



## VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005



### GRANULOMATOSIS DE WEGENER

**DRA. JENNIFER ESCOBAR\***, **DRA. ELSIE BEATRIZ PICOTT RANGEL\***, **DRA. ALEJANDRA JIMENEZ\***, **DR. JOSE LUIS DELGADO\***, **DR. RICARDO JULIO RIERA LIZARDO\*\***, **DRA MARIA ELISA FLORES\*\***

\* HOSPITAL DR. RAFAEL GONZALEZ PLAZA VENEZUELA

\*\* HOSPITAL CENTRAL DE VALENCIA VENEZUELA

#### Resumen

La granulomatosis de Wegener (G.W.) es una vasculitis sistémica de pequeños vasos de etiología desconocida. Esta vasculitis se caracteriza por la formación de granulomas en pequeños y medianos vasos, es distinguible de otras vasculitis necrotizantes porque afecta predominantemente el tracto respiratorio superior e inferior y el riñón. Ocurre en adultos, raramente en adolescentes y niños. Otros órganos afectados son : ojos (masas orbitarias y escleritis); oídos (pérdida de la audición por enfermedad del oído medio) , compromiso nasal en >del 90% de los casos ( rinitis, inflamación cartilaginosa con colapso y perforación nasal), síntomas sistémicos, enfermedad del SNC y periférico.

Inicialmente, en un tercio de los casos, se describe una vasculitis del tracto respiratorio alto e inferior o « forma limitada», con una segunda fase donde se compromete el riñón, ocasionando una glomerulonefritis. Lo anterior parece ser una clasificación artificial, pues en un 80 % de los casos ya está presente la afectación a nivel renal, que parece evitarse al tratar la enfermedad en las fases iniciales. En los casos de no haber diagnóstico o tener un tratamiento insuficiente o inadecuado, estos pacientes mueren antes del año.

El diagnóstico se basa en la historia clínica y los hallazgos histopatológicos. Desde la introducción de los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo ( ANCA ), se ha facilitado el diagnóstico en estadios iniciales.

**CASO CLINICO:** Se trata de paciente femenina de 42 años de edad quien refiere inicio de enfermedad actual en Octubre de 2004 al presentar otitis media bilateral complicada con absceso mastoideo. Posterior a tratamiento con antibióticos no presenta mejoría. En noviembre refiere dificultad respiratoria e hipertermia no cuantificada, siendo referida al hospital Dr. Rafael Gonzalez Plaza, dónde posterior a evaluación y realización de estudios radiológicos es ingresada con el diagnóstico de Neumonía Derecha Abscedada + Otitis Media Supurativa Complicada con Absceso Mastoideo. Posterior a estadía hospitalaria y mejoría clínica es dada de alta con tratamiento ambulatorio. Reingresa en Enero de 2005 por presentar exacerbación del cuadro respiratorio y tos húmeda. Durante su estadía hospitalaria presenta parestesia y dolor en miembro inferior izquierdo a predominio plantar, cefalea, disfagia y parestesia en brazos con Síndrome de Raynaud en manos, dificultad para la marcha y artralgias generalizadas. Le son practicados estudios paraclínicos inmunológicos: resultando positivos el Factor Reumatoideo y el Complemento C3:15,8; ANCAc y ANCAp negativos; examen de orina (hematuria +++). Motivo por el cual, en reunión médica intrahospitalaria se plantean los diagnósticos de Vasculitis tipo Poliarteritis Nodosa vs Enfermedad Granulomatosa de Wegener y se decide llevar a quirófano (biopsia pulmonar a cielo abierto). El estudio histopatológico reporta hallazgos histológicos compatibles con Granulomatosis de Wegener.

#### Introducción

La enfermedad de Wegener es una patología de etiología desconocida, descrita por Wegener en 1936, caracterizada por un complejo clínico patológico en el contexto de una vasculitis granulomatosa de los tractos respiratorios altos y bajos, glomerulonefritis y grados variables de vasculitis de vasos de pequeños calibres.

Su grupo erario esta comprendido entre los 6 y 92 años con una edad media de 41 años. Se presenta en igual frecuencia en hombres como en mujeres, con una ligera mayor frecuencia en hombres 1.7/1. **Es más común en la raza blanca.**

Su causa es desconocida, aunque algunos investigadores postulan una relación con la presencia de virus

como el parvovirus B19, donde se podría producir cambios genómicos y como consecuencia un cambio fenotípico en los neutrófilos y fagocitos mononucleares en el tracto respiratorio.

Existen 2 formas de presentación una limitada, no renal o patérgica, que representa el ¼ de los casos y otra clásica.

El curso de la enfermedad es variable desde una evolución muy benigna hasta muy agresiva, que pone en peligro la vida del paciente. La mortalidad se presenta principalmente por Insuficiencia renal, enfermedad pulmonar e infecciones. La cifras de morbimortalidad pueden estar afectadas por el retardo diagnóstico.

