

ENFERMEDAD DE WEGENER. A PROPÓSITO DE UN CASO

Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez; Dr. Norberto Morales O; Dr. José Ramón García Peña; Dra. Carmen Guerra Rodríguez

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se presenta un paciente con enfermedad de Wegener clásica con afección de ambos pulmones, senos perinasales, riñón, sistema nervioso y lesiones ulceronecroticas de dedos de miembros superiores e inferiores. Se destaca la importancia de los anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA) en el diagnóstico de esta enfermedad; así como la respuesta a la ciclofosfamida de forma espectacular en nuestro enfermo. Se revisa la literatura acerca del concepto de forma limitada de la enfermedad de Wegener y se discute el diagnóstico diferencial con el granuloma letal de la línea media. Se actualiza el tratamiento y se preconiza la necesidad de instaurar un tratamiento precoz en todos los casos.

DeCS: GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

ABSTRACT

A patient with Wegener's classical vasculitis is presented with affection of both lungs paranasal sinuses, kidney, nervous system and ulceronecrotic lesions of superior and inferior limbs' fingers. The importance of cytoplasmic antineutrophilic antibodies (CANN) is stressed in the diagnosis of this disease; as well as the answer to ciclophosphamide in a relevant way in our patient. Literature on the concept of Wegener's disease in a limited fashion is

reviewed and the differential diagnosis with lethal granuloma of middle line is discussed. Treatment is updated and the need for the creation of an early treatment plan in all cases is analyzed.

DeCS: WEGENER'S GRANULOMATOSIS.

INTRODUCCIÓN

La forma clásica de enfermedad de Wegener fue descrita como vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior junto con glomerulonefritis. Ya en 1966 (1) se aceptó la existencia de una forma limitada, refiriéndose a aquella en la que no se comprobaba la afección renal. El término limitado, sin embargo, debe hacerse extensivo a todas aquellas formas circunscritas a un área del cuerpo o a varios órganos, sin que necesariamente deba existir compromiso pulmonar o renal. Los hallazgos más frecuentes son la afectación nasal y orbitaria. El interés en reconocer estas formas radica en la posibilidad de hacer un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento adecuado, en este caso con ciclofosfamida, con el fin de salvar la función del órgano sobre el que asienta la enfermedad y evitar su posterior diseminación.

Comunicamos el caso de un paciente con una enfermedad de Wegener con el diagnóstico de ANCA positivo y con mejoría espectacular tras iniciar el tratamiento citostático.

OBSERVACION PERSONAL

Se trata de un varón de 60 años con antecedentes de dos ingresos anteriores en otro hospital de esta ciudad por neumopatías inflamatorias y que después de su último ingreso comienza con fiebre de 39c, tos, expectoración, dolor en fosa nasal izquierda irradiado a Orbita y a región frontoparietal del mismo lado, así como rinorrea purulenta, por lo cual se ingresa en nuestro servicio.

A la exploración se observó un paciente grave, disneico, con fiebre elevada de 39c y 40c, rinorrea fétida, leve exoftalmos del ojo izquierdo, disfagia para líquidos y disartria. La exploración neurológica demostró parálisis del IX, X Y XI pares craneales izquierdo;

igualmente presentaba mal estado general, pálido, asténico, con pérdida de conciencia en ocasiones. A la auscultación se constató FR' 28'; MV globalmente disminuido con abundantes estertores húmedos en ambos campos pulmonares y una FC de 120', asimismo presentó lesiones necróticas en último artejo del índice derecho y de los últimos artejos de los dedos cuarto de ambos pies. Después de una semana de tratamiento mejoró sustancialmente sobre todo en sus procesos respiratorios, tanto la neumopatía como la sinusitis, pero se acentuaron los cuadros de vasculitis.

