

Granulomatosis de Wegener

Wegener-en granulomatosis

B. Solís, F. Gallinas, C. Pérez, J. Duarte, R. Vives, J. Molina

Servicio de pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Correspondencia: javier.molina.garicano@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis constituyen un proceso anatomoclínico, que se caracteriza por la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Pertenecen al grupo de las colagenosis, y por tanto, su etiología se desconoce, probablemente sea multifactorial, y parece que algún agente infeccioso podría actuar como factor desencadenante^(1,2), pero en cualquier caso, lo que determina el daño endotelial es un proceso autoinmune.

Pueden manifestarse constituyendo una entidad clínica por sí mismas o bien, como un síndrome secundario a otra patología, donde la repercusión orgánica y las manifestaciones clínicas van a estar determinadas por el tipo, calibre y localización del vaso afectado⁽¹⁾.

Gran parte de lo que se conoce de las vasculitis y su abordaje terapéutico en Pediatría, se debe a la extrapolación de la información que se tiene de esta patología en adultos, ya que en niños es muy poco frecuente^(3,4). Este hecho nos ha llevado a la comunicación del siguiente caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 14 años de edad, sin antecedentes personales o familiares de interés, que acude a Urgencias por una hiperemia ocular bilateral y dolor en ojo izquierdo de 2 meses de evolución, iniciado tras un episodio de gastroenteritis aguda de etiología no filiada. Valorada por el oftalmólogo, se diagnosticó de epiescleritis simple que no respondía al tratamiento pautado. Dos semanas más tarde, presentó dolor y signos inflamatorios en ambas rodillas, más intenso por las mañanas y que cedía parcialmente con ibuprofeno. Durante los últimos 10 días, refiere la aparición de unas lesiones eritematovioláceas, palpables y pruriginosas en extremidades inferiores,

así como epistaxis de repetición, otalgia derecha e hipoacusia, tos frecuente, cefalea occipital y disuria, junto a febrícula, anorexia, amenorrea y pérdida de peso, de unos 3-5 kg, en ese periodo de tiempo.

A la exploración física destaca palidez cutáneo mucosa, hiperemia ocular bilateral, con movilidad ocular normal no dolorosa, pupilas isocóricas y normorreactivas y exudado amigdalar blanco-grisáceo. En cara interna de piernas y codo izquierdo, se objetiva una púrpura palpable y poliartralgias en hombros, codos, muñecas, rodillas y articulaciones metacarpofalángicas de mano izquierda. En el sedimento de orina se objetivaron hematuria y proteinuria en rango nefrótico.

Se decide ingreso para completar estudio e iniciar tratamiento. Los datos analíticos de nuestra paciente objetivaban: hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCA) positivos frente a proteinasa 3 (PR-3), junto a una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR), anemia microcítica e hipocrómica y trombocitosis. En cuanto a las pruebas de imagen, se evidenció un engrosamiento de mucosas y formaciones polipoideas en la TAC de senos paranasales. La Rx de tórax fue normal. Con los datos clínico-analíticos, se decide biopsia cutánea (Fig.1), demostrando ésta una vasculitis leucocitoclástica con un pequeño número de eosinófilos en el infiltrado perivascular.

Una vez completado el estudio se planteó el diagnóstico diferencial de la vasculitis que presentaba nuestra paciente y nos encontramos ante un cuadro con afectación de la piel, vías respiratorias altas, y glomérulo, con c-ANCA positivos anti PR-3, compatible con lo que nosotros pensamos que podría ser, una granulomatosis de Wegener.

