

Granulomatosis de Wegener mimetizando una lesión tumoral de vértice de pulmón. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura



Wegener's granulomatosis mimicking a tumor of the lung vertex. Report of a clinical case and review of the literature

Gil Alberto Reyes Llerena, Rafael Frías Pita, Pablo Mateo Díaz, Niuvy Basulto Quiroz; Gil Reyes Guibert, José Antonio Martínez Quezada, Daysi Acosta Lopera, D. Carrillo Lovet

De próxima aparición en: Revista Cubana de Reumatología

Cita recomendada:

Reyes Llerena GA, Frías Pita R, Mateo Díaz P, Basulto Quiroz N; Reyes Guibert G, Martínez Quezada JA, Acosta Lopera D, Carrillo Lovet D. Granulomatosis de Wegener mimetizando una lesión tumoral de vértice de pulmón. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Cubana de Reumatol. 2019;21(3):1-12.

Este PDF es un manuscrito sin editar que ha sido aceptado para su publicación, que se ha puesto a disposición de nuestros lectores en la sección de Avances en Línea. El mismo será sometido a corrección de estilo, composición tipográfica y revisión de la prueba antes de publicarse en su versión definitiva. Se debe tener en cuenta que en el proceso de edición se podrían descubrir errores que podrían afectar el contenido del mismo.

Granulomatosis de Wegener mimetizando una lesión tumoral de vértice de pulmón. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura

Wegener's granulomatosis mimicking a tumor of the lung vertex.
Report of a clinical case and review of the literature

Gil Alberto Reyes Llerena^{1*}

Rafael Frías Pita²

Pablo Mateo Díaz²

Niuvys Basulto Quiroz²

Gil Reyes Guibert¹

José Antonio Martínez Quezada¹

Daysi Acosta Lopera S³

D. Carrillo Lovet¹

¹ Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

² Policlínico Universitario Docente de G y 19. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

³ Hospital Clínico Quirúrgico 10 de octubre de la Habana Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Dr Sc. Gil Alberto Reyes Llerena
gil.reyes@infomed.sld.cu

RESUMEN

La granulomatosis con poliangeítis antes denominada con el epónimo de granulomatosis de Wegener, clasifica entre las vasculitis sistémicas, de causa desconocida, que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza por la afectación del aparato respiratorio en su tracto superior, pulmones, así como

a los riñones, aunque puede afectar a otros órganos y sistemas del organismo humano. Los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos son positivos con una frecuencia que alcanza el 80% de casos, y la característica histológica más relevante es la presencia de lesiones granulomatosas necrosantes. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia con estudio histológico de los tejidos y órganos afectados así como la presencia de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos. Hoy en día se agrupa dentro de las denominadas vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos positivas. Nuestro estudio tuvo como objetivo presentar un caso clínico inusual, en el cual reportamos a una paciente de 55 años de edad la cual fue atendida por presentar manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas que permiten confirmar el diagnóstico de una Granulomatosis de Wegener. Su forma clínica de expresión inicial mostró una serie de signos y síntomas constitucionales como fiebre superior de 38 grados de varios días de evolución en horario vespertino, astenia, pérdida de apetito, artromialgias, manifestaciones respiratorias como dolor torácico e intercostal izquierdo, tos con expectoración mucosa, y disnea a esfuerzos físicos en aumento. Al examen físico se recogieron datos positivos como palidez cutánea mucosa, la presencia de disminución del murmullo vesicular a nivel del vértice del pulmón izquierdo con estertores crepitantes y una imagen a modo de masa tumoral redondeada del lóbulo superior del pulmón que orientaba al diagnóstico de una neoplasia de vértice de pulmón. Se realizaron múltiples estudios considerando el proteiforme cuadro clínico, los estudios inmunológicos realizados, y la histología por biopsia pulmonar, los que demostraron la existencia de lesiones de tipo granulomatosas compatibles con G. Wegener. Resultó efectiva la respuesta terapéutica con drogas esteroideas e inmunosupresoras en forma de bolos de ciclofosfamida acompañados de un fuerte tratamiento antibiótico de amplio espectro. Concluimos que se trata de un raro caso de granulomatosis de Wegener cuya forma de debut hizo plantear el diagnóstico inicial de una lesión tumoral de vértice de pulmón. No conocemos de otro caso similar reportado en nuestro medio.

