

Granulomatosis de Wegener en la Infancia

Marques, Inés del Carmen *
 Silberberg, Raquel de **
 López, Horacio José ***
 Apaz, María Teresa ****

Cátedra de Pediatría y Neonatología Prof. Héctor Shroeder. Hospital de Niños. Universidad Nacional de Córdoba.

* y *** Médicos del Pabellón Minetti. Hospital de Niños de Córdoba.

** Médica del Servicio de Neumonología, Hospital de Niños de Córdoba y del Servicio de Pediatría del Hospital Privado de Córdoba.

**** Médica del Servicio de Reumatología del Hospital de Niños de Córdoba.

RESUMEN

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad de etiología desconocida, poco frecuente en adultos, excepcional en la infancia, que se caracteriza por un cuadro clínico-patológico de vasculitis necrotizante granulomatosa de vasos pequeños.

Se presentaba el caso de una niña de 14 años de edad, quien evidencia la tríada clásica de sinusitis, afectación pulmonar con hemosiderosis e infiltrados alveolares bilaterales difusos y glomerulonefritis. Además presentaba proptosis, queratoconjuntivitis, dacrioadenitis, retinitis miliar, otitis, cefalea, neuritis, artralgias, mialgias, tos, hemoptisis, fiebre y anemia. El cuadro, compatible con Granulomatosis de Wegener, fue tratado con Trimetoprima-Sufametoxazol (TMP-SMZ), prednisona y ciclofosfamida, con buena evolución hasta el momento de esta presentación.

SUMMARY

Wegener's Granulomatosis (WG), is a disease of unknown cause of a low frequency in adults and exceptional in childhood, characterized by granulomatous necrotizing vasculitis of small arteries.

A case of a female child of 14 years old is presented. She showed the classic triad of sinusitis, lung involvement with hemosiderosis and diffuse bilateral alveolar infiltrates and glomerulonephritis; also the child showed proptosis, keratoconjunctivitis, dacrioadenitis, miliar retinitis, otitis, cephalaea, neuritis,

artralgias, mialgias, cough, hemoptysis, fever and anemia. The clinical course was compatible with Wegener's granulomatosis. The treatment was Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ), prednisone and cyclophosphamide with good progression until this presentation.

Palabras claves: Granulomatosis - Sinusitis - Hemosiderosis - Glomerulonefritis - Dacrioadenitis.

INTRODUCCION

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente, caracterizada desde el punto de vista anátomo-patológico por la existencia de una vasculitis con formación de granulomas en el tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y una vasculitis sistémica de pequeños vasos con afección venosa importante (1, 2, 3). Su causa sigue sin determinarse, pero el compromiso clínico primario del aparato respiratorio sugiere la posibilidad de un antígeno o un patógeno inhalado. Sin embargo, no se demostró ningún agente infeccioso o antígeno ambiental (2). El mecanismo lesional parece ser mixto y estaría mediado por una reacción de hipersensibilidad tipo III por inmunocomplejos circulantes (IC) y otra de hipersensibilidad tipo IV (celular), responsables de la necrosis de la pared vascular y de la formación de granulomas (1, 4).

No es común en la infancia, con sólo 27 casos reportados en el grupo pediátrico (5). Su aparición suele producirse en la quinta década, siendo más frecuente en varones (1, 2, 6).

La incidencia de participación sistémica es la siguiente: tracto respiratorio (100%), tracto urinario (83%), articulaciones (56%), piel y músculo (44%), ojos u oído medio (39%), corazón o pericardio (28%) y sistema nervioso (22%) (7).

Los estudios de laboratorio significativos son: eritrosedimentación acelerada, anemia, trombocitosis, hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo positivo (+), anticuerpos anti-músculo liso (+) y sedimento urinario anormal en la mayoría de los casos (2). Cuando se instaura el fallo renal se encuentra aumento de urea y creatinina sanguíneas. Actualmente se ha demostrado la presencia de auto-anticuerpos contra el citoplasma de granulocitos y monocitos (ANCA), con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% para GW (8).