Exámenes de laboratorio: Hgb: 8 gr. Hto: 25 %. Leucocitos: 25,000 x 10 /1 a predominio de polimorfonucleares; creatininas 212 mmol/1; iones, enzimas cardíacas, pruebas reumáticas, UDRL, coagulogramas, proteinograma: normales. Cituria con proteinuria y hematuria importante; conteo de addis que confirma la proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos; después continúa con iones y enzimas. Cultivo de secreción de fosas nasales y esputos bacteriológicos: positivos para estafilococo dorado. Radiografía de tórax: proceso inflamatorio de ambos pulmones (fig 3). ECG: taquicardia sinusal; ecocardiografía: normal; ecografía abdominal: quiste de 21 mm en riñón izquierdo. Biopsia renal: vasculitis del riñón sin poder determinar etiología. Radiografía de senos paranasales: veladura de ambos senos maxilares, más el izquierdo. Biopsia de mucosa del seno maxilar fue informada como tejido de granulación reparativo con infiltrado inflamatorio. Rx de tórax después de siete días de tratamiento: normal (Fig 4). Rx de EE y duodeno: normal. Estudio de inmunidad: negativo. Se realiza ANCA en coordinación con un hospital de La Habana, con resultado positivo.

En este momento evolutivo de la enfermedad, los diagnósticos diferenciales que se nos plantearon fueron: granulomatosis de Wegener y granuloma letal de la línea media, más pensamos en el primero por la clínica porque el segundo diagnóstico, si hubiese sido positivo, se hubiera exteriorizado a la piel con mayor destrucción de las estructuras de la cara. Se comienza el tratamiento con sangre (2 transfusiones); intravenosa ceftinazona 1 gr IM c/12 horas; y ciclofosfamida a razón de 5 mg x kg x día IV durante 3 días y después se pasó a vía oral 1 mg x hg x día. Siendo la respuesta clínica y analítica espectacular. Después de 20 días de tratamiento se realiza amputación de los artejos de los dedos de los pies y de la mano. Actualmente y después de seguimiento de 16 meses, el paciente, sin citostáticos desde hace varios meses, permanece asintomático.

DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener fue descrita por primera vez en 1931 por Klinger (2) quien publicó un caso de sinusitis destructiva, nefritis y vasculitis diseminada. En 1936, Wegener (3) definió ya claramente la enfermedad como entidad clínica y patológica. En 1954 se hizo una descripción detallada desde un punto de vista clínico por Fahey y cols (4) y anatomopatológicamente por Godman (5). Quedaron establecidos los criterios diagnósticos y actualmente se define la granulomatosis de Wegener clásica o generalizada como vasculitis granulomatosa necrotizante de tracto respiratorio superior e inferior junto con glomerulonefritis (6). La vasculitis afecta a arterias y venas de pequeño calibre, en mayor o menor grado, según vaya progresando la enfermedad. La granulomatosis de Wegener no tratada tiene un curso rápidamente fatal, con una supervivencia media aproximada de 5 meses, muriendo el 82 % de los pacientes dentro del primer año y más del 90% a los 2 años.

Pero existen formas clínicas que no cumplen la tríada clásica. Son las llamadas formas limitadas o incompletas. El concepto de forma limitada se estableció en un principio para aquellos casos con afección pulmonar pero sin glomerulonefritis (1,6). Posteriormente, en 1981, Spacton (7) describió tres casos con manifestaciones predominantemente oculares de los cuales tres tenían patología del tracto respiratorio superior, pero no afección pulmonar ni renal.

Otros autores (8), refiriéndose también a las formas oculares, hablan de lesiones exclusivamente limitadas a ciertos órganos o parte del cuerpo.

Estas formas incompletas tienen mejor pronóstico y se han citado casos de supervivencia de 12 hasta de 15 años (9).

La afección ocular (10) ocurre con una frecuencia de un 40 % y el trastorno de visión suele ser grave. Las lesiones pueden asentar en: a) segmento anterior del ojo (ulceraciones corneoesclerales, episcleritis, esclerouveitis, uveitis). La forma de comienzo más frecuente es la queratitis marginal, ulceraciones perilímbicas o ambas. b) La órbita que se infiltra de tejido granulomatoso por contiguidad con las estructuras nasales y se comporta en ocasiones como un proceso seudotumoral. El defecto de visión en este caso dependerá de la

neuritis óptica y de la atrofia óptica subsiguiente. Con menos frecuencia, puede ser secundario a fenómenos trombóticos. El exoftalmos y la proptosis suelen hacer necesarias las técnicas de descompresión orbitaria (9,10).

