente #514. 3<sup>o</sup> piso. Urb. Las Quintanas Correo Electrónico: berely\_911@hotmail.com Teléfono: 993263192

Recibido: 10/10/20

Aceptado: 23/11/20

#### RESUMEN

La granulomatosis con poliangiitis (granulomatosis de Wegener), es una vasculitis necrotizante sistémica. Es una patología rara, sin causa definida; afectando vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, pulmones, tracto respiratorio, riñones, entre otros órganos. Presenta una incidencia anual de 2.4 a 11.3 casos por millón de habitantes aproximadamente, afectando tanto a hombres y mujeres por igual. Las manifestaciones clínicas son variadas, llegando a presentar signos y síntomas inespecíficos por lo que llega a ser difícil su diagnóstico.

Se reporta el caso de un paciente varón de 53 años de edad, sin comorbilidades, con un cuadro clínico inicial de fiebre y dolor lumbar, cuyo diagnóstico inicial fue de una pielonefritis aguda. Sin embargo, finalizado el tratamiento el paciente seguía presentando fiebre de forma intermitente, motivo por el cual es hospitalizado, donde se le realizó distintos exámenes auxiliares entre los cuales se encuentran una biopsia de piel y c-ANCA, los cuales fueron clave para el diagnóstico definitivo, tratamiento adecuado y buena evolución del paciente.

**Palabras clave:** Granulomatosis con poliangiitis, Anticuerpo Anticitoplasma de Neutrófilo, vasculitis (DeCS)

#### SUMMARY

Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis) is a systemic necrotizing vasculitis. It is a rare condition affecting small and medium sized vessels, the lungs, respiratory tract, kidneys and other organs. The annual incidence is approximately 2.4-11.3 cases/1,000,000 with the disease affecting men and women equally. Clinical presentation is variable, usually with unspecific signs and symptoms that make difficult diagnosis.

Here we report a clinical case regarding a 53 years old male, without comorbidities, who presented with an initial clinical picture of fever and lumbar pain and whose initial diagnosis was acute pyelonephritis. However, on completion of treatment the patient continued presenting intermittent fever for which he was hospitalized. During hospitalization distinct auxiliary examinations were performed including a skin biopsy and c-ANCA which were key to determining the definitive diagnosis, providing adequate treatment and therefore favourable development of the patient's clinical condition.

Key words: Granulomatosis with Polyangiitis, Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic, Vasculitis (DeCS)

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangitis (GPA) es una vasculitis multisistémica que se caracteriza por ser necrotizante, granulomatosa e inflamatoria con o sin depósitos inmunes, la cual afecta a vasos de mediano y pequeño calibre (1,2).

En 1954, Godman y Churg introdujeron el término "Granulomatosis de Wegener" y delinearon las características clínicas y patológicas, estableciendo los criterios para diagnosticar la enfermedad: granuloma en las vías respiratorias superiores, vasculitis necrotizante y glomerulonefritis (3). En enero del 2011, las juntas directivas del Colegio Americano de Reumatología, la Sociedad Americana de Nefrología y la Liga Europea contra el Reumatismo cambiaron el nombre a "Granulomatosis con Poliangitis" (4).

La GPA es una enfermedad poco frecuente y potencialmente letal (5) cuya incidencia anual total es de aproximadamente 2.4 a 11.3 casos por millón de habitantes, sin una predilección de género significativa. La edad de inicio de los síntomas posee una amplia distribución, donde se establece una incidencia máxima entre los 41 y 68 años, cabe recalcar que es muy poco frecuente en niños y adultos jóvenes (6). Asimismo, se estima una prevalencia de 22 casos por cada millón de habitantes con predominio en caucásicos (7).

La causa exacta de la patología no se ha identificado y es posible que obedezca a una predisposición genética sumada a factores inmunológicos, infecciosos, ambientales y tóxicos que generen el proceso patológico (2). La predisposición genética es heterogénea por lo que puede dar lugar a variaciones en la presentación del antígeno mediado por el antígeno leucocitario humano (HLA), además se ve relacionado con una regulación del sistema inmune defectuosa o una estructura y función anormal del antígeno objetivo (6); el factor infeccioso se encuentra relacionado con el microorganismo *Staphylococcus aureus*, a través de un mecanismo de mimetismo molecular que produce superantígenos los cuales activan a los linfocitos B y T, mientras que los factores ambientales y tóxicos, se relacionan con la inhalación de polvo, exposición al sílice, cigarrillo, y a metales como el mercurio y el plomo (2).