El diagnóstico definitivo se realiza con una biopsia de pulmón a cielo abierto, que revela la típica vasculitis granulomatosa. La biopsia renal muestra una glomerulonefritis necrotizante difusa o segmentaria, acompañada por una reacción granulomatosa asociada con la pared de vasos sanguíneos. Sin embargo rara vez se hallan los granulomas y arteritis en biopsias renales percutáneas. Pueden verse extensas medialunas en pacientes con insuficiencia renal rápidamente progresiva. En la inmunofluorescencia pueden encontrarse depósitos granulares difusos o focales de inmunoglobulinas y C3 en los glomérulos (9).

El pronóstico de esta enfermedad, sin tratamiento, es malo, encontrándose la muerte en un plazo de 6 meses. Con un tratamiento combinado de corticoides y citostáticos la sobrevida en un año es mayor del 80%; lo más comúnmente usado es la asociación de prednisona y ciclofosfamida oral (2, 5, 9). Se ha intentado el uso de pulsos de ciclofosfamida con resultados variables (10, 11).

CASO CLINICO

Paciente de 14 años, y de sexo femenino, derivada de Santiago del Estero, con diagnóstico y tratamiento para tuberculosis, Comienza tres meses previos a la consulta con: inapetencia, irritabilidad, dolor de espalda e importante pérdida de peso (10 Kg). La radiografía de tórax muestra infiltrado pulmonar bilateral difuso (Fig. 1). Al examen físico se comprueba: fiebre, tos productiva, vómitos, palidez, desnutrición de 1er. grado, dacrioadenitis bilateral, hemorragia subconjuntival, queratoconjuntivitis, escleritis y proptosis del lado derecho. Fondo de ojo: máculas pálidas, blanquecinas, especialmente en polo posterior

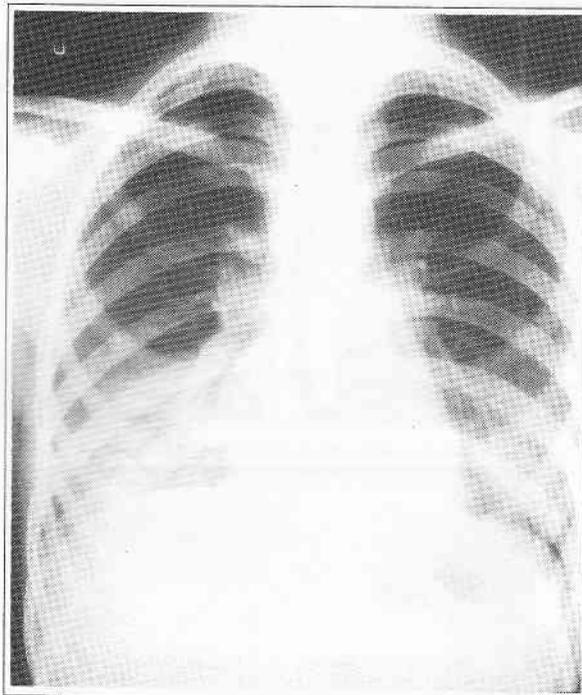


Figura 1

Tele Rx de tórax (F). Infiltrados alveolares difusos en ambos campos pulmonares

derecho. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular disminuido y estertores crepitantes diseminados en ambas bases. El laboratorio inicialmente demostró: neutrofilia, anemia (Hb: 7,9 mg%), trombocitosis (plaquetas: 717.000/mm³), eritrosedimentación 1ra. hora: 125 mm. Función hepática y renal: normales. PPD (-). ELISA para TBC (-). Proteína C reactiva: positiva 1:40. Fueron negativos: Ac. antinucleares, Ac. anti DNA, Ac. anti SM, serología para Chagas, toxoplasmosis y lúes; inmunodifusión para micosis (histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis); Ac. para cándida y aspergillus.

A los 15 días de su ingreso no evolucionaba bien, se intensificó su anemia, persistía su compromiso ocular y pulmonar a lo que se agregó fotofobia, otitis media, cefalea frontal, hemoptisis, artralgias y mialgias, neuritis y mayor pérdida de peso. Se repiten los análisis de laboratorio comprobándose hematuria (+++) con sedimento nefrítico, urea elevada (86 mg/dl), creatinina elevada (1,79 mg/dl), calciuria levemente elevada (5,4 mg/Kg/día). Factor reumatoideo positivo 1:10.240 (látex). IgG elevada (1.520 mg/dl) (VN hasta 1.080 mg/dl). La tomografía axial computada de órbita: imagen isodensa en cara interna de ambas órbitas (Fig. 2). Tomografía lineal de senos paranasales: quiste mucoso

