

# ¿Granulomatosis de Wegener o vasculitis asociada a ANCA?

## *Wegener's granulomatosis or ANCA-associated vasculitis?*

Amador Ovalle<sup>(1)</sup>; Juan Ricardo Lutz<sup>(1)</sup>

### RESUMEN

Las enfermedades asociadas a ANCA son de gran interés clínico e investigativo. Los nombres y las clasificaciones actuales son objeto de gran debate. El epónimo 'granulomatosis de Wegener', en particular, ha sido cuestionado, no sólo por su falta de valor predictivo sino por haber sido tomado de un oficial nazi.

**Palabras clave:** ANCA, vasculitis, granulomatosis de Wegener.

### ABSTRACT

ANCA-associated diseases are of high interest in clinical medicine and research. Current denominations and classifications are the subject of intense debate. The eponym "Wegener's granulomatosis" has been questioned, not only for its lack of predictive value, but also for belonging to a Nazi officer.

**Palabras clave:** ANCA, vasculitis, Wegener's granulomatosis.

*Rev Colomb Neumol 2010; 22(3): 104-107.*

Desde que salió a la luz pública (1) el pasado nazi de Friedrich Wegener, alrededor del mundo se ha cuestionado (2-5), la validez de este epónimo. En general, la clasificación de las vasculitis sistémicas y la mayoría de sus nombres, están siendo revisadas. En Colombia, sin embargo, el tema ha pasado un tanto desapercibido, o sólo se ha tocado (7) de forma tangencial. Este trabajo tiene como propósito una breve revisión del tema.

### VASCULITIS

Las vasculitis sistémicas son alteraciones inflamatorias y destructivas de las paredes de los vasos sanguíneos, causadas por mecanismos inmunológicos diversos. Estos desórdenes son heterogéneos y su explicación teórica ha variado durante la historia, de acuerdo al nivel de conocimiento de cada época, dando como resultado diferentes esquemas de clasificación. En general, y desde una perspectiva histórica, la clasificación se ha basado en el tamaño de los vasos más afectados: vasculitis de gran, mediano y pequeño vaso.

La periarteritis nodosa, la primera vasculitis sistémica conocida, fue descrita por Kussmaul y Maier en 1866 (8). En la autopsia de un paciente de 27 años encontraron nódulos gruesos en las arterias de mediano vaso. Años después, con mejores herramientas anatomopatológicas, se le denominó poliarteritis nodosa.

La era moderna de las vasculitis sistémicas comienza a finales del siglo XX con el descubrimiento de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (9), asociados con vasculitis de pequeños vasos y con glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune. En los años ochentas se inicia, de forma frenética, la búsqueda de los blancos (targets) de estos autoanticuerpos y pronto son descubiertas (10, 11) la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3) en neutrófilos y monocitos. Observaciones in vitro siguieron que los ANCA participan en la patogénesis de la inflamación vascular, pero la controversia termina cuando se demuestra, en modelos animales, que MPO-ANCA causan glomerulonefritis necrotizante y vasculitis de pequeño vaso. Por el con-

(1) Neumólogo, Hospital Universitario Mayor. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Doctor Amador Ovalle, correo electrónico: ovalle.amador@urosario.edu.co

**Recibido:** septiembre 2 de 2010. **Aceptado:** septiembre 10 de 2010.

trario, pese a la evidencia in vitro de que PR3-ANCA pueden causar destrucción celular endotelial, los modelos animales no han desarrollado vasculitis ni glomerulonefritis.

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología publica (12) criterios generales de clasificación, dando paso a los esquemas actuales, que reconocen alrededor de unas 20 formas primarias y varias categorías secundarias. No obstante, estos criterios tenían grandes inconvenientes en la práctica clínica porque, por un lado, no incluía a los recién descubiertos ANCAs y, por otro, desconocía el concepto de poliangiitis microscópica, ya conocida en Europa. En 1992, las diferencias entre Europa y América se dirimen en un consenso internacional realizado en Chapel Hill (13) en donde surge una clasificación conjunta. Aunque esta nomenclatura estaba basada principalmente en criterios histopatológicos y tiene en cuenta la presencia o no de los ANCAs, se le ha criticado porque se permite hacer diagnósticos sólo con imaginología y clínica, sin requerir de los ANCAs. En realidad, la nomenclatura de Chapel Hill no intentó establecer criterios diagnósticos. En la actualidad no se han adoptado ampliamente los criterios publicados para distinguir a las vasculitis asociadas a ANCA de otras formas de vasculitis.