Teniendo en cuenta lo infrecuente de esta patología y las escasas investigaciones de la misma en nuestro

país, se presenta el siguiente reporte de caso con el objetivo de dar a conocer las manifestaciones clínicas que puedan orientar a un diagnóstico preciso y un abordaje oportuno.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 53 años de edad, sin comorbilidades, alérgico al paracetamol, presentaba fiebre y dolor lumbar, por lo que acudió a un Establecimiento de Salud donde fue diagnosticado y tratado por pielonefritis aguda. Sin embargo, los episodios de fiebre seguían manifestándose de forma intermitente durante dos meses; por lo que decide acudir por emergencia a un Centro de Salud de mayor nivel.

Durante la exploración física se le encontró temperatura de 38,5°C y demás signos vitales normales, pérdida de 7 kilos en 3 meses, con piel hipertérmica, palidez +/-+++, algunas lesiones hiperpigmentadas dispersas y múltiples nódulos de tamaño variable (0,5-1 cm) en miembros superiores e inferiores no asociados a prurito, sin ninguna otra alteración.

Posteriormente fue hospitalizado por la recurrencia de la fiebre, acompañada de dolor muscular en pantorrillas y dolor articular (rodillas y codos). Además, presentó tos productiva, escalofríos nocturnos, hipoacusia, dolor en la región malar derecha con aumento de volumen, rectorragia y presencia de ganglios inguinales bilaterales.

Los estudios de laboratorio reportaron: leucocitos 7790 (neutrófilos abastados 10%), Hb 7,7g/dL, Hto 24,4%, VCM 84.8fL, HCM 26.7pg, plaquetas 121x10<sup>3</sup>/UL; PSA 7µg/L, TGO 226 UI/L, TGP 143 UI/L, fosfatasa alcalina 894 UI/L, PCR 26 mg/L; grupo sanguíneo O+; creatinina, glucosa y ácido fólico normales. Presenta urocultivo, hemocultivo y Thevenon negativos.

Recibió transfusiones sanguíneas en tres ocasiones, sin complicaciones.

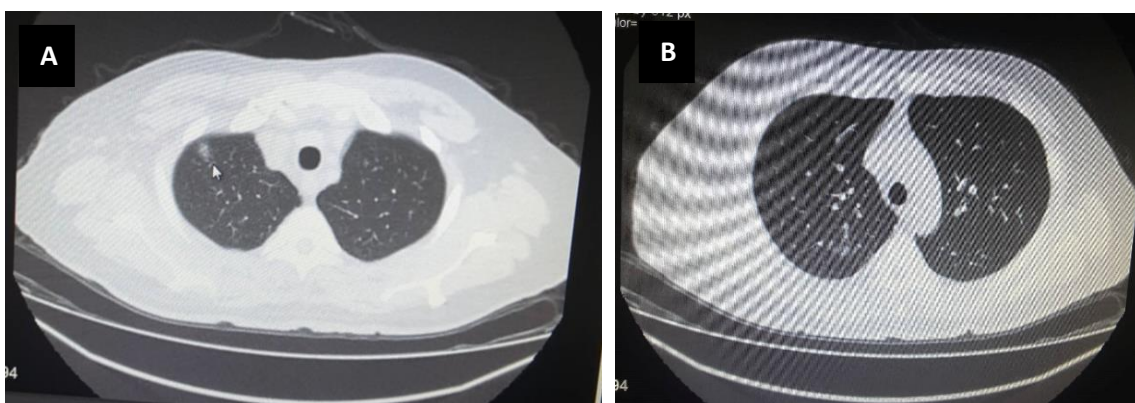
En los exámenes inmunológicos: BK, VIH, hepatitis A y B, CMV, brucella, TORCH, gota gruesa, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativos y destacando anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) positivo.