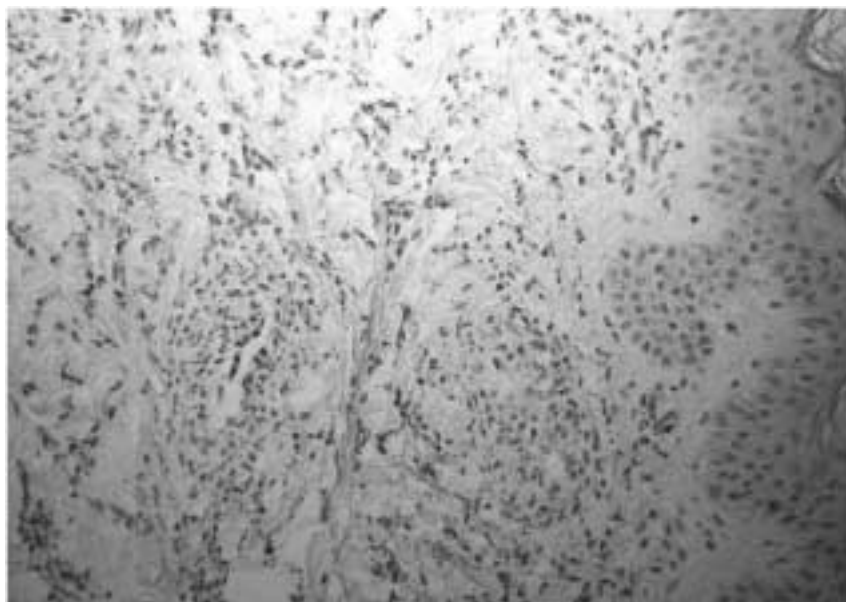


Figura 1. Anatomía patología de la biopsia cutánea.

Nuestra paciente siguió tratamiento con prednisona, ciclofosfamida e inmunoglobulinas, evolucionando de forma favorable hasta el día de hoy.

DISCUSION

Tal y como se indicó al principio, las vasculitis son un grupo de enfermedades poco frecuentes en la edad pediátrica, con la excepción de la Púrpura de Schonlein-Henoch (de todas, sin duda, la más frecuente en niños) y la enfermedad de Kawasaki, que vemos habitualmente en nuestras consultas y sobre las que versan la mayoría de las revisiones de las vasculitis^(3,4). El resto, son raras y a menudo el diagnóstico diferencial suele ser complicado, teniendo en cuenta que, inicialmente, las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas por la gran heterogeneidad y superposición de estos cuadros^(1,4). Este hecho hizo necesaria la elaboración de unos criterios diagnósticos, que ayudaran a diferenciar unos procesos de otros.

Otro problema vinculado a las vasculitis, es el desconocimiento de su etiopatología.

Conforme la investigación vaya aportando nuevos hallazgos, la clasificación y el manejo de esta patología mejorará de forma considerable⁽⁴⁾. Mientras tanto, el tratamiento anti-inflamatorio e inmunosupresor constituye la piedra angular para la remisión y la prevención de las complicaciones a largo plazo, y sobre todo cuando se ha hecho un diagnóstico precoz^(5,6). Es por ésto, por lo que una vez más se cumple, que para poder diagnosticar y tratar una enfermedad, primero hay que pensar en ella.

La clasificación de las vasculitis, es un tema bastante controvertido. A lo largo de los años, son muchas las que se han llevado a cabo. Actualmente se hace en función del tamaño de vaso afectado, tal y como se acordó en 1992, con la clasificación de Chapel-Hill (Tabla I)^(1,6,7).

La granulomatosis de Wegener pertenece al grupo de las vasculitis de pequeño vaso. Su etiología, como en el resto de las vasculitis, se desconoce, aunque parece ser, que por la afectación predominante de las vías respiratorias, podría estar implicado algún antígeno inhalado⁽¹⁾. Otros, como Pope⁽⁸⁾, señalan que existen evidencias clíni-

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

Vasos grandes

- Arteritis temporal
- Arteritis de Takayasu

Vasos de tamaño medio

- PAN clásica
- Enfermedad de Kawasaki

Vasos de tamaño pequeño

- Enfermedad de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- PAN microscópica
- Síndrome de Schonlein-Henoch
- Crioglobulinemia mixta esencial
- Angeítis leucocitoclástica cutánea

*(Clasificación Chapel Hill 1992)

cas para pensar que un agente infeccioso, como el *Staphylococcus aureus*, puede estar implicado en su patogénesis.