En cuanto a la clínica es una forma de vasculitis sistémica que compromete principalmente el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones. Por lo regular el paciente inicia su enfermedad con síntomas generales: fiebre, anorexia, pérdida de peso. El compromiso del tracto respiratorio superior se presenta en un 92% de los pacientes con síntomas a nivel de la nariz, senos paranasales, oído (otitis serosa media, pérdida auditiva, perforaciones timpánicas...), sinusitis y rinitis que no ceden con tratamientos convencionales. En la vía aérea inferior afecta el parénquima pulmonar, los bronquios y pocas veces de pleura. Existe una alta incidencia de sobreinfección principalmente por *S. aureus* y en menos frecuencia por *Pseudomona*. Desde el punto de vista músculo-esquelético se escriben artalgias, artritis monoarticular y mialgias. En la piel se presenta en un 46% lesiones tipo púrpura palpable, lesiones ulcerosas, vesículas, pápulas y nódulos subcutáneos.

En cuanto a los exámenes paraclínicos se pueden presentar grados variables de anemia normocítica, normocrómica, donde un 40% tienen leucocitosis y/o trombocitosis.

Los reactantes VSG y PCR pueden estar aumentados. Hasta en un 60% hay positividad del Factor Reumatoide. Los niveles de complemento suelen estar normales o ligeramente aumentados.

En el examen de orina se pueden presentar grados variables de hematuria, proteinuria o cilindruria.

A partir de 1973 se empezó a usar los ANCAS, que son Anticuerpos contra las proteínas en los gránulos azurófilos citoplasmáticos del neutrófilo, prueba de bastante utilidad para apoyar el diagnóstico de la enfermedad. Existen 2 tipos: ANCA-citoplasmático (sensibilidad de 66% y especificidad de 98%) y ANCA-perinuclear. También se han usado otros anticuerpos como los AECAS (anticuerpos anticélulas endoteliales) que inducen la expresión de diversa moléculas de adhesión como la E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 así como las interleukinas 1, 6 y 8.

En las Radiografías de tórax se evidencian nódulos entre 1-5 cms en los lóbulos inferiores y medios, pueden cavitarse o presentar patrones migratorios. Se define mejor en la TAC de tórax. Se debe hacer diagnóstico diferencial entre otros con Metástasis, Neumonías y Tuberculosis.

La histopatología constituye el pilar diagnóstico de la enfermedad, observadas en biopsia transbronquiales o del tracto respiratorio superior donde es evidente un compromiso inflamatorio granulomatoso necrotizante y la presencia de vasculitis.

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología desarrolla los criterios diagnósticos para la Granulomatosis de Wegener. Entre los criterios diagnósticos de la enfermedad tenemos:

●  
Inflamación nasal u oral

●  
Radiografía de tórax anormal: presencia de nódulos, infiltrados o cavitaciones

●  
Sedimento urinario anormal

●  
Inflamación granulomatosa en biopsia: inflamación granulomatosa en la pared vascular o en zona perivascular

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 42 años de edad natural de Ecuador procedente de la localidad, quien inicia enfermedad actual en el mes de OCT 04 cuando comienza a presentar otitis media bilateral supurativa a predominio derecho, complicada con absceso mastoideo ipsilateral, es tratada por ORL quien indica Telitromicina, Azitromicina y Levofloxacina, encontrando mejoría. En NOV 04 comienza a presentar fiebre no cuantificada, disnea de grandes a medianos esfuerzos, tos seca persistente que se hace productiva con expectoración blanquecina que se torna amarillenta, por lo que acude a facultativo quien indica Rx de tórax, donde se evidencia lesión 1/3 superior derecho sugestivo de Neumonía. Recibe antibiótico-terapia que no específica. En DIC 04, por exacerbación de sus síntomas acude al HOSPITAL GONZÁLEZ PLAZA, referida por especialista, donde posterior a evaluación se decide su ingreso.

EXAMEN FUNCIONAL:

- Pérdida de peso, aproximadamente 8Kg.

- Cefalea.

- Mareos.

- Artralgia.

- Mialgia.

- Disfagia.

- Disfonía.

- Boca seca.

- Estados depresivos.

#### EXAMEN FISICO:

- **Temp:** 39°C. **FR:** 18 rpm. **FC:** 96 lpm. **TA:** 90/60 mmhg. **Peso:** 56,500 Kg.
- **PIEL:** Hipertérmica al tacto, palidez cutáneo mucosa moderada.
- **ORL:** Membranas timpánicas eritematosas. Se evidencia secreción purulenta por el conducto auditivo derecho.
- **CARDIOPULMONAR:** Ruidos cardíacos rítmicos, normofonéticos, sin soplos. Sonido pulmonar presente en ambos hemitórax, disminuido en 1/3 superior derecho. Resto sin alteraciones aparentes.