Palabras Clave: granulomatosis de Wegener; vasculitis sistémica; ANCA; anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis, formerly known as Wegener's Granulomatosis, is classified as systemic vasculitis, of unknown cause, affecting small and medium-sized vessels. It is characterized by the involvement of the respiratory system in its upper tract, lungs, as well as the kidneys, although it can affect other organs and systems. Neutrophil anticytoplasmic antibodies are positive with a frequency that reaches over 80% of cases, and the most relevant histological feature is the presence of necrotizing granulomatous lesions. The diagnosis is based on clinical manifestations, biopsy with histological study of the affected tissues and organs as well as the presence of Neutrophil anticytoplasmic antibodies. Nowadays it is grouped into the so-called Neutrophil anticytoplasmic antibodies positive vasculitis. Arthromyalgia, respiratory manifestations such as thoracic and left intercostal pain,

cough with mucous expectoration, and dyspnea on physical efforts in increase. The physical examination collected positive data such as mucous skin pallor, the presence of decreased vesicular murmur at the level of the left vertex of the lung with crackling rales and an image as a rounded tumor mass of the upper lobe of the lung that guided the diagnosis of a vertex neoplasm of lung. Multiple studies were carried out considering the proteiform clinical picture, the immunological studies performed, and the lung biopsy histology, which demonstrated the existence of granulomatous lesions compatible with G. Wegener. The therapeutic response was effective with steroidal and immunosuppressive drugs in the form of cyclophosphamide boluses accompanied by a strong broad-spectrum antibiotic treatment. We conclude that this is a rare case of Wegener's granulomatosis, whose debut form raised the initial diagnosis of a tumor of the lung vertex. We do not know of another similar case reported in our country.

Keywords: Wegener granulomatosis; systemic vasculitis; ANCA; Neutrophil anticithoplasma antibodies

Recibido: 22/07/2019

Aprobado: 26/08/2019

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeítis es una enfermedad multisistémica rara, generalizada de pronóstico fatal sin tratamiento, que forma parte de las vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, (ANCA) junto con la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, la poliangeítis microscópica y la vasculitis asociada a ANCA limitada a un órgano. La enfermedad fue descrita por primera vez por Klinger en 1931 y posteriormente en el año 1936 por Friedrich Wegener.

Esta patología se caracteriza por ser una vasculitis necrotizante, inflamatoria, con formación de granulomas. Afecta principalmente las vías respiratorias superiores e inferiores en un 90-95%, determina glomerulonefritis y vasculitis generalizada con toma de múltiples vasos pequeños afectando a cualquier órgano y sistema. La incidencia anual se estima en 0,5 a 0,7 por millón en los años 1970 y con la introducción de los ANCAs de 2,8 por millón en 1980. La prevalencia en los EE.UU. es de alrededor de 3 por 100.000, con una relación hombre-mujer de 1:1. La mayoría de los pacientes son de raza blanca (80-97%). La enfermedad suele diagnosticarse entre los 40-55 años, aunque puede afectar a individuos de cualquier edad.⁽¹⁻⁴⁾

Su etiología es desconocida, sin embargo en su aparición intervienen diversos factores ambientales, infecciosos, farmacológicos, inmunológicos y tóxicos, que generan el proceso patológico sumados a una predisposición genética.⁽⁵⁻⁶⁾

El 92 % de los pacientes con GPA tienen compromiso de la vía aérea y esta puede comprometerse en toda su extensión. En la vía aérea baja se han descrito entre otros: nódulos y masas, pólipos y pseudopólipos, formación de membranas, estenosis traqueo-bronquial, necrosis de la vía aérea, traqueo-malacia, fístula traqueo-esofágica y estenosis traqueal sub-glótica; siendo esta última la manifestación más común.⁽⁷⁻⁹⁾