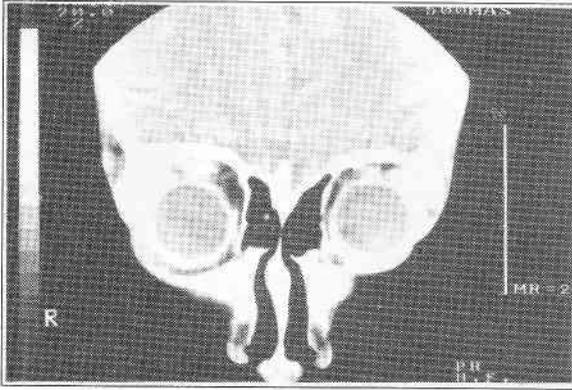


Figura 2

TAC ocular. Imagen isodensa en la cara interna de la pared externa de ambas órbitas

Figura 5A

(HE x 1000)

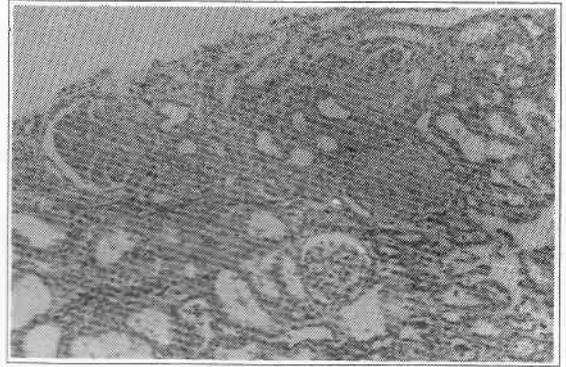
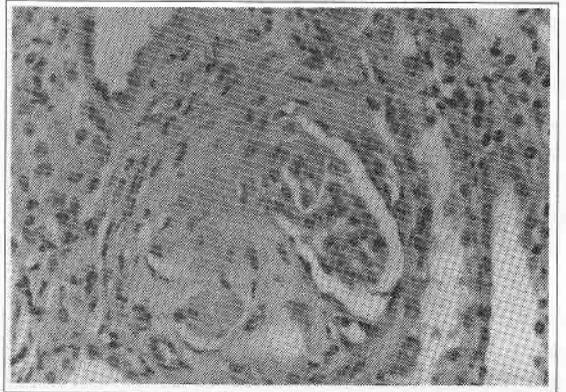


Figura 5B

(HE x 400)



Figuras 5A y 5B

Biopsia renal. Glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas - Esclerosis glomerular. (HE x 100 y x 400)



Figura 3

Tomografía lineal de senos paranasales. Imagen nodular en seno maxilar y frontal izquierdos, sin destrucción ósea.

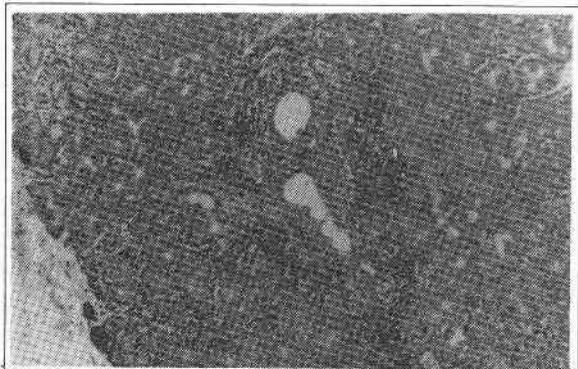


Figura 4

Biopsia de glándula lagrimal. Dacrioadenitis crónica inespecífica. Marcado infiltrado linfohistiocítico y algunas células plasmáticas entre los acinos y en los tabiques fibrosos interlobulares. (H.E. x 100)

maxilar y frontal izquierdo (Fig. 3). Radiografía de senos paranasales: velamiento maxilar bilateral (Fig. 6 a y b).

Se practicó biopsia renal, informe: glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas, esclerosis glomerular avanzada (Fig. 5 a y b). Inmunofluorescencia: depósitos glomerulares difusos de IgA, IgM y complemento (C3) en glomérulos. La biopsia de glándulas lagrimales demostró (dos en total): dacrioadenitis crónica inespecífica (Fig. 4). Inmunofluorescencia: pequeños depósitos granulares de IgM. La biopsia pulmonar por punción reveló: hemosiderosis pulmonar (el material no abarcó vasos pulmonares) (Fig. 7).