#### LABORATORIO:

- **Hb:** 11mg/dl **Hcto:** 34% **VSG:** 40 mm/h. **GB:** 23,700 **Seg:** 92% **Linf:** 8%.
- **Glicemia:** 93 mg/dl
- **Urea:** 23,90 mg/dl
- **Creatinina:** 1.1 mg/dl
- Cultivo de secreción ótica: **Germen Aislado:** *S. Coagulasa positivo*.
- **VDRL:** NO REACTIVO.
- **HIV:** NEGATIVO.
- **BK de esputo:** NEGATIVO

#### TRATAMIENTO:

- **ZIENAM:** 500mg EV cada 8 horas por 21 días.
- **FLEGYL:** 500mg EV cada 8 horas por 21 días.

Paciente no evoluciona satisfactoriamente, persistiendo sintomatología. Se solicita I/C con ORL (audiometría), quien evidencia pérdida de la audición del oído derecho e indica prótesis auditiva.

- **IMPENEM: 500mg EV cada 6 horas por 4 días**
- **CEFTAZIDIMA: 1g EV cada 12 horas por 27 días**

#### BRONCOFIBROSCOPIA

- **CUERDAS VOCALES:** DLN.
- **TRAQUEA:** DLN
- **CARINA:** DLN.

NO SE EVIDENCIA LESIONES ENDOBRONQUIALES.

- **LAVADO BRONQUIAL:**

-CITOLÓGICO.

-BLOQUE CELULAR.

-BK.

**NEGATIVOS.**

#### EVOLOCION

- Persiste febril.
- Parestesia y dolor en miembro inferior izquierdo a predominio plantar.
- Polidipsia.
- Disfagia.
- Odinofagia.
- Síndrome de Raynoud.
- Dificultad para la marcha.
- Artralgia generalizada.
- Lesiones en piel.
- Cefalea intensa continua.

LABORATORIO

- **Hb:** 9.3 mg/dl **Hcto:** 27.6% **GB:** 14.400
- **Examen de Orina:** Trazas de hemoglobina
- **Factor Reumatoideo:** 32 UI/ml
- **Complemento C3:** 15.8 mg/ml
- **Complemento C4:** 30.2 mg/ml
- **ANA:** Negativo.
- **CH 50:** 134 U/ml
- **ANCA C:** 4.2 EU/ml
- **ANCA P:** 5.1 EU/ml



SINDROME DE RAYNOUD



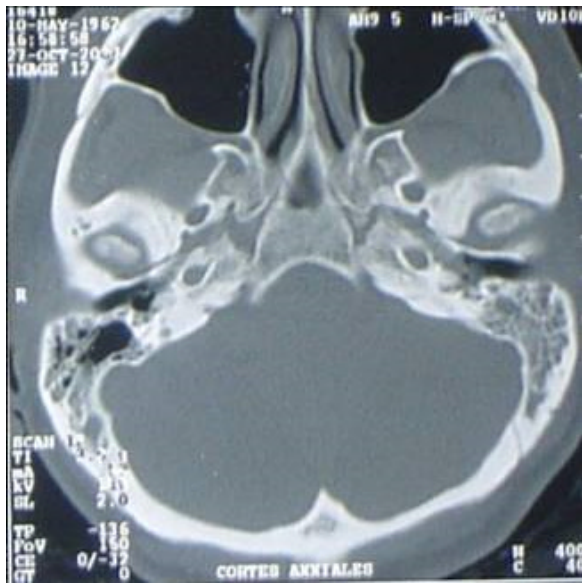
Se evidencian lesiones descamativas y lesiones tipo púrpuras



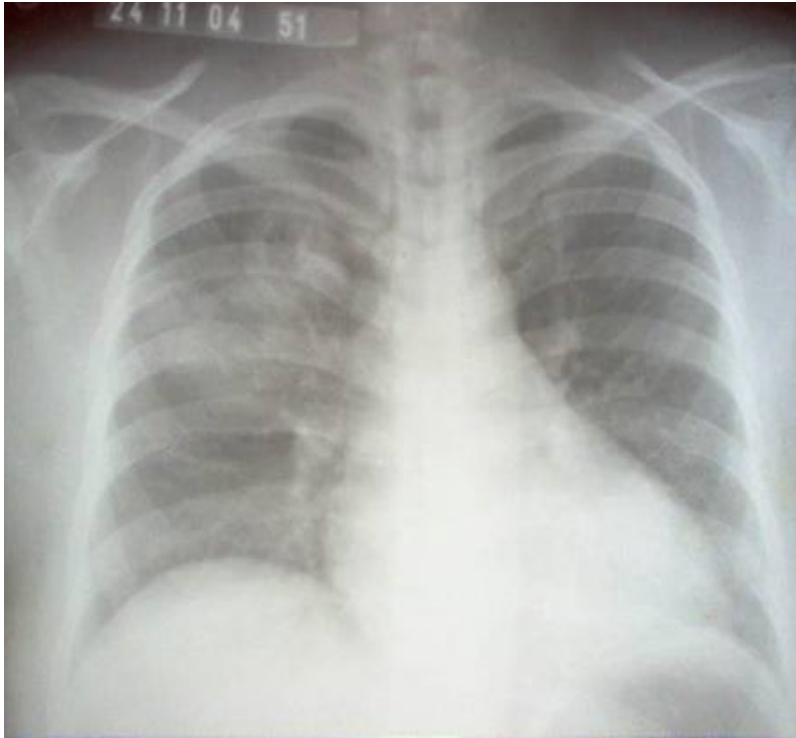
Se evidencian lesiones tipo máculas, pápulas y vesículas