En nuestro paciente el exoftalmos mejoró ostensiblemente después de la terapéutica empleada. Por último, c) las lesiones retinocoroideas también pueden ser causas de grave defecto funcional.

El párpado se afecta a veces en el inicio de la enfermedad, manifestándose con formaciones nodulares o induraciones que pueden confundirse con otros procesos benignos (Chalazión por ejemplo) (11).

La afección del oído suele incluirse entre los síntomas iniciales de estas formas craneales cursando con otalgia, otorrea, disminución de la audición o ambos. Se trata de una otitis media serosa o purulenta y el tejido granulomatoso puede infiltrar las membranas del tímpano (12,13).

En estas forma clínicas de Wegener, el diagnóstico diferencial se plantea, principalmente, con el granuloma letal de la línea media (14). Este está descrito como un proceso que afecta a estructuras cráneo faciales, con lesiones destructivas rápidamente evolutivas que se extienden de forma característica al paladar, se exterioriza a piel y se ulcera ampliamente.

Del caso clínico que representamos, merece también los síntomas del sistema nervioso (15), concretamente de los nervios craneales IX. X y XI izquierdos.

Las manifestaciones neurológicas en el Wegener son en un 50 %, del sistema nervioso central (16). Clínicamente suelen manifestarse como episodios ictales, trastornos de conciencia, como lo presentó nuestro enfermo; síndromes meníngeos por focos hemorrágicos y parálisis de nervios craneales referido por nuestro paciente ya más raramente mielitis transversa y, como afección del sistema nervioso periférico, mono multineuritis (15,16). El examen de nuestro caso presentó neuritis del miembro superior izquierdo y de los miembros inferiores que dificultaba la marcha, con impotencia funcional de dichos miembros. Los pares craneales más frecuentemente afectados son el nervio óptico y los motores oculares. La etiología de la lesión está en relación, bien con vasculitis o

granulomas focales o con el hecho de estar en continuidad con focos granulomatosos (17). Esta explicación parece la más factible en nuestro enfermo. Las alteraciones cardíacas (18) descritas en el Wegener son: infiltración y necrosis fibrinoide en la válvula mitral y en epicardio, arteritis coronaria necrotizante, necrosis miocárdica, pericarditis focal y trombos murales endocárdicos. En general cualquier órgano de la economía puede afectarse (piel, articulaciones, manos, próstata, etc), pero tienen mayor protagonismo clínico, además del tracto respiratorio superior, las alteraciones pulmonares y las renales (9,17-19). En el caso del pulmón, cualquier área puede afectarse, quizás con ligero predominio de las zonas basales. El patrón radiológico más frecuente es el de nódulos o infiltrados solitarios o múltiples. Los nódulos oscilan entre 1 y 9 mm y los infiltrados suelen ser bilaterales, a veces transitorios. Es muy frecuente la cavitación uni o multilocular, con pared delgada o gruesa, dependiendo de la infiltración del tejido circundante. Pueden haber pequeñas atelectasias e incluso derrame pleural (19).

Nuestro enfermo presentó en tres oportunidades infiltraciones pulmonares, con infestación sobreañadidas en su último ingreso con estafilococos dorado, teniendo que utilizar antibiótico potente para su resolución. La afección renal (20) es una manifestación tardía, que agrava el pronóstico.

Clínicamente se presenta con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos, apareciendo posteriormente una insuficiencia renal progresiva. Nuestro paciente comenzó a presentar trastornos renales en su tercer ingreso, es decir, 3 meses después de su inicio clínico y que fue constatado por creatininas, citurias y conteo de addis patológicos. La anatomía patológica más comúnmente hallada es la de una glomerulonefritis focal necrotizante similar a la que puede observarse en la penarteritis nudosa (17). Puede hallarse signos de nefropatía intersticial y de vasculitis. En alguna ocasión se ha descrito una glomerulonefritis proliferativa (20). En los casos con inmunofluorescencia positiva, los depósitos son de IgG Y C3, patrón granular, en nuestro paciente se realizó biopsia riñón y fue informado como vasculitis ya que esta biopsia se realizó con poca cooperación del enfermo. La etiología de la enfermedad aún permanece oscura. Los cambios anatomopatológicos sugieren una patología inmunológica (5,14). El hecho de que las lesiones iniciales radiquen en el tracto respiratorio superior han hecho pensar que sea la vía aérea la utilizada por el antígeno con puerta de entrada.