Clínicamente, la granulomatosis de Wegener, se caracteriza por la afectación del tracto respiratorio superior e inferior, y del riñón. Otros órganos se suelen afectar también, pero de forma variable⁽¹⁾. Belostotsky y cols.⁽⁹⁾, realizaron un estudio para analizar las manifestaciones clínicas de esta enfermedad en niños. Como resultado, observaron que un 87% mostraron afectación respiratoria, 53% renal, ocular, articular, o cutánea, 35% sinusal y 12% neurológica. En su estudio, señalan también que la enfermedad resultó más frecuente en niñas que en niños. Son muy características

las manifestaciones otorrinolaringológicas, como sinusitis, congestión nasal, epítaxis, otitis media⁽¹⁰⁾, pérdida de la audición, etc. En muchos casos, la enfermedad debuta como un cuadro catarral⁽¹⁾.

Para poder realizar el diagnóstico existen unos criterios (Tabla II) propuestos por el Colegio Americano de Reumatología. Se necesitan al menos 2 de los 4 criterios mencionados, junto al hallazgo de un título elevado de c-ANCA, para confirmar el diagnóstico⁽¹⁾. La presencia de estos anticuerpos en el Wegener tiene una sensibilidad y es-

TABLA II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ENFERMEDAD DE WEGENER

Inflamación nasal u oral
Radiografía de tórax anormal (nódulos, infiltrados o cavidades)
Microhematuria o cilindros eritrocitarios
Inflamación granulomatosa en la biopsia

The American College of Rheumatology.

pecificidad muy altas. Parece que podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad^(1,11,12), así como en la aparición de daño renal^(1,9), aunque sus niveles no siempre se corresponden con el grado de afectación clínica⁽¹¹⁾. Se ha publicado la existencia de algunos casos en niños con c-ANCA negativos y manifestaciones severas a nivel del SNC⁽¹³⁾. En cuanto a la anatomía patológica, se sabe que la presencia de granulomas es típica pero no indispensable a la hora de hacer el diagnóstico^(1,14).

Hoy en día, el manejo de la granulomatosis de Wegener implica el uso de Ciclofosfamida y corticoides orales, para inducir la remisión de la enfermedad^(1,15). En este sentido, la normalización de los niveles de interleucina 12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), pueden emplearse como marcadores de la efectividad del tratamiento⁽¹⁶⁾. Existen alternativas a este tratamiento, que incluyen: Metotrexate⁽¹⁷⁾,

Ciclosporina⁽¹⁸⁾, Azatioprina, Micofenolato de mofetilo o TMP-SMX; y cuyo fin último, consiste en alcanzar la máxima eficacia, con la menor toxicidad posible⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- González Pascual E. Vasculitis en Pediatría. En: Manual práctico de Reumatología Pediátrica. Capítulo XVII; 451-486. MRA; 1999.
- Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 16(3): 411-25.
- Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):422-7.
- Brogan PA, Dillon MJ. Vasculitis from the pediatric perspective. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(5):411-6.
- Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(3):625-54.
- McLaren JS, McRorie ER, Luqmani RA. Diagnosis and assessment of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6):854-62.
- Morovic-Vergles J. Vasculitis. *Reumatizam* 2001;48(2):14-8.
- Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002;4(2):77-9.
- Belostotsky VM, Sha V, Dillon MJ. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(9): 754-61.
- Atula T, Honkanen V, Tarkkanen J, et al. Otitis media as a sign of Wegener's granulomatosis in childhood. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:48-50.
- Van der Geld YM, Tool AT, Videleer J, et al. Interference of PR3-ANCA with the enzymatic activity of PR3: differences in patients during active disease or remission of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2002; 129(3): 562-70.
- Yi ES, Colby TV. Wegener's granulomatosis. *Semin Diagn Pathol* 2001;18(1):34-46.
- Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):541-9.
- Heffner DK. Wegener's granulomatosis is not a granulomatosis disease. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(5): 329-33.
- Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(5): 572-81.
- Lamprecht P, Kumanovics G, Mueller A, et al. Elevated monocytic IL-2 and TNF- α production in Wegener's granulomatosis is normalized by cyclophosphamide and corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol* 2002; 128(1): 181-6.
- Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;47(3):326-32.
- Ghez D, Westeel PF, Henry I, et al. Control of a relapse and induction of long-term remission of Wegener's granulomatosis by cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):E6.
- Langford CA, Mhs. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):602-12.