La espirometría demostró obstrucción de pequeña vía aérea.

Dado el cuadro clínico, de laboratorio y los informes anatomopatológicos, se solicitó: Ac. antimembrana basal glomerular (-) y Ac. anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), estos últimos positivos, llegándose así al diagnóstico de Granulomatosis de Wegener.

El tratamiento incluyó: prednisona (1,5 mg/Kg/d.), a lo que se sumó ciclofosfamida (2 mg/Kg/d.) y

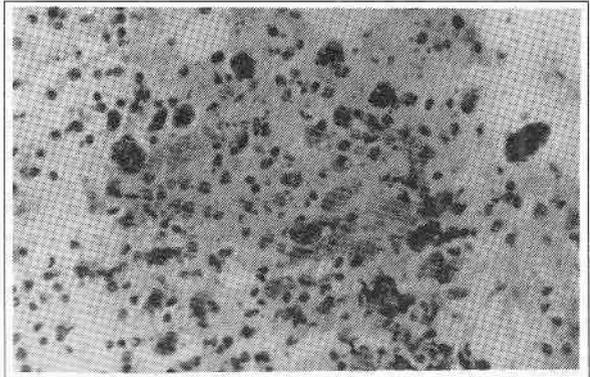


Figura 7
Punción biopsia pulmonar. Se observa fibrina, eritrocitos, células plasmáticas, leucocitos polimorfonucleares y numerosos macrófagos cargados de hemosiderina. El material no abarcó a vasos pulmonares. Diag. Hemosiderosis (HE x 400)

TMP-SMZ (6 mg/Kg/d.).

La evolución fue buena, con recuperación de peso, resolución completa de la neumopatía, persistiendo ligera protrusión de glándulas lagrimales. Se evidenció descenso progresivo de la eritrosedimentación,

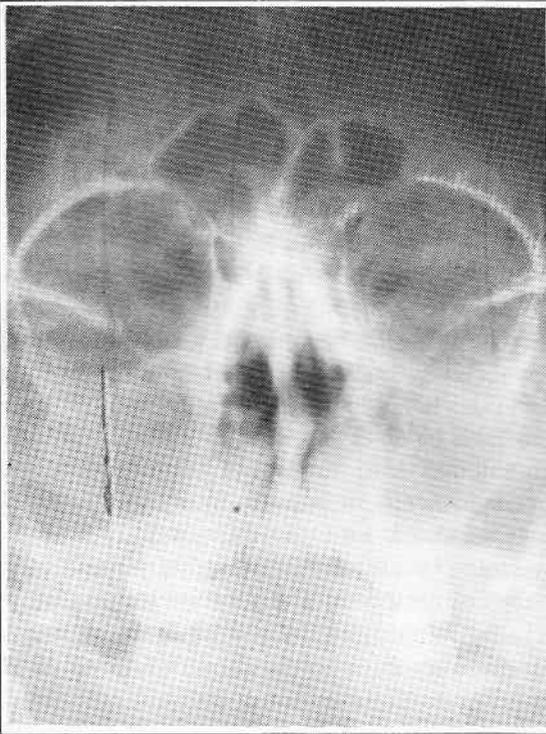


Figura 6A
Rx de senos paranasales. Velamiento homogéneo de ambos senos maxilares

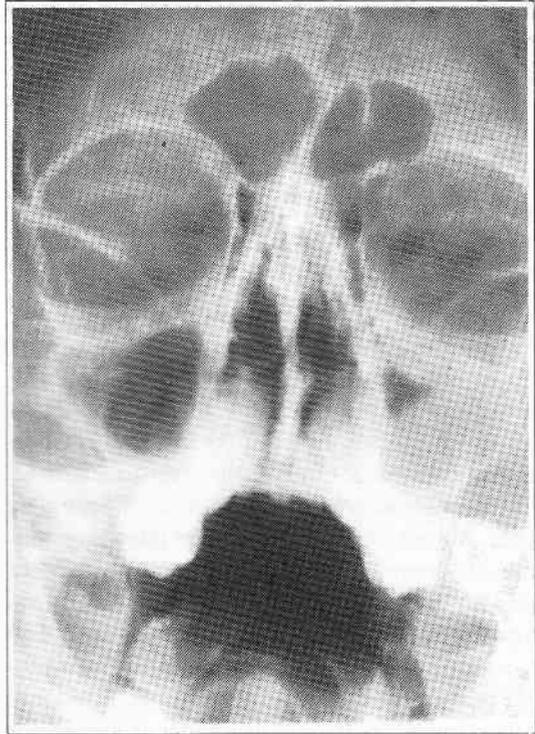


Figura 6B
Rx de senos maxilares. Mejoría de su sinusitis después de 40 días de tratamiento.