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, blanca, de 55 años de edad, con antecedentes de Hipertensión Arterial Esencial y Fibromialgia remitida a nuestra institución por presentar signos y síntomas constitucionales como astenia, fiebre superior de 38 grados de alrededor de 2 semanas de evolución sobre todo en horario vespertino, pérdida de apetito, mialgias, artralgias simétricas de grandes articulaciones y pérdida de peso. La paciente se quejaba de presentar manifestaciones respiratorias como tos pertinaz con expectoración mucosa abundante, cuadro doloroso en hemitórax izquierdo e intercostal derecho, así como disnea a esfuerzos físicos que iba en aumento. Al examen físico : paciente con aspecto de toma del estado general, palidez cutáneo mucosa, Respiratorio, disminución del murmullo vesicular a nivel del tercio superior del pulmón izquierdo con estertores crepitantes en ambos campos. SOMA signos inflamatorios y dolor a la palpación de articulaciones como rodillas tobillos. Los hallazgos de laboratorio mostraron, como datos significativos, la presencia de anemia (8 g/l), anemia microcítica, hipocrómica, eritrosedimentación acelerada (VSG 95 mm/h), leucocitosis(18,000 células) con predominio de PMN y linfocitosis. Lámina periférica con trombocitosis Hematíes hipocrómicos y anisocitosis.

Se realizaron marcadores de respuesta inflamatoria aguda como Pro-BNP y procalcitonina y marcadores tumorales pulmonares como antígeno carcino embrionario(CA), alfafetoproteína y Cypra 1.89 siendo estos negativos.

Los estudios de imagenología mostraron en el RX de Tórax una imagen tumoral bien definida de contornos redondeados en región clavicular izquierda. Opacidad redondeada heterogénea, que se proyecta infra clavicular en lóbulo superior derecho. La Tomografía computarizada confirma y define mejor las lesiones antes descritas, en tanto describen en el hemitórax derecho una imagen nodular hipodensa de contornos irregulares . Las imágenes mostradas resultan muy sugestivas de una lesión tumoración de vértice de pulmón las cuales asociadas a manifestaciones generales constitucionales y extra-articulares resultan sustentables para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón con posibles lesiones metastásicas contra laterales. No obstante resultan varios los posibles diagnósticos a diferenciar por lo cual constituye un reto la toma de decisiones e imponer un tratamiento adecuado atendiendo al riesgo beneficio.

Se decidió la realización de fibro- Broncoscopia flexible diagnóstico terapéutica con estudio histológico por biopsia de pulmón, la cual revelo la presencia de material constituido con abundantes neutrófilos con detritus celulares con áreas de absceso y otras áreas con presencia de vasculitis necrotizante con obstrucción de

paredes vasculares, algunas de ellas con aspecto granulomatoso, células de aspecto epitelioides formando grupos, no descartándose la posibilidad de vasculitis granulomatosa. Se realizó evaluación y discusión conjunta con la especialidad de reumatología para precisar diagnóstico, tratamiento y la conducta a seguir.

Evaluamos los resultados de otros estudios realizados, en los cuales se encontró positividad para el factor Reumatoideo, Proteína C reactiva y se realizaron estudios inmunológicos para anticuerpos P-ANCA, y C-ANCA los cuales arrojaron resultados positivos. Los valores obtenidos de los ANA, anti-DNA de doble cadena y de las pruebas de función renal fueron negativos.

Evolutivamente la paciente desarrolló intensa fotofobia, ambos ojos rojos estableciéndose el diagnóstico por oftalmología de conjuntivitis-Uveítis.

Constatamos manifestaciones parestésicas severas en ambos miembros inferiores en forma de bota como expresión de mononeuritis múltiple corroborada por los estudios neuro-electrofisiológicos realizados.



Figura1: Imagen tumoral bien definida de contornos redondeados en región clavicular izquierda. Opacidad redondeada heterogénea que se proyecta infraclavicular en lóbulo superior derecho.

