

MANIFESTACIONES CERVICALES EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER

María Margarita Escardó (1), Hernán Warpniasky (2), Víctor Machín (3) y Raúl Medina (4).

1. Residente de Ginecotología. Clínica Ginecotológica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina del Uruguay. e-mail: escardom@adinet.com.uy.

2. Asistente de Ginecotología. Clínica Ginecotológica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina del Uruguay.

3. Profesor Adjunto especializado en Colposcopia. Clínica Ginecotológica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina del Uruguay.

4. Profesor de Ginecotología. Clínica Ginecotológica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina del Uruguay.

RESUMEN:

La granulomatosis de Wegener (GW) es una condición común caracterizada por la necrosis y granulomatosis del tracto respiratorio alto y bajo y glomerulonefritis. Se comunica un caso de una paciente de 69 años con manifestaciones de la esfera respiratoria y genital. Se describen los hallazgos en el tracto genital inferior con el empleo de la colposcopia y la colpocitología oncológica, como método diagnóstico. No se encontraron otras descripciones sobre manifestaciones de la GW en cuello de útero en la literatura internacional.

PALABRAS CLAVES: Granulomatosis de Wegener, Cuello de útero, Colpocitología oncológica, Colposcopia

SUMMARY:

The Wegener's granulomatosis (WG) is an uncommon condition is characterised by necrotizing and granulomatosis of the upper and lower respiratory tract and glomerulonephritis. We describe a case of a 69 year-old woman with symptoms respiratory and genital.

We use the colposcopy and the oncology colpocitology for the diagnosis. We don't found in the review of the international literature another case with cervix sintomatology in the WG disease.

INTRODUCCIÓN:

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad de etiología desconocida, descrita por primera vez en 1933. Se caracteriza por el complejo clínico patológico de vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y vasculitis de pequeños vasos en grado variable. En la bibliografía consultada, no se encontraron publicaciones dónde se describan manifestaciones en cuello uterino de esta enfermedad. Es por ello que consideramos importante la publicación de este caso clínico.

CASO CLÍNICO:

Paciente de 69 años, de raza blanca, que presenta un cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por otalgia, disnea y fiebre por lo que ingresa a sala de medicina para valoración. Los planteos diagnósticos realizados fueron neumonía aguda, tromboembolismo pulmonar, metástasis pulmonares y tuberculosis pulmonar. Acompaña el cuadro una genitorragia de 15 días de evolución, escasa, sangre roja, de reposo, sin elementos de repercusión hematológica ni hemodinámica. Niega dispareunia, sinusorragia, dolor abdomino-pélvico, ni tumoraciones.

Como antecedentes ginecológicos presenta una menarca a los 15 años, menopausia a los 55 años. Último control ginecológico con mamografía y colpocitología oncológica normal hace 1 año.

Antecedentes obstétricos de 5 gestas, 3 partos vaginales y 2 abortos espontáneos.

Antecedentes personales de hipertensión arterial crónica y neoplasma de tiroides con tratamiento quirúrgico y radio yodo en el año 2000. Función tiroidea normal en setiembre del 2003. Actualmente en tratamiento con triyodotiroxina 100 microgramos por día.

El examen físico se constata una remodelación torácica, polipnea de 28 ciclos por minuto. Estertores crepitantes en 2/3 inferior de hemitorax derecho, en cara posterior y axilar. Síndrome en menos en región basal derecha.

Los exámenes cardiovascular y abdominal no presentaban elementos patológicos.

Del examen genital se destaca una tumoración de cuello uterino, de límites difusos, crecimiento exofítico, sangrante al contacto que se extiende al fondo de saco lateral derecho y posterior.

A la palpación se evidencia un cuello posterior de 2 cm. de longitud, aumentado de consistencia e irregular; útero en anteverso flexión, engrosado. Fondo de saco lateral derecho y posterior indurados y acortados. En el tacto rectovaginal se encuentran parametrios libres y mucosa rectal normal.

Se realizaron los siguientes estudios paraclínicos:

Radiografía de tórax: Se destaca: cisuritis a derecha, con infiltrado basal derecho y derrame pleural leve. Imagen nodular contralateral. Gasometría arterial: Insuficiencia respiratoria moderada tipo I. VES: superior a 180 mm en la primera hora.

Hemograma: glóbulos blancos 12.000, con 80% neutrófilos. Anemia normocítica normocrómica leve. Plaquetas normales. PEF: pico monoclonal de inmunoglobulina.

Centellograma pulmonar: extensos defectos de perfusión coincidentes con defectos de ventilación. Evidencia centellográfica de tromboembolismo pulmonar subsegmentario en segmentos lateral del lóbulo medio, anterior del lóbulo superior izquierda y basal anterior del lóbulo inferior izquierdo.

Examen de orina, función renal, ionograma, crisis sanguínea, HIV, VDRL, hepatitis B y C, factor reumatoideo, TSH, mielograma y crioglobulinas fueron normales.

Ecocardiograma: hipertrofia ventricular leve.

Tomografía de senos faciales: engrosamiento mucoso de todas las