negativización del factor reumatoideo y ANCA y recuperación de la función renal (urea y creatinina normales).

DISCUSION

La forma clásica o generalizada de la GW caracterizada por enfermedad del tracto respiratorio superior e inferior, con granulomas necrotizantes y vasculitis renal, ocurre en el 85% de los casos. En un 15% la GW se presenta sin compromiso renal o sistémico (5, 12).

Se desconoce la causa de la GW, pero existen pruebas de hiperreactividad del sistema inmune (1, 2, 4, 13). La elevación de IgG y de IgA, con IgM normal o algo deprimida, es característica. En el 60% de los pacientes el factor reumatoideo en el suero es positivo (2, 3, 7). Existen complejos inmunes circulantes y anticuerpos anti-músculo liso en algunos casos.

La inmunofluorescencia de biopsias renales demuestra la presencia de depósitos granulares focales o difusos de la IgG, IgM y C3 en los glomérulos (5, 9, 12, 13, 14).

Se han encontrado autoanticuerpos que reaccionan con el citoplasma de granulocitos y monocitos (ANCA), con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% en las formas activas de la GW; incluso se han utilizado para diagnóstico y seguimiento de esta patología porque los mismos tienden a desaparecer en la remisión y a elevarse nuevamente en la recaída (8).

Los síntomas y signos comunes de presentación de esta enfermedad incluyen tos, rinitis, otitis, sinusitis, artralgias y hemoptisis (5). Con menor frecuencia suele haber gingivitis, epistaxis, angina, laringitis, deformidades de la nariz en silla de montar, fiebre, mialgias, pérdida de peso, úlceras bucales y nódulos subcutáneos dolorosos (2, 7).

Los pulmones están comprometidos prácticamente en todos los pacientes: sin embargo, los signos pueden ser variables e inespecíficos: incluso la enfermedad pulmonar puede estar ausente o no detectarse (2, 5). Generalmente se presenta tos, disnea y hemorragia pulmonar. Aún en ausencia de síntomas las radiografías de tórax son anormales. La manifestación radiológica típica es el infiltrado bilateral nodular múltiple; sin embargo, pueden encontrarse lesiones únicas. Los infiltrados sin bordes bien definidos son más frecuentes que los nodulares discretos. En ambos tipos de lesiones se observa cavitación. Existen infiltrados en los campos pulmonares superiores e inferiores, a veces de naturaleza transitoria (2, 3, 5, 12).

Los senos paranasales están involucrados en casi todos los enfermos. Los signos radiológicos varían

entre engrosamiento mucoso y pansinusitis, con niveles hidroaéreos múltiples (2). La patología de base suele complicarse con una infección por *Staphylococcus aureus* (12). Un pequeño número de casos presenta destrucción del cartilago del tabique nasal con colapso y perforación (5).

La participación renal ocurre en el 85% de la GW: clínicamente puede ser asintomática y lo primero que aparece es un sedimento urinario anormal. La hipertensión arterial es excepcional (2, 6, 9). El espectro de esta lesión es amplio, pudiendo desarrollar desde una glomerulonefritis segmentaria focal con hematuria mínima y una pequeña insuficiencia renal, a una glomerulonefritis rápidamente progresiva con hematuria, piuria, cilindruria y franco fallo renal (5, 15). La biopsia renal percutánea es a menudo inespecífica (9). El ojo está comprometido en el 39%; lo más característico es la proptosis, que suele ser unilateral; la dacrioadenitis, además de conjuntivitis, episcleritis, queratitis, escleritis ulcerosa y más raramente neuritis óptica, vasculitis de los vasos ópticos y oclusión de la arteria retiniana; una demora en la iniciación del tratamiento puede llevar a un deterioro funcional rápido (1, 2, 3, 7, 16).