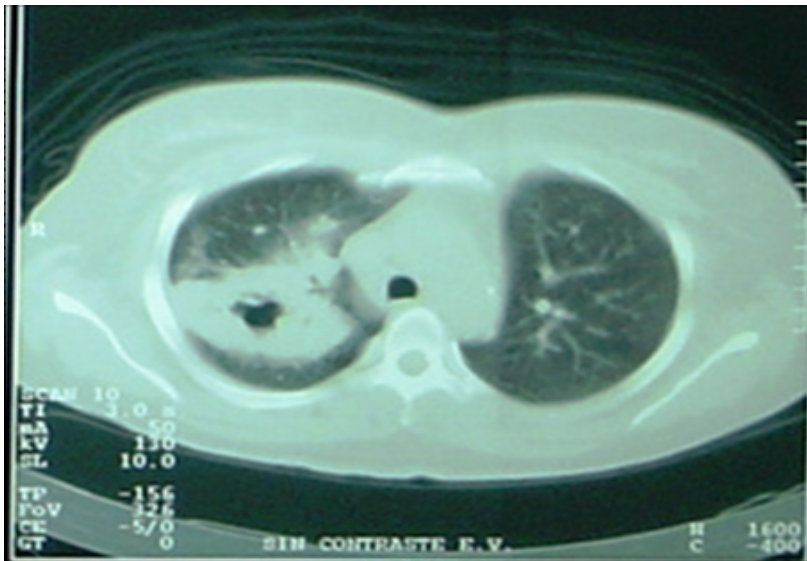
Persistencia de lesiones tipo pápulas y vesículas. Se evidencia cicatriz posterior a Biopsia pulmonar derecha a cielo abierto



Se evidencia absceso mastoideo derecho

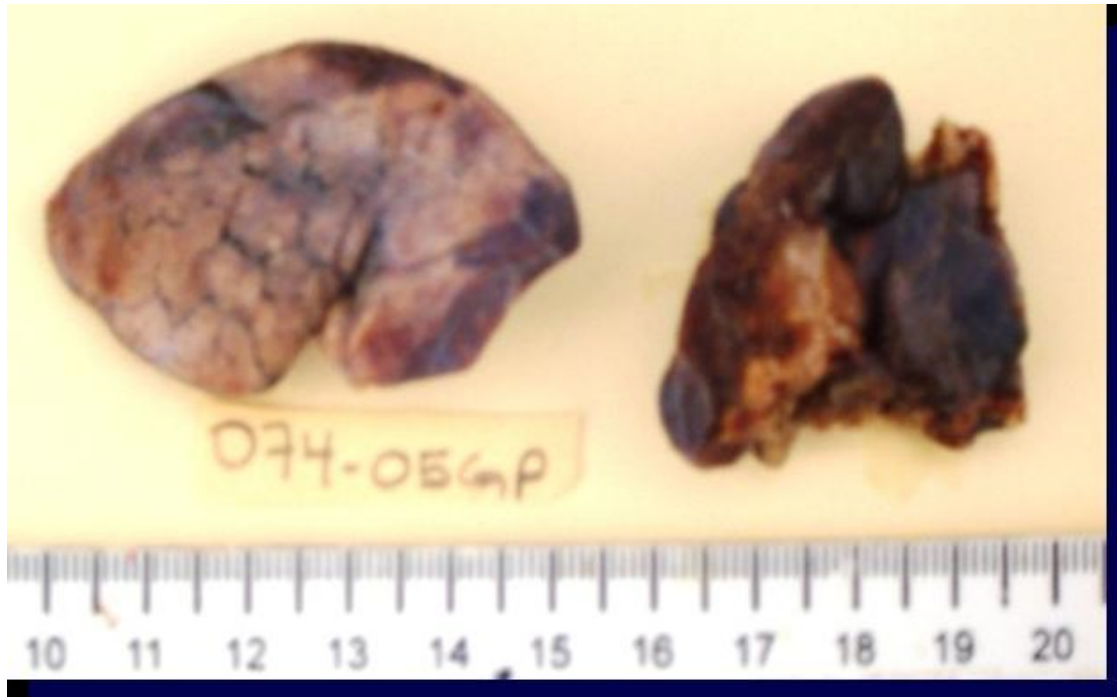


Se aprecia radiopacidad de bordes bien definidos, a nivel 1/3 superior derecho, redondeada.