En las primeras investigaciones realizadas no se encontraron complejos inmunes circulantes (quizás porque los enfermos estaban en tratamiento citostático) y sí una disminución en las respuestas a las pruebas de hipersensibilidad retardada, por lo que se pensó que debía jugar algún papel la inmunidad celular. En 1980, Pinching et al (21) comprobaron la existencia de inmunocomplejos circulantes, coincidiendo con las recidivas tras una infección. En el momento actual sigue sin dilucidarse si la infección solamente reactiva una enfermedad inmunológica subyacente o si distintos antígenos (infecciosos o no) provocan respuestas variadas en el huésped, poniéndose en marcha una alteración del sistema reticuloendotelial que tendrá manifestaciones clínicas distintas, pero con ciertos nexos de unión (21). En la actualidad, la presencia de autoanticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) son importantes en el diagnóstico de esta vasculitis (22). Gavaud (23) y cols encontraron que estos anticuerpos presentaron una especificidad del 94,4 % en sus estudios, sobre vasculitis de Wegener y por tanto lo consideran como el tercer criterio diagnóstico en esta entidad; nosotros para realizar el estudio de este enfermo mediante este examen tuvimos que realizar las pruebas en coordinación con un hospital de La Habana.

En cuanto al tratamiento, en un principio comenzaron a utilizarse corticoides, con mejoría en general a corto plazo, pero con escasa prolongación de la supervivencia. Aunque el uso de citostáticos (mostaza nitrogenada) comenzó en 1954, fue en 1971 cuando aparecieron publicaciones referidas a los éxitos conseguidos con ciclofosfamida (24).

Como forma práctica, en la forma clásica o diseminada de enfermedad de Wegener, la parte del tratamiento es la siguiente (24,25): en pacientes graves, ya con insuficiencia renal, se utilizará ciclofosfamida I.V. a dosis altas de 5 a 10 mg / kg / día durante 2 ó 3 días ó 2-4 gr durante una semana, pasando posteriormente a vía oral de 1-2 mg / kg / día. Se pueden asociar esteroides (25) si existen síntomas importantes derivados de la vasculitis (lesiones cutáneas, pericarditis). Es frecuente el tener que añadir antibióticos, pues suele existir sobreinfección en las vías respiratorias altas, sobre todo por estafilococo dorado, como resultó en nuestro enfermo, en el cual tuvimos que utilizar Ceftriaxone. Si al paciente no está en situación crítica, se comienza directamente por la pauta oral de 1-2 mg / kg / día.

Nosotros utilizamos la forma de 5 mg / kg / día durante tres días, y después se pasó a la vía oral a razón de 1 mg / kg / día. La mejoría fue espectacular y la mayoría de los enfermos responden al tratamiento ya en las primeras dos semanas, como fue apreciado por nosotros.

La duración del mismo será de 12 a 18 meses. Si no hubiera respuestas en las dosis comentadas se aumentará la cantidad de 25 en 25 mg, manteniéndola cada vez entre 10 y 14 días.

Es necesario seguir la evolución del enfermo por la posibilidad de recidivas, en cuyo caso se comienza un nuevo ciclo de tratamiento, como en fase inicial. Las formas limitadas a la zona cráneo facial, en algún caso se ha realizado tratamiento quirúrgico. Cuando las lesiones son rápidamente destructivas, afectan al paladar, se exteriorizan a la piel o ambas, se tratará con radioterapia profunda a una dosis de 4.000-5.000 rads (24).