En los exámenes imagenológicos: la TAC de tórax sin contraste (Figura 1) evidenció un nódulo en

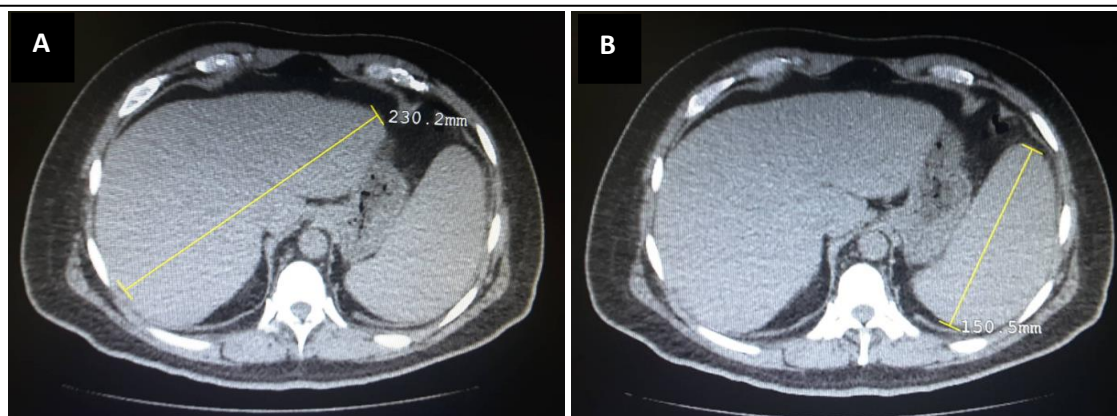
ápice derecho y múltiples lesiones algodonasas, la TC con contraste abdominopélvica (Figura 2) y la ecografía abdominal mostraron esplenomegalia y hepatomegalia. El ecocardiograma transtorácico, doppler portal y electrocardiograma (EKG) fueron normales. En la broncoscopia se encontró signos inflamatorios en ambas ramas bronquiales con citología de presencia de macrófagos, células epiteliales bronquiales y leve incremento de la celularidad inflamatoria crónica; en la video endoscopia digestiva alta se encontró gastritis

eritematosa corporal y atrófica antral; mientras que, la colonoscopia no mostró alteraciones.

Se realizaron biopsias de hueso, piel e hígado. En la biopsia de hueso presentó una médula ósea hiper celular, relación mieloideritide incrementada e incremento del recuento de megacariocitos. En la de piel (Figura 3) se evidenció cambios histomorfológicos sugestivos de vasculitis. En la hepática se halló escaso infiltrado inflamatorio crónico difuso junto a escasos neutrófilos y apoptosis de hepatocitos de forma focal.

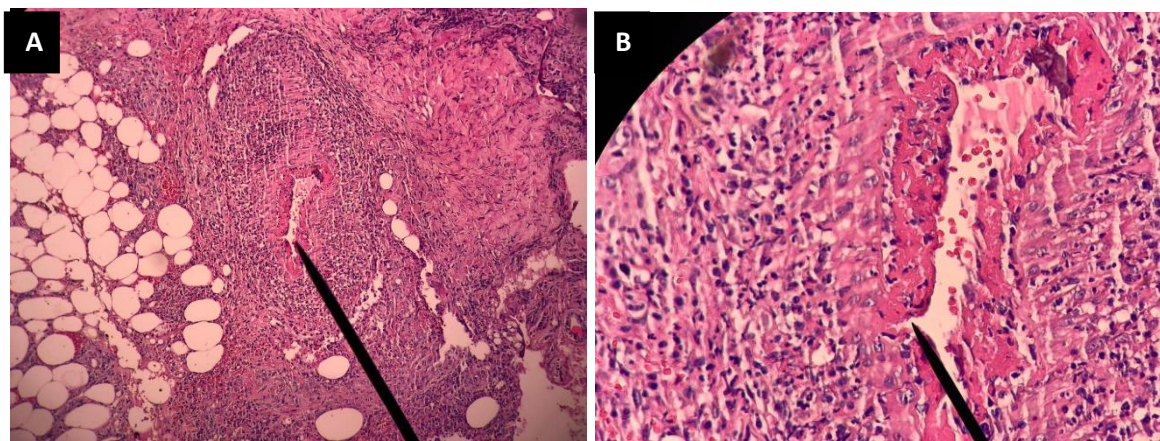


**Figura 1. Tomografía axial computarizada torácica.** A. Nódulo de 11 mm de diámetro en ápice derecho además de elevado patrón intersticial. B. Se aprecian múltiples lesiones algodonasas, un poco más densas que vidrio deslustrado difusas en pulmón derecho.