El corazón se afecta en el 28%, siendo lo más frecuente la pericarditis. Puede encontrarse pancarditis y vasculitis de las arterias coronarias (2, 3, 7).

En el 22% de los enfermos se encuentra disfunción del sistema nervioso, siendo lo más habitual el compromiso de los nervios periféricos, con un patrón de polineuritis. A veces existe invasión directa por los granulomas sinusales o parasinusales hacia meninges y cerebro. La vasculitis puede, por otro lado, dar lugar a infarto cerebral, hemorragia intracerebral o subaracnoidea (1, 2, 3, 7, 16).

El diagnóstico de la GW es clínico-patológico. Lo mejor es la biopsia pulmonar a cielo abierto, que revela la vasculitis necrotizante granulomatosa típica. Las tomas de sitios activos de la nasofaringe pueden demostrar la histopatología característica, pero por lo general la inflamación crónica con o sin formación de granulomas sólo sugiere el diagnóstico. Menos frecuentemente se pueden encontrar las lesiones patognomónicas en el conducto auditivo, la piel, el músculo, el tejido gingival o la región retroorbitaria (2). La biopsia renal percutánea puede ser inespecífica; pero el hallazgo de una glomerulonefritis focal y segmentaria, o una rápidamente progresiva, con o sin granulomas, con una inmunofluorescencia que demuestra depósitos granulares focales o difusos de Ig y C3 en los ovillos capilares, en el medio clínico apropiado, que induce al diagnóstico de GW. Además la biopsia renal es imprescindible para determinar la extensión de la enfermedad y su pronóstico (2, 3, 5, 6, 9, 12).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, sífilis, sarcoidosis, beriliosis, granuloma de la línea media y enfermedad granulomatosa de la infancia (2, 12, 17). Otras patologías de naturaleza inmunológica que pueden ocasionar vasculitis como lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, granulomatosis alérgica, glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva, crioglobulinemia mixta esencial, púrpura de Schönlein Henoch, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo (2, 5, 6, 18, 19). Neoplasias como carcinomas nasofaríngeos, linfomas, sarcomas, tumores pulmonares primitivos y metastásicos, enfermedad de Hodgkin, linfoma de pulmón y leucemias.

El síndrome de Goodpasture es el más difícil de diferenciar de la GW. En el primero existe hemorragia pulmonar en asociación con glomerulonefritis; se encuentra en sangre la presencia de Ac. anti-membrana basal glomerular (MBG) y en la inmunofluorescencia de la biopsia renal depósitos de IgG, raramente IgA e IgM y frecuentemente C3 en forma lineal a lo largo de la MBG. Generalmente no presenta otros órganos afectados como sucede en la forma clásica de la GW (5, 6, 9, 12). Algunos autores han descrito la posibilidad del depósito granular en la MBG de IgG, IgA, IgM y C3 en el Síndrome de Goodpasture (13, 20).

La GW no tratada posee una supervivencia media de 5 meses, con una tasa de mortalidad del 90% a los 2 años (2). El compromiso respiratorio es responsable de la morbilidad, pero el daño renal es el que determina la mortalidad; por lo tanto el tratamiento debe ser realizado en forma precoz (5, 9). Se administra ciclofosfamida 2 mg/Kg/día y prednisona 1 mg/Kg/día vía oral para inducir la remisión. La prednisona es dada diariamente por 2 ó 3 semanas y luego en días alternos durante 1 ó 2 meses; cuando la enfermedad remite se reduce gradualmente la dosis a la mitad en días alternos por el lapso de 6 meses a un año. la ciclofosfamida es continuada a la misma dosis por un año después que la remisión clínica se ha estabilizado (2, 5).

Algunos autores han utilizado pulsos mensuales de ciclofosfamida con resultados variables, observándose inducción rápida de la remisión, menos efectos colaterales, pero mayor porcentaje de recaídas que con la administración oral (10, 11). Otros citostáticos han sido usados en casos de toxicidad a esta droga, como la azatioprina, el cloranbucil y el methotrexato, con resultados variables (2, 5). Otros autores han observado remisión de la GW con el uso de TMP-SMZ en forma prolongada, demostrando que esta patología puede estar desencadenada por una infección no identificada (21).