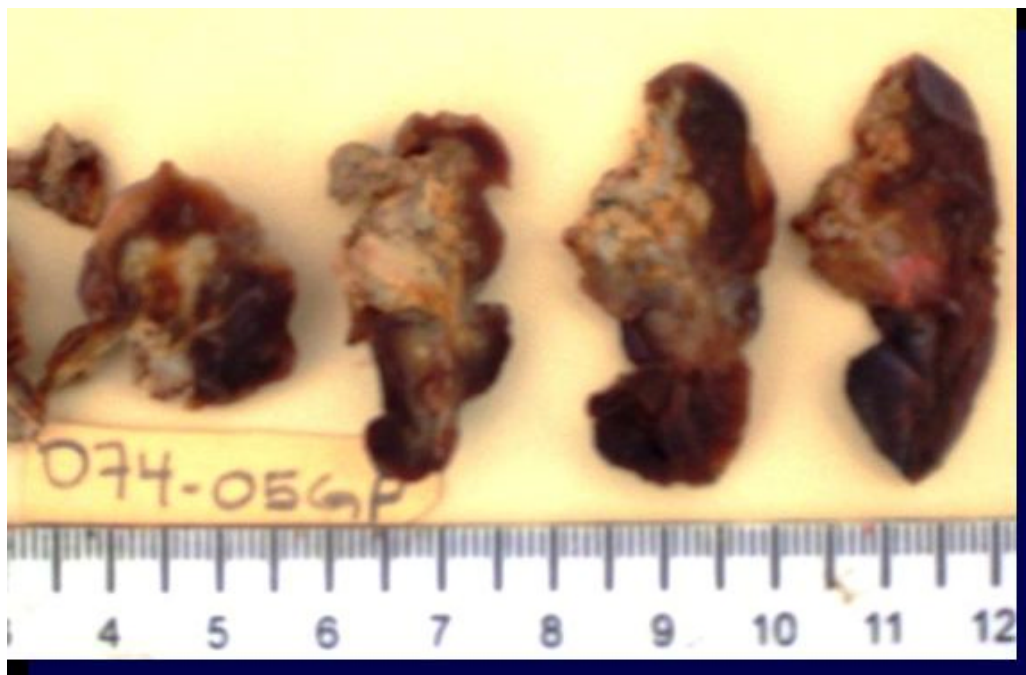


Se evidencia lesión cavitada a nivel lobulo superior derecho

### Biopsia de pulmón

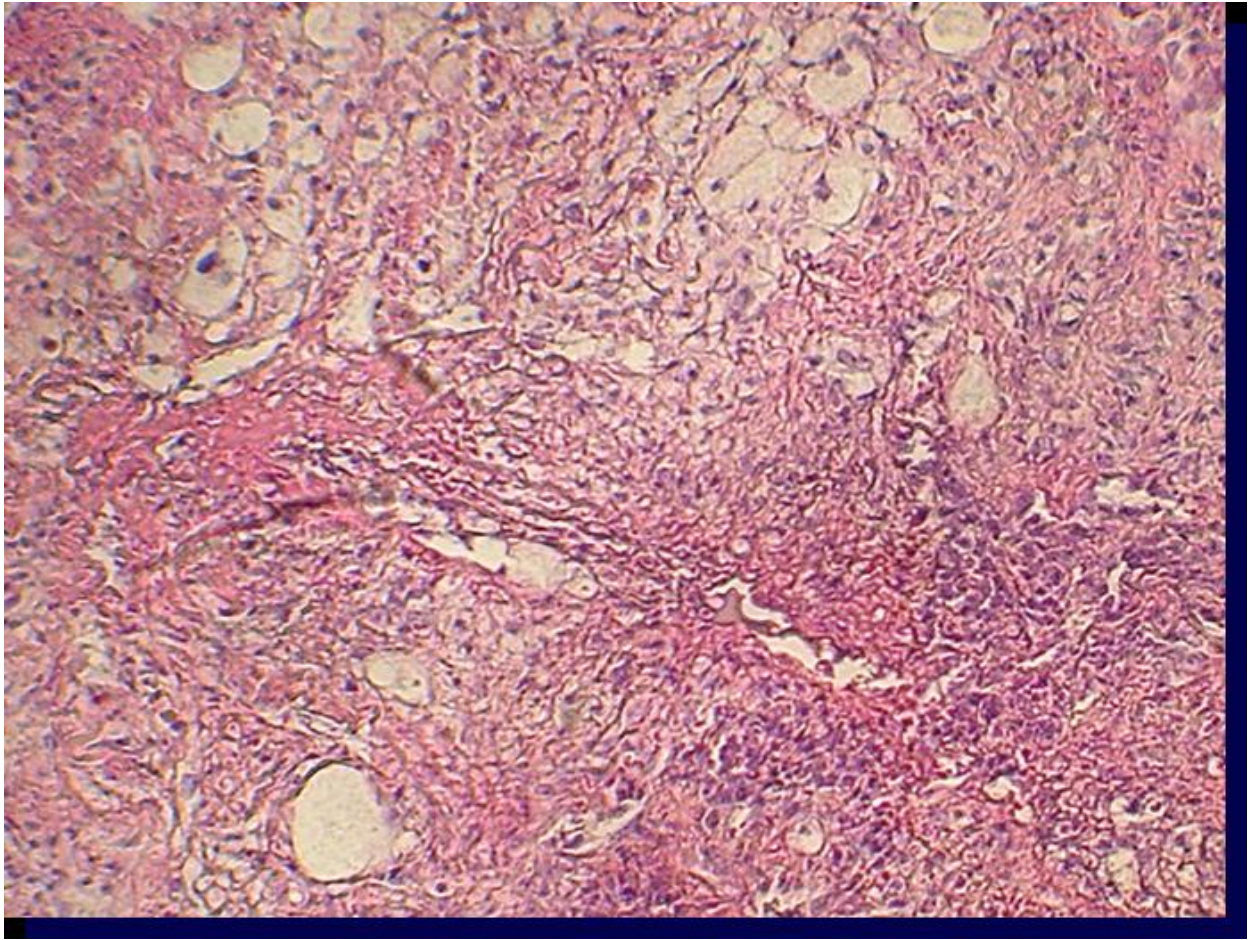


Se reciben fijados en formol dos (02) cuñas de pulmón; la mayor mide 5,5x5x1cm y la menor mide 4,1x1,3x1cm. La primera muestra la superficie irregular, ligeramente trabeculada, pardo clara con áreas violáceas, la segunda muestra superficie despulida, grisácea. Al corte, el fragmento de menor tamaño presenta zona que mide 1,2 cms, blancoamarillenta, de bordes irregulares y centro necrótico.