**Figura 2. Tomografía axial computarizada abdominal.** A. Hígado con altura de 230.2mm aumentado de tamaño, sin lesiones focales y sin dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas B. Bazo mide 150.5mm, homogéneo y sin lesiones focales.





**Figura 2. Biopsia de Piel y Tejido Celular Subcutáneo.** A. 40x B. 100x. Extensa presencia de neutrófilos, linfocitos e histiocitos dispuestos predominantemente alrededor de vasos de pequeño y mediano calibre. Se observa leucocitoclasia y no se observa formación de trombos ni de necrosis fibrinoide.

Dentro de las hipótesis diagnósticas se planteó endocarditis, LES, VIH, TBC, brucelosis, malaria, hepatitis virales y vasculitis; sin embargo, con el reporte de la biopsia de piel y c-ANCA positivo se llegó al diagnóstico definitivo de granulomatosis con poliangeitis.

Inició tratamiento con metilprednisolona 1g al día por 3 días, posteriormente se continuó con prednisona 50 mg al día y luego se le indicó ciclos de ciclofosfamida (7,5-15 mg/Kg pulso) calculándose una dosis de 900mg vía endovenosa mensual con muy buena respuesta al tratamiento.

## DISCUSIÓN

La granulomatosis con poliangeitis es un cuadro clínico-patológico poco frecuente, que cursa con inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, granulomatosis necrotizante focal y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre. Junto a ello, se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático, dirigidos contra la proteinasa 3 (c-ANCA/anti-PR 3) en el 90% de los pacientes, siendo 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 (8).

El mecanismo inmunológico involucrado en esta patología consiste en una exposición de los neutrófilos a citocinas, los cuales suelen expresar la

proteinasa de serina 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO), estas enzimas son blanco de los ANCA, quienes se adhieren a las células endoteliales. Por otro lado, las citocinas inducen la translocación de la PR3 del citoplasma a la superficie de los neutrófilos ocasionando que el endotelio se vea afectado por enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno (9).

La GPA afecta sobre todo al tracto respiratorio superior (senos paranasales, nariz, tráquea, bronquios), los pulmones y los riñones; sin embargo, también puede verse afectado cualquier otro órgano del cuerpo (10). En el paciente, se vieron afectados tanto el tracto respiratorio a nivel pulmonar y la piel. La afectación pulmonar es muy frecuente ya que afecta al 85% de los casos, ésta puede cursar con tos, hemoptisis, malestar torácico y disnea; la TAC torácica de alta resolución suele demostrar la presencia de nódulos únicos o múltiples, cavitados, infiltrados pulmonares, aumento hilar y engrosamiento o derrame pleural (11). El 30% de los casos afecta a la piel y puede hacerlo en forma de púrpura palpable de extremidades inferiores, úlceras, vesículas, pápulas, lesiones hemorrágicas o nódulos subcutáneos. Desde el punto de vista histopatológico puede observarse vasculitis leucocitoclástica, acompañada a veces de granulomas inflamatorios necrosantes (8).

Los síntomas y su severidad varían entre pacientes, pero de forma general la enfermedad puede incluir fiebre, astenia, adinamia, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal (2,10). El paciente presentó fiebre de forma intermitente y pérdida de peso de 7kg en el periodo de tres meses.

Las primeras manifestaciones clínicas que se presentan en el sistema respiratorio son: rinorrea, formación de costras o llagas nasales, dolor nasal o facial, tos productiva que puede incluir hemoptisis causada por la inflamación de las vías respiratorias superiores o inferiores, dolor torácico con o sin disnea, otitis media, hipoacusia neurosensorial y cambios en la voz; otros posibles síntomas incluyen: artralgia o mialgia, uveítis y pápulas o nódulos en la piel (10). En el caso presentado se evidencia la mayoría de dichos síntomas.