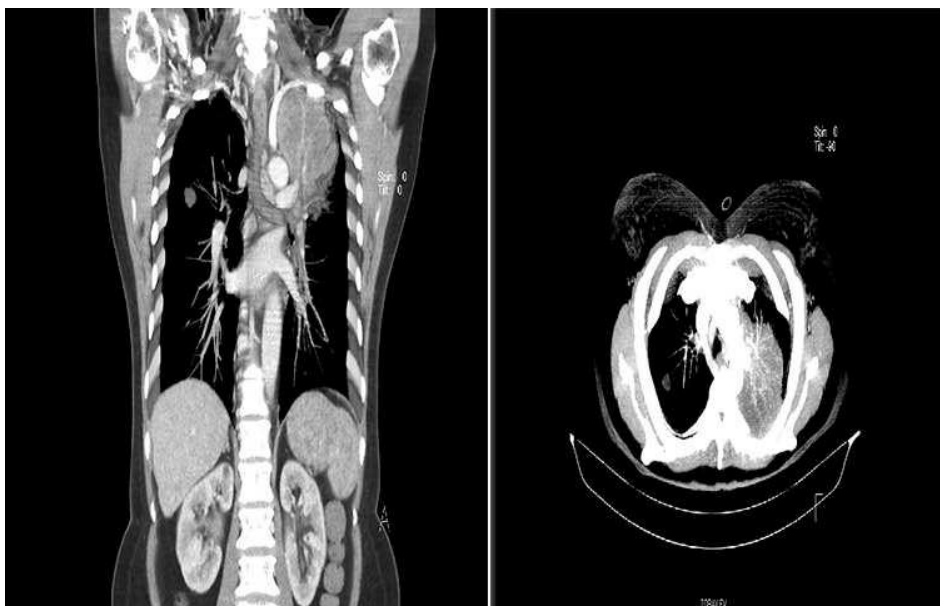


Figura 2. Ocupación de centro irregular que muestra captación heterogénea de contraste con broncograma aéreo en su interior localizado en segmento apical posterior del hemitórax izquierdo. En hemitórax derecho imagen nodular hipodensa de contornos irregulares

Con los datos y elementos clínicos presentes en la paciente, con un síndrome febril y general persistente, manifestaciones pulmonares, que remedaban un tumor de vértice de pulmón, pero sin histología tumoral neoplásica maligna, predominio de lesiones granulomatosas incluso abcedadas, asociadas a manifestaciones oftalmológicas, neurológicas, en el contexto de la positividad de los anticuerpos ANCA definimos el criterio diagnóstico de G W y se decidieron cambios en el tratamiento con medidas de soporte general, fuerte tratamiento de amplio espectro específico con otras drogas luego de la falta de respuesta a ceftriaxona y trifamox parenteral por lo que se decidió continuar con meropenem y clindamicina durante 14 días. Asociado a ello se instauró tratamiento con pulsos de 500 mg de metil prednisolona IV por 5 días, seguidos de prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg /kg/día vía oral, e inicio de pulsos de ciclofosfamida 750 mg/mensual ajustada según peso y superficie corporal de la paciente con la función renal normal.

La evolución de la paciente ha sido muy positiva desde el punto de vista clínico y radiológico (figura 3) con regresión de toda la sintomatología, los resultados de los exámenes complementarios evolutivamente y de la imagen radiológica, que llegó a borrar las lesiones antes reportadas completamente. Se decidió el alta hospitalaria luego de 30 días de su ingreso. Continúa con el protocolo de tratamiento de su enfermedad por consultas externas con 60 mg de prednisona oral en régimen de descenso, y bolos mensuales de ciclofosfamida hasta la inducción, luego de los cuales se proseguirá con drogas citotóxicas como terapia de mantenimiento y con seguimiento por la Especialidad de Reumatología y Medicina Interna.

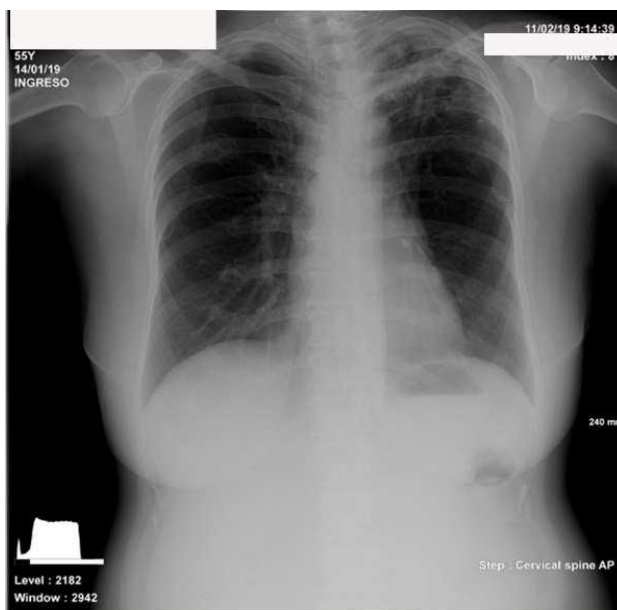


Figura.3. RX evolutivo de tórax previo a la descarga del hospital en el cual se aprecia desaparición del proceso tumoral previo en el área del tercio superior del lóbulo izquierdo hacia vértice donde se aprecian signos residuales de posible fibrosis crónica. No alteración ostensible en hemitórax derecho.