Si el diagnóstico y el tratamiento se demoran,

el cuadro progresa a insuficiencia renal crónica. En los pacientes con GW en remisión clínica puede efectuarse trasplante renal (12).

CONCLUSION

El caso que presentamos se trata de una niña de 14 años de edad con clínica, radiología, laboratorio y biopsia renal compatible con GW. La biopsia pulmonar sólo demostró hemosiderosis debido a que fue realizada por punción y no a cielo abierto; por lo tanto el material (escaso) no abarcó vasos pulmonares. Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos y monocitos fueron positivos, lo que permitió afirmar el diagnóstico de GW.

Actualmente está con tratamiento combinado con ciclofosfamida, prednisona y TMP-SMZ, con buena evolución. □

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch, J.; Vilardell, M.; García-Bragado, F.: *Vasculitis. Medicine* 1985; 13: 682-697
2. Cupps, T.R.; Fauci, A.S.: *Las vasculitides. 1a. ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 1983: 71-85*
3. Fauci, A.S., Wolf, S.M.: *Wegener's Granulomatosis: Studies in eight-teen patients and a review of the literature. Medicine* 1973; 52: 535-558
4. Stiles, D.P., Fudenberg, H.H., Sotobo, J.D.; Wells, J.V.: *Inmunología básica y clínica. 5a. ed. México: El Manual Moderno, 1985: 430-458*
5. Hall, S.L.; Miller, L.C.; Duggan, E.; Mauer, S.M.; Beatty, E.C.; Hellerstein, S.: *Wegener's granulomatosis in pediatric patients. J. Pediatr.* 1985; 106: 737-744

6. Herman, P.G.; Balikian, J.P.; Seltzer, S.E.; Ehrie, M.: *The pulmonary-renal syndrome. Am. J. Roentgenol* 1978; 130: 1.141-1.148.
7. Fraser, R.G.; Paré, J.A.P.: *Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2a. ed. Barcelona: Salvat, 1981: 979-985*
8. Cohen Tervaert, J.W.; Van der Woude, F.J.; Fauci, A.S., "et al": *Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2.461-2.465
9. Brenner, B.M.; Rector, F.C.: *El Riñón 2. 3a. ed. Bogotá: Panamericana, 1989; "Vol." 2: 1.057-1.129*
10. Cupps, T.R.: *Cyclophosphamide: to pulse or not to pulse? Am. J. Med.* 1990; 89: 399-402
11. Hoffman, G.S.; Leavitt, R.Y.; Fleisher, T.A.; Minor, J.R.; Fauci, A.S.: *Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. Am. J. Med.* 1990; 89: 403-410
12. Orłowski, J.P.; Clough, J.D.; Dymont, P.G.: *Wegener's granulomatosis in the pediatric age group. Pediatr.* 1978; 61: 83-90
13. Stiehm, E.R.; Fulginiti, V.A.: *Trastornos inmunológicos en lactantes y niños. 2a. ed. Barcelona: Salvat, 1987: 491-512*
14. Lawlor, G.J.; Fischer, T.J.: *Manual de alergia e inmunología. 1a. ed. Barcelona: Salvat, 1985: 167-194*
15. Hensley, M.J.; Feldman, N.T.; Lazarus, J.M.; Galvanek, E.G.: *Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure: An uncommon presentation of Wegener's granulomatosis. Am. J. Med.* 1979; 66: 894.
16. Fink, Ch. W.: *Vasculitis. CI Ped. Norte Am.* 1986; 5: 1.261-1278
17. Pattishall, E.N.; Strobe, G.L.; Spinola, S.M.; Denny, F.W.: *Childhood sarcoidosis. J. Pediatr.* 1986; 108: 169-176
18. Kelley, W.N.; Harris, E.D.: *Textbook of Rheumatology. Third edition London: W.B. Saunders Company, 1989: 971-993*
19. Leatherman, J.W.: *Immune alveolar hemorrhage. Chest* 1987; 91: 891-897
20. Loughlin, G.M.; Taussig, L.M.; Murphy, S.A.; Strunk, R.C.; Kohnen, P.W.: *Immune-complex-mediated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage simulating Goodpasture syndrome. J. Pediatr.* 1978; 93: 181-184.
21. West, B.C.; Todd, J.R.; King, J.W.: *Wegener's granulomatosis and trimethoprim-sulfamethoxazole -complete remission after a twenty-year course. Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 840-842.