En la forma limitada de la granulomatosis de Wegener con afectación oftalmológica ha sido reportado el uso de trifepropin-sulfametoxazole con excelentes resultados (26). Se han reportado usos de pulsos de ciclofosfamida , seguidos por tratamientos con ciclosporina A en forma excelente en esta enfermedad, pero aisladamente (27,28).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Carrington C, Liebow A. Limited forms of angeitis and granulomatosis of Wegener's type. Am J Med, 1966; 41: 497-527.
- 2.- Klinger H. Grewzformen der Periarteritis nodosa. Frankfurt Z Pathol 1931; 42: 455-80.
- 3.- Wegener F. Uber generalisierte, Septische Gefasserkraaku gen, Verhandl. Dtsch PatholGesellsch 1936; 29: 209-9.
- 4.- Fahey J, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. Am J Med 1954; 17: 168-79.
- 5.- Godman G, Churg J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. Aech Pathol 1954; 58: 533-53.
- 6.- Cassan S, Coles D, Harrison E. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis . Am J Med 1970; 49:366-70.
- 7.- Saplton D, Graham E, Page N, Sanders N. Ocular changer in limited forms of Wegener's. Br J Ophtolmol 1981; 65: 553-63.
- 8.- System of Ophtalmology, Duke-Elder. London, 1974, XII, part II, 981.
- 9.- Steel A. Wegener's granulomatosis. JR Soc Med 1982; 745: 569-70.

- 10.- Kraystocik Z, Fiedorowicz F. Ocular symptoms in Wegener's granulomatosis. *Klin-Ocana* 1993; 95: 183-6.
- 11.- Stavron P, Deutch J, Rene C. Ocular manifestations of classical and limited Wegener's granulomatosis. *Q-J Med*, 1995 86: 719-25.
- 12.- Zalewski P, Zenan K, Konopka W. Wegener's granulomatosis as a clinical form of vasculitis. *Otolaryngol* 1995; 47: 412-9.
- 13.- Bennett J, Chowdhury C. Nasal polyps: a preliminary diagnosis. *J R Army Med Corps* 1995; 139: 112-4.
- 14.- Rosignoli M, Ppezoto R, Galli J, D' Alatri L. Midline granuloma and Wegener's granulomatosis. *Acta Otorhino Laryngol-Ital*, 1994; 12 Suppl, 48: 1-46.
- 15.- Belden C, Hamed L, Mancuso A. Bilateral isolated retrobulbar optic neuropathy in limited Wegener's granulomatosis. *J Clin Neuroophthalmol*, 1994; 13 (2):119-23.
- 16.- Tishler S, Williamson T, Mirra S. Wegener granulomatosis with meningeal in document. *AJNR Am Neuroradiol* 1993; 14: 1248-252.
- 17.- Fauci A, W2olff S. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535-61.
- 18.- Briedig Keit L, Kettritz R, Gobel U. Prognatic factors in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J*, 1993; 69: 856-61.
- 19.- Sauvaget F, Le-Thi-Huong-Du, Piette J. Intra-alveolar hemorrhage in Wegener's granulomatosis. Retrospective study of 9 cases. *PRESSE Med*, 1994; 22: 709-11.
- 20.- Gans R, Kuizinga M, Golaschmeding R. Clinical features and outcome in patients with glomerulo nephritis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Nephron* 1993; 64: 182-8.
- 21.- Pinching A, Rees A, Pussell B, LockWood C. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J* 1980; 281: 836-8.
- 22.- Murphy E, Fox J, Galbraith I, Madhok R. The spectrum of disease associated with a positive ANCA. *Clin Rheumatol*, 1995; 12: 327-31.
- 23.- Gavaud C, Minet J, Monier J, Coppere R, Pinede L. Cytoplasm antibodies of polynuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis and systemic vasculitis. *PRESSE Med* 1995; 22: 1679-86.
- 24.- Reza M, Dornfield L, Goldenberg L, Bluestone R, Pearson C. Wegener's granulomatosis. Long term follow-up of patients treated with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 501-6.

- 25.- Masuyama K, Sadanaga Y, Kokomai S, Uno M, Tani E. Pulse methyprednisolone therapy in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Auris-Nasus-Larynx*, 1995; 20: 39-45.
- 26.- Soukiasian S, Jakosiec F, Niles J. Trimethropin-sulfamethoxazole for scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis: use of histopathology and anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA) test, *Cornea*, 1995; 12: 174-80.
- 27.- Reinhold-Keller E, Kehow J. Efectiveness of cyclophosphamide pulse treatment in Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol*, 1995; 336:483-6.
- 28.- Allen N, Caldwele D, Rice J, McCallum R. Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol*, 1995; 336: 473-6.

Recibido: 20 de diciembre de 1996

Aprobado: 13 de enero de 1997