DISCUSIÓN

La GW es una enfermedad rara que para su diagnóstico resulta necesario tener presente las proteiformes manifestaciones clínicas y de laboratorio capaces de ser expresadas en esa enfermedad.

En esta ocasión, al igual que en otros reportes, se presentó una paciente femenina, de 55 años de edad período en el cual se ha señalado como de elevada frecuencia de aparición esta afección, y que oscila entre 35-55 años, con predominio en mujeres y de color de la piel blanca, aunque puede ocurrir en cualquier edad, incluso edades más tempranas como la infancia y en pacientes del sexo masculino.⁽⁴⁾

Los antecedentes de infecciones respiratorias anteriores y de síntomas

constitucionales como pérdida de peso, astenia y anorexia han sido señalados por varios autores como sospecha clínica de la enfermedad.⁽⁸⁻⁹⁾

Esta paciente presento síntomas constitucionales con mialgias, artralgias, artritis y Fiebre prolongada, astenia, anorexia síntomas inespecíficos que se pueden presentar en múltiples enfermedades entre ellas infecciosas, inflamatorias y tumorales. De manera particular suelen presentar manifestaciones respiratorias con traducción radiológica en un porcentaje importante de los casos que alcanza el 90%. En ocasiones pueden estar tomado el tracto respiratorio superior y en ocasiones ambas áreas. De esa manera los pacientes suelen dividirse en aquellos que en su un espectro de presentaciones clínicas presentan una enfermedad

limitada que afecta el tracto respiratorio superior,⁽¹⁰⁻¹¹⁾ en tanto otros tienen una enfermedad severa que toma también los pulmones e incluso afecta los riñones y otros órganos causando glomerulonefritis evento que no constatamos de inicio en nuestro caso.⁽¹²⁾

Nuestra paciente sólo presentó afectaciones del tracto respiratorio bajo, con severas lesiones pulmonares abcedadas que demandaron una fuerte terapia antibiótica. No sufrió complicaciones frecuentes como la hemorragia pulmonar que ensombrece el pronóstico. Se ha reportado que es muy rara la presencia de síntomas pulmonares de forma aislada, en ausencia de afectación del tracto respiratorio superior. El tracto respiratorio inferior se suele afectar en alrededor del 85% de los casos presentando como ocurrió en nuestra paciente, cuadro de tos, disnea, dolor torácico de tipo pleural. Pueden observarse como ya apuntamos derrame pleural, hemoptisis. Son frecuentes los nódulos pulmonares con tendencia a la cavitación e infiltrados pulmonares visible en la radiografía.⁽¹³⁾

Además presentó elementos que traducen manifestaciones multi sistémicas como mononeuritis y conjuntivitis-uveítis. Es de señalar que dichas manifestaciones clínicas se presentaron gradualmente y son quejas frecuentes entre las pacientes con GW.

Cuando se sospecha una vasculitis primaria, el diagnóstico diferencial debe incluir enfermedades contagiosas, neoplásicas y otras formas de vasculitis.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, la anemia ligera y la leucocitosis son

Comunes de encontrar en las enfermedades reumáticas de tipo inflamatorio. Las citoquinas pro inflamatorias han sido señaladas como las responsables de estos trastornos así como los auto anticuerpos que cobran relevancia en el caso de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. Estos anticuerpos estuvieron presentes en nuestro caso reportado y su positividad evidencia el potencial trastorno inmunológico subyacente. Los ANCA han sido descritos como anticuerpos con una elevada correlación clínica, formando parte de los criterios actuales para establecer el diagnóstico de la enfermedad.^(14,15)

La enfermedad de Wegener se caracteriza por asociarse con la presencia de ANCA, que a su vez se utilizan para monitorizar la respuesta al tratamiento. Se han descrito títulos elevados de c-ANCA en más del 90% de los pacientes con enfermedad activa generalizada, y del 40-70% de los pacientes con enfermedad activa localizada.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Entre los pacientes con GW los estudios anatomopatológicos, juegan un papel fundamental y son considerados un factor de innegable valor en el diagnóstico de certeza de la GW. En nuestra paciente resultó difícil establecer el diagnóstico de certeza para lograr definir la terapéutica específica y efectiva para alcanzar el control o la curación. Los estudios de los especímenes histológicos nos mostraron la presencia de un proceso inflamatorio vascular de tipo leucocitoclástico con

predominio de neutrófilos y la granulomatosis considerados como el principal hallazgo histopatológico y anatomopatológico de la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico positivo logramos diferenciar este proceso patológico y descartar la presencia de una tumoración pulmonar, pese a las evidencias clínico radiológicas que inicialmente nos imponía el caso y orientaba hacia un proceso neoplásico.