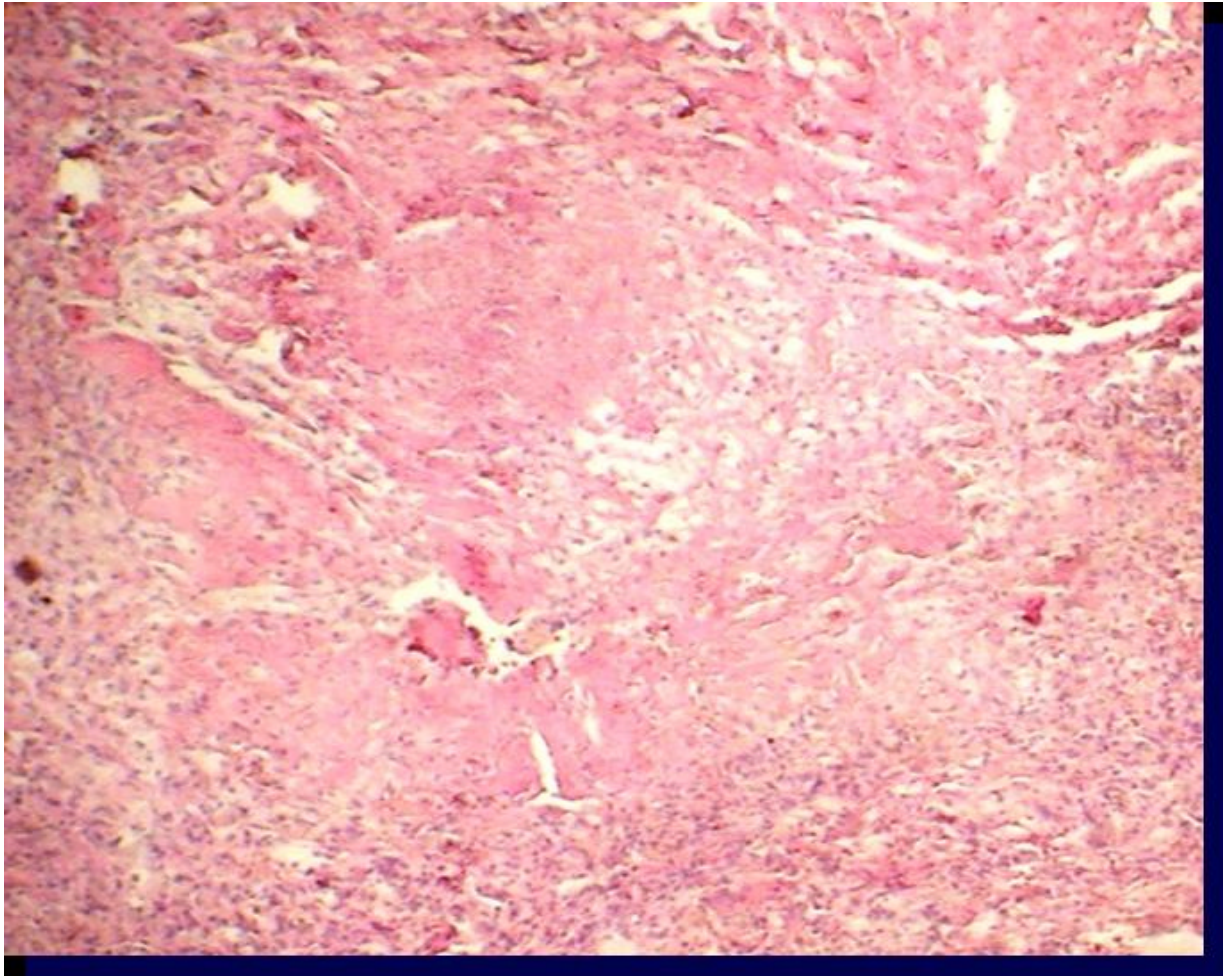


A los cortes sucesivos del fragmento de menor tamaño se aprecia área irregular que mide 2,5x1,2cms, mal circunscrita, grisácea, con áreas amarillentas y rojas. el resto es de color negro

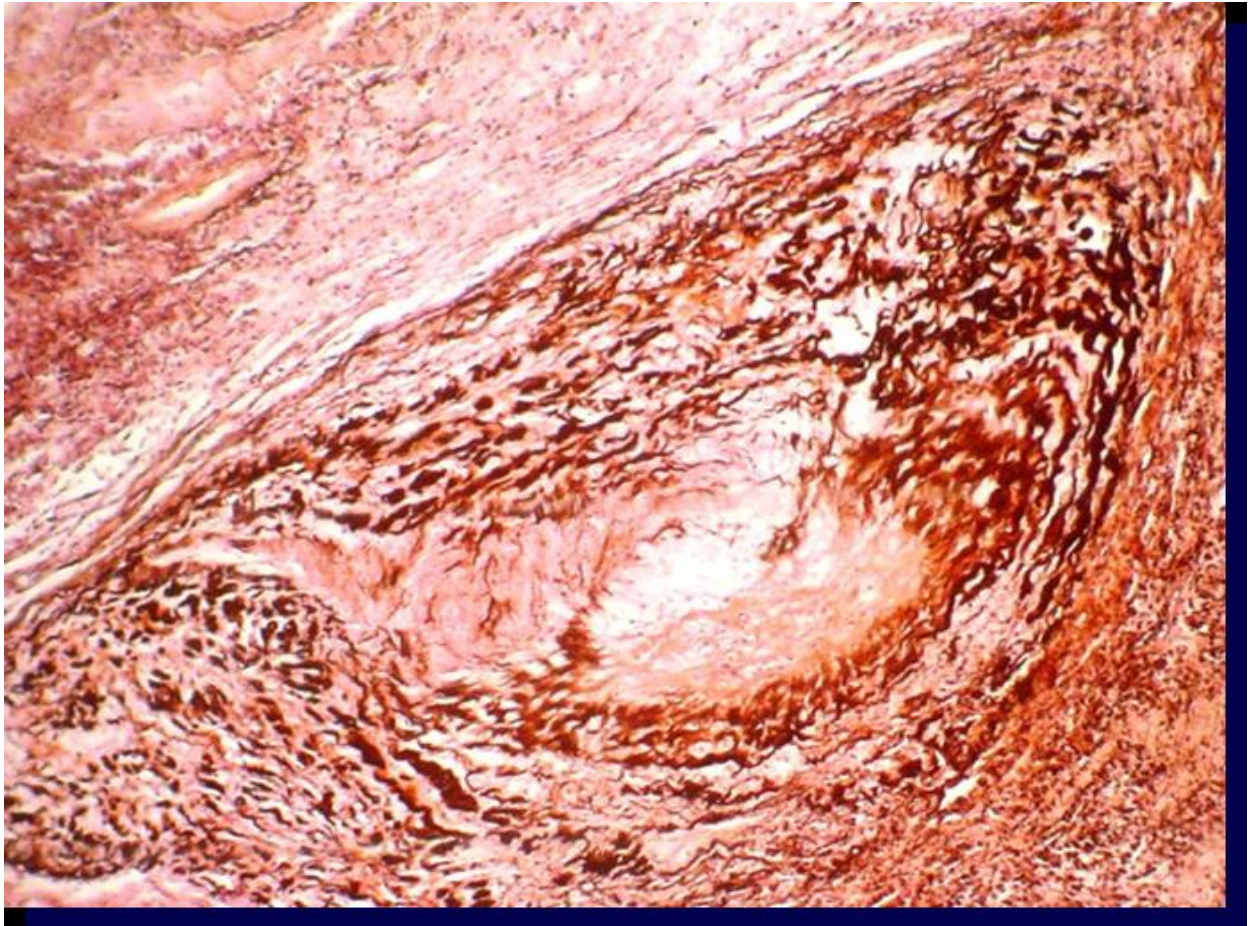




Abundantes histiocitos espumosos dispuestos en forma desordenada y entremezclados con infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario



Se observa granuloma pobremente formado rodeado por histiocitos en empalizada, células gigantes aisladas e infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario



Destacan las fibras reticulares que conforman la pared de un vaso comprometido



Se observan cambios vasculares cicatriciales (engrosamiento de la túnica media por fibrosis).