Algunos autores (14) consideran que en la práctica clínica la diferencia entre granulomatosis de Wegener y poliarteritis microscópica no solo es difícil, sino innecesaria e irrelevante. De hecho, estos nombres son malos predictores de la historia natural de la enfermedad, ya que sólo son descripciones clinicopatológicas. Es este sentido, algunos autores creen que tal vez sea más útil especificar el serotipo de ANCA, que tiene mayor poder predictivo.

## HERR FRIEDRICH WEGENER



Para Pérez Tamayo (15) faltar al deber moral de investigar es la violación más grave de la ética médica "el acto supremamente inmoral dentro de la medicina". En este sentido Friedrich Wegener no sólo cumplió a cabalidad, sino que puede considerarse una de las figuras cimeras de la profesión, uno de los Grandes Médicos, laureado mundialmente, y quien tuvo el tremendo y raro honor de bautizar a una enfermedad con su nombre.

Apasionado de la patología llegó a realizar alrededor de 120 autopsias al final de su graduación, pero quien lo

enrumbó hacia la granulomatosis fue el cuerpo de un hombre de 38 años que había muerto de fiebres prolongadas y uremia. Tenía deformidad nasal, destrucción del septum, del oído medio y lesiones similares en la vía aérea superior. El examen histológico de los riñones reveló inflamación granulomatosa. El caso tenía grandes similitudes con uno publicado por Heinz Klinger, condiscípulo de Wegener en la escuela de medicina, que a la postre sería el primer caso reportado. En 1934 encontró entre sus autopsias otro caso similar: una mujer con rinitis crónica e insuficiencia renal, con cambios histológicos muy parecidos a su primer caso. Se descartó etiología infecciosa.

Pese a su espíritu metódico y aplicado, la investigación resultaba ser un ejercicio frustrante, después de 4.000 autopsias no lograba encontrar su tercer caso. Éste apareció en una reunión de patólogos, en manos de Staemler. No obstante, para 1939 ya era considerado descriptor de una enfermedad.

En septiembre de este mismo año, la Wehrmacht invade Polonia y captura a Lodz, la ciudad más importante de la región ocupada. Wegener, siempre dispuesto a repartir nombres, es enviado por el gobierno nazi en 1940 a tomar parte de los eventos de retitulación de la ciudad, a quien le encasquetan Litzmannstadt, por un militar alemán de la primera guerra mundial. La otra misión de Wegener era realizar un censo: cuando el facultativo nazi llegó, Lodz tenía una población de 672.000 habitantes, de los cuales poco más del 30% eran judíos. No es posible saberlo, pero seguramente Friedrich sacaba sus propias cuentas: ¿Cuántos de estos judíos tendrán granulomas no tuberculosos en sus riñones? 70.000 fueron reclutados para trabajos forzados, pero los ancianos, niños y los enfermos, poco más de 150.000, fueron hacinados en el gueto. Wegener montó su centro de necropsias a 3 cómodas cuerdas del gueto, en donde realizaba entre 50 a 100 autopsias por mes. En total murieron 43.000 judíos.

Friedrich había ingresado a Las Camisas Pardas (SA, por sus siglas en alemán) muchos años antes de que Hitler llegara al poder, es decir, no fue por coacción sino por convicción. De hecho, las camisas pardas le allanaron el camino hacia el poder al partido nazi. Wegener era un convencido de la causa nacional socialista, compartía la idea de la superioridad racial y era partidario de una filosofía de la violencia, que inevitablemente condujo a un asesinato en masa. Las camisas pardas o Sturmabteilung, que se puede traducir como departamento de tormenta o secciones de asalto, era una organización paramilitar del partido nazi que llevaban a cabo pequeños actos violentos callejeros llamados Zusammenstöße. Fueron el primer grupo paramilitar nazi

que creó títulos y rangos pseudo-militares para sus miembros, Friedrich recibió el título de SA-Standartenführer: Coronel de las SA. Tras la llegada nazi al gobierno, las camisas pardas obtuvieron tanto poder que fueron consideradas por otros nacionalsocialistas como una organización radical y peligrosa. El acto más relevante fue la conocida noche de los cristales rotos, que, junto a las SS, organizaron importantes actos vandálicos contra la comunidad judía, destruyendo comercios y sinagogas. Pese a que Hitler ordenó la ejecución de sus máximos dirigentes en la llamada noche de los cuchillos largos, la organización existió hasta finales de la guerra. Pero pertenecer a un partido político y comulgar con cierta ideología no es en sí mismo un delito, ni asunto de la ética médica.