En este caso se comenzó de forma rápida tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. Para la mayoría de los investigadores se acepta hoy día que los esteroides constituyen la piedra angular del tratamiento de las vasculitis sistémicas dentro de las que se incluye la GW. Los esteroides presentan una acción rápida logrando modular el proceso inflamatorio que constituye la base etiopatogénica de la enfermedad.^(19,20)

Aunque en la mayor parte de los pacientes resultan insuficientes y precisan del uso de drogas inmunosupresoras como la ciclofosfamida, el metotrexate, la azatioprina entre otras cuyos buenos resultados han sido probados en varias series.

De igual modo existen otras modalidades terapéuticas que han sido ensayadas con buenos resultados. Una serie de pacientes han respondido satisfactoriamente al uso de micofenolato mofetil, ciclosporina, e incluso drogas biológicas como los anti-TNF, cuyos mejores resultados se obtienen en la etapa de mantenimiento terapéutico, y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.

En ocasiones resulta mandatorio introducir acciones terapéuticas de tipo intervencionistas en pacientes con afección del tractus respiratorio superior, a nivel de cavidades nasales, senos peri nasales, tabique nasal, y tráquea, en los que se puede instaurar tratamiento local, cuando el paciente está sintomático. Se pueden utilizar corticoides tópicos o intra lesionales, desbridamiento de la vía aérea utilizando terapia con láser, electrocauterio, dilataciones locales con balón o, stent y ocasionalmente traqueotomías. La elección del tipo y tiempo del procedimiento depende de la experiencia del equipo tratante y sólo debe ser hecha en centros de referencia. Las diferentes acciones terapéuticas disponibles hoy día, hacen que la realización de traqueotomía se demore o no sea necesaria, a pesar de que en algunas series hasta 40% de los pacientes la requieren por progresión irreversible de la estenosis.^(21,22)

Si bien nuestra paciente no ha sido tributaria de estas formas de abordaje terapéutico, y las acciones solo fueron intervencionistas a nivel pulmonar, contamos con otras experiencias de nuestra serie de casos por publicar entre los cuales una paciente con esta entidad y con características similares en general ha precisado de intervenciones a nivel de la nariz por lesiones granulomatosas destructivas a nivel del cartílago nasal y de la raquea con traqueotomía por estenos permanente lo cual aporta una enseñanza válida pues ha alcanzado una supervivencia de más de 20 años.

Cabe destacar, que con anterioridad, la GW era considerada una enfermedad de mal pronóstico, con una mortalidad superior al 80% en el primer año, principalmente por falla pulmonar o renal. Sin embargo, en la década de los 70's, cuando Fauci y Wolff, introdujeron la combinación de cortico esteroides y ciclofosfamida, se modificó la evolución de la enfermedad, al permitir un incremento en la tasa de remisión y prolongar la supervivencia, entre el 75 - 90%. El protocolo terapéutico que integra los efectos de los esteroides y la ciclofosfamida vía EV, durante la etapa de inducción, fue escogido para nuestra paciente, debido a que nos ha resultado como el más efectivos en nuestra modesta experiencia y en base a los reportes de la literatura internacional. Actualmente, el tratamiento inicial o de inducción a la remisión, implica el uso de terapia inmunosupresora intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, que en la mayoría de los casos se alcanza de tres a seis meses, mientras que la fase de mantenimiento, tiene como objetivo mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a los inmunosupresores, entre ellos la ciclofosfamida (CFX) fundamentalmente cuando es usada por vía oral. En las formas generalizadas, cuando existe afección renal y hemorragia pulmonar, se prefiere su administración por vía intravenosa.⁽²³⁾