Por ser una entidad con diversas manifestaciones, se ha descrito que el diagnóstico es complejo y puede tardar de 3 a 12 meses, desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico (2).

El colegio Americano de Reumatología definió cuatro criterios para el diagnóstico: inflamación nasal u oral, anormalidades en la radiografía de tórax, sedimento urinario anormal e inflamación granulomatosa (2). Para dicho diagnóstico son necesarias al menos dos de los criterios; este paciente presenta anormalidades en la TC de tórax e inflamación granulomatosa en la biopsia de piel.

Debido a que la GPA es normalmente una enfermedad letal se trata con una variedad de medicamentos potentes que reprimen el sistema inmune. Los pacientes que tienen varios sistemas de órganos importantes afectados normalmente siguen un tratamiento con corticoesteroides combinado con otros medicamentos inmunosupresores como la ciclofosfamida o el rituximab; en los pacientes que tienen un GPA menos severo se puede usar inicialmente los corticoesteroides y el metotrexato. La duración ideal del tratamiento con los otros medicamentos inmunosupresores puede variar dependiendo de los pacientes; en la mayoría de los casos, se da durante un mínimo de 1 a 2 años antes de considerar el reducir la dosis hasta poder suspenderlo. Debido a que los medicamentos del tratamiento suprimen el sistema inmunológico, hay un riesgo aumentado de desarrollar infecciones serias. Además, el hecho de que un paciente tolere el tratamiento al principio no garantiza que esa

tolerancia siga igual al pasar el tiempo, esto hace que la vigilancia continua sea esencial (10).

En el paciente hubo una excelente respuesta a los pulsos de corticoesteroides y tratamientos continuados de ciclofosfamida. Actualmente se encuentra afebril, sin lesiones cutáneas ni manifestaciones respiratorias, asintomático y en seguimiento ambulatorio para vigilar síntomas, además de controles hemáticos y bioquímicos pertinentes.

## CONCLUSIÓN

Debido a las manifestaciones clínicas expresadas en el paciente y los resultados positivos de laboratorio (c-ANCA y biopsia de piel) se llegó al diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emamikhah M, Sina F, Mokhtari M, Shirani F, Asadipannah M. Wegener's Granulomatosis Presenting as Wallenberg Syndrome: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 30(19): 162-164.
2. Hoyos S. Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves. *Rev Cub de Reu*. 2016; 18(1): 36-44.
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29(2): 151-159.
4. Falk R, Merkel P, King T. Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica: manifestaciones clínicas y diagnóstico. Waltham, Massachusetts: UpToDate Inc; 2019 [citado 27 Mayo 2019]. Disponible en: <https://bibvirtual.upch.edu.pe/login?url=https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis/%E2%80%A6>.
5. Wallace Z, Lu N, Miloslavsky E, Unizony S, Stone J, Cho K. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res*. 2017; 69 (6): 915-921.
6. Grygiel-Gómiak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med*. 2018; 130(7): 581-596.
7. León-Ortiz A, Guáman-Crespo J, Sánchez-Zúñiga M, Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis de Wegener. *Med Int Mex*. 2017; 33(3): 421-426.
8. Trénor P, Martínez A, Pallardó Y. Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica. *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*; 14: 263-276.

9. García-Luna A, Nez-Esquivel V, López-Baca F, Mora-Constantino J. Granulomatosis con poliangitis. Act Med Gr Áng. 2017;15(1):47-51.
10. Granulomatosis con Poliangeitis (de Wegener). The Cleveland Clinic [Internet]. 2017 [citado 11 Ene 2017]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.clevelandclinic.org/health/sHIC/html/s4757.asp>
11. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 206;24: 48-59

Citar como: Rodríguez-Salgado K, Romero-Rocha G, Romero-Leiva L, Ruiz-Ruiz I, Ruiz-Aspiros E, Sifuentes-Díaz E. Fiebre de origen desconocido: granulomatosis con poliangitis. Rev méd Trujillo 2020;15(4):179-84