En 1945 cae en manos del ejército norteamericano pero los cargos fueron retirados. Godman y Churg publicaron en 1954 "La Granulomatosis de Wegener", en donde se hizo reconocimiento a su trabajo, en 1964 se incorpora nuevamente a la actividad académica en la universidad de Lubeck y se retira en 1970 con homenaje de gran envergadura. No sólo vivió para ver el advenimiento de la ciclofosfamida, tratamiento de la enfermedad que él había sentenciado como fatal, sino que fue testigo del descubrimiento de los ANCA. Un año antes de morir recibe de parte The American College of Chest Physicians el "Master Clinician Award".



Gueto de Lodz.

## ¿CUÁL ES EL DELITO?

Aunque se sospecha que participó en experimentos de altitud de los nazis y que las autoridades polacas lo acusaron de seleccionar internos de Kochanowka para asesinarlos y realizar estudios anatomopatológicos, no hay evidencia concluyente para relacionar a Wegener directamente con crímenes. Por otro lado, sus lazos familiares y sus amigos estaban en la alta jerarquía nazi: su mentor fue Martín Staemmler, un prominente agente del régimen, su hermano fue un entusiasta nazi que logró el grado de coronel en las SS, y el mismo Dr. Wegener eligió trabajar con organizaciones nazi con agendas raciales, sustento teórico del genocidio nazi. Pero hasta ahora ningún crimen probado, ¿Por qué entonces quitarle el apellido a su enfermedad?

El único hecho probado fue trabajar con cadáveres procedentes del gueto de Lodz, lo cual, en nuestra opinión, es suficiente falta a la ética médica. Bajo un régimen totalitario no se exige heroísmo a las personas, la prudencia es comprensible, sin embargo, en 1967, cuando publicó una revisión detallada sobre la granulomatosis que llevaba su apellido, debió haber declarado que había trabajado con cadáveres del gueto de Lodz para proyectos del gobierno nazi y que no había utilizado la información obtenida allí para nutrir su proyecto personal. Wegener optó por el silencio, el cual nos otorga la libertad para creer que sí lo hizo. Algunos pacientes de la Vasculitis Foundation of North America han manifestado malestar por llevar el nombre de un coronel de las camisas pardas (18).

## REFERENCIAS

1. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis: probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology* 2006; 45: 1303-6.
2. Rosen MJ. Dr. Friedrich Wegener, the ACCP and history. *Chest* 2007; 132: 739-41.
3. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, et al. Wegener's granulomatosis. *Lancet* 2006; 367: 1362-6.
4. Savel RH, Goldstein EB, Savel H. Time does not heal all wounds: medical luminaries, National Socialism, and the American College of Chest Physicians. *Chest* 2007; 132: 2064-5.
5. Lefrak SS, Matteson EL. Friedrich Wegener: the past and the present. *Chest* 2007; 132: 2065.
6. Girard P. Comment on Dr. Wegener editorial. *Chest* 2007; 132: 2066.
7. Camargo JP, et al. Granulomatosis de Wegener Un pasado ligado al presente *Acta Med Colomb* 2007; 32(3).
8. Klinger H. Glanzformen der periarteritis nodosa. *Frankf Z Pathol* 1931; 42: 455-80.

9. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? *BMJ* 1982; 285: 606.
10. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 277-8.
11. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-7.
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
13. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG: Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of a international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
14. Ronald J. Falk\* and J. Charles Jennette† ANCA Disease: Where Is This Field Heading? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 745-52.
15. Pérez-Tamayo R. *Ética Médica Laica*. Primera edición, México D.F. Fondo de Cultura Económica; 2002. p. 141-67.
16. De-nazification of the Dr Friedrich Wegener. De-nazification panel at Eutin. Eutin: Schleswig-Holstein, 1947. p.7.
17. Browning CR. Genocide and public health: German doctors and Polish Jews, 1939-1941. *Holocaust Genocide Studies* 1988; 3: 21-36.
18. Woywodt A, Matteson E. Should eponyms be abandoned? Yes. *BMJ* 2007; 335: 424.