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la Granulomatosis de Wegener es una de las más difíciles tareas a las que cualquier clínico puede enfrentarse. La presencia de una amplia constelación de hallazgos clínicos, serológicos, histológicos y de imagen debe considerarse en su justa medida después de un ejercicio clínico completo. Una apropiada orientación diagnóstica, que considere los diagnósticos diferenciales más adecuados a cada paciente particular y su entorno, es la piedra angular para el diagnóstico oportuno. Estas dificultades son un reto para cualquier médico, que se enfrenta a una enfermedad con elevado riesgo para la vida, un pronóstico grave y discapacidades importantes que puede remedar un proceso tumoral neoplásico de pulmón cuyas implicaciones clínico terapéuticas distan diametralmente del tratamiento que se le ofrece a pacientes con enfermedades inflamatorias vasculíticas de tipo autoinmunes como la GW.

El reporte y experiencias resultantes de este reporte de casos pueden ayudar a los interesados en este tema y especialistas que atienden a este tipo de pacientes en desarrollar un mejor desempeño científico a futuro mediato.

REFERENCIAS

- 1-Simón Hoyos Patiño. Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves. Volumen 18Número 1, 2016 ISSN: 1817-5996 .www.revreumatologia.sld.cu
- 2-Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann InternMed*. 1992 Mar 15. 116(6):488-98. [Medline].
- 3-García Ribes M. 2006-2016: diez años de inmersión en el mundo de las enfermedades raras. *Aten Primaria* [Internet]. 2016 [citado 25 Dic

2016];48(4):217-18. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-linkresolver-2006-2016-diez-anos-inmersion-el-S0212656716300506>

4-Young P. Granulomatosis con poliangeítis. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2014 [citado 25 Dic 2016];74(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000300020

5-Melania Martínez-Morillo, Dolores Grados, Dolores Naranjo-Hansb, Lourdes Mateo, Susana Holgado y Alejandro Olivé. Granulomatosis con poliangeítis (WG9). Descripción de 15 casos. Reumatol Clin. 2012; 8(1):15-19. Disponible: www.reumatologiaclinica.org

6-Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* August 2005. 7:270-275.

7-Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, et al. Airway involvement in Wegener's granulomatosis (Review). *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):755-75. Citado en Pubmed; PMID: 18037115.

8-Valero Roldán J, Nuñez Castillo D, Fernández Fígares C, et al. Hemorragia alveolar masiva en la granulomatosis de Wegener. SEMERGEN-Medicina de Familia [Internet]. 2014 May-June [citado 25 Dic 2016];40(4):e81-e85. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-hemorragia-alveolar-masiva-granulomatosis-wegener-S1138359313000609>

9- Massa M, Emery NC, Bosio M, et al. Estenosis subglótica y granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en dos casos. *Rev méd Chile.* 2014;142(3):382-5. Citado en Pubmed; PMID: 25052277.

10-Beatriz Zazueta Montiel, Luis Felipe Flores Suárez. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin.* 2011; 7(S3):S1-S6. Disponible: www.reumatologiaclinica.org

11-14. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Aug. 62(8):1166-73. [Medline]

12-Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. *Am J Med.* July 2007. 120:643.e9-14. [Medline].

13-Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* September 2000. 43(9):2025-33. [Medline].

14-Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun.* February-March 2008. 30:29-36. [Medline].

15- Leavitt R Y, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* August 1990. 33(8):1101-1107. [Medline].

16- C.G. Kallenber. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 19 (2007), pp. 17-24

<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3280119842> | [Medline](#)

17- M.M. Boomsma, C.A. Stegerman, M.J. Van der Leij, W. Oost, J. Hermans, C.G. Kallenberg, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*, 43 (2000), pp. 2025-2033

[http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-Q)

18- P.M. Villiger, L. Guillevin. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev*, 9 (2010), pp. 812-819

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.009> |

19- Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-290. [[Links](#)]

20- Vera-Lastra O. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009;146:121-129. [[Links](#)]

21- Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2010; 120(12):2452-5. Citado en Pubmed; PMID: 20972970.

22- Dra. Tamara Álvarez Herrera, I Dra. Gladys Santana Matheu, I Dr. José Fernando Placeres Hernández. Enfermedad de Wegener o granulomatosis con poliangeítis. Presentación de un caso *Rev. Med. Electrón.* vol.40 no.3 Matanzas may.-jun. 2018

23- DeGroot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. May 2009.150:670-80.

Conflicto de interés:

Los autores refieren no tener conflicto e interés.