Se aprecia compromiso subendotelial caracterizado por infiltrado inflamatorio transmural que obstruye la pared vascular (vasculitis / arteritis).

### Discusión

En el presente caso clínico la paciente inicio su enfermedad con manifestaciones del tracto respiratorio superior (92% de los casos) siendo tratada como una otitis media bilateral supurativa a predominio derecho, complicada con absceso mastoideo ipsilateral con antibioticoterapia, con leve mejoría. Posteriormente presentar fiebre, disnea de grandes a medianos esfuerzos, tos seca persistente que se hace productiva, se indica Rx de tórax donde se evidencia lesión 1/3 superior derecho sugestivo de Neumonía, se trata con antibioticoterapia sin mejoría, siendo referida a nuestro Hospital, inicialmente tratada como una Neumonía abscedada derecha. Paciente no evoluciona satisfactoriamente, persistiendo sintomatología. Se solicita I/C con ORL (audiometría), quien evidencia pérdida de la audición del oído derecho. Se realiza Broncofibroscopia sin alteraciones. Evolución tórpida, persiste fiebre, se asocian síntomas como parestesia y dolor en miembro inferior izquierdo a predominio plantar, polidipsia, disfagia, odinofagia, Síndrome de Raynaud, dificultad para la marcha, artralgia, lesiones en piel, cefalea intensa continua, por lo que se plantea I/C Inmunología y Reumatología. Laboratorio reporta: Hb: **9.3 mg/dl** Hcto: 27.6% GB:**14.400** Examen de Orina: **Trazas de hemoglobina**, Factor Reumatoideo: **32 UI/ml**, Complemento C3: **15.8 mg/ml**, Complemento C4: 30.2 mg/ml, ANA: Negativo, CH 50: 134 U/ml, ANCA C: 4.2 EU/ml, ANCA P: 5.1 EU/ml.

Se comenta caso en Reunión Anatomoclínica del Hospital donde se decide realizar Biopsia de pulmón derecho a cielo abierto. La biopsia concluye hallazgos histológicos compatibles con **Granulomatosis de Wegener**

### Conclusiones

En el presente caso clínico a pesar del test ANCA-c negativo no se excluye diagnóstico de Granulomatosis de Wegener (sensibilidad de 66% y especificidad de 98%).

En este caso se cumple con los criterios diagnósticos: **Radiografía de tórax anormal**: presencia de nódulos, infiltrados o cavitaciones e **inflamación granulomatosa en biopsia**: inflamación granulomatosa en pared vascular o en zona perivascular.

### Agradecimientos

A Jenny y Pitu, la generación del Siglo XXI....todo un lujo

### Bibliografía

1. Myung S, Shin R, Ker K. Wegener-s granulomatosis upper respiratory tract and pulmonary radiographic manifestations in 30 cases with pathogenetic consideration. *Clinical Imagin* 1998; 22: 99-104.
2. Vassalo M, Sherpherd R, Igbal P: Age related variatons in presentation and outcome in wegener -s granulomatosis. *Journal of the Royal college of physicians of London.*, Vol 31, N4, July-august.1997.
3. Gutierrez L, Marin D, Arvaez O: Granulomatosis de Wegener. *Revista del Hospital de Cardon-Venezuela*. 28 de mayo de 1999. Internet.
4. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman E: Epidemiology of wegener-s granulomatosis, estimates of the five years period prevalence, annual mortality, and geographic diseases distribution from population bases data sources. *Arthritis Rheum*. 39:87-92. 1996 Jan.
5. Coth M, Garys S, Yerg D, Tarbonsicy P, Kaslow R: The epidemiology of wegener-s granulomatosis. *Arthritis Rheumatism* Vol 39 N1. January 1996 .pp 87-92.
6. Aberle DR, Gamsu G, Lynch D: Thoracis manifestations of wegener-s granulomatosis; diagnosis and course . *Radiology* 1990: 174: 703.709.
7. Hoffman G: Advances in wegener-s granulomatosis, clinica experience. *Rev Hospital Practice* 15:33-40.1995.
8. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM.. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.
9. Ojeda E, Belzunegui T, Neira F, Martín L, Martín F, Gutiérrez A.. Formas limitadas de la enfermedad de Wegener. Revisión del concepto y diagnóstico diferencial. A propósito de un caso. *Rev Clin Esp* 1985;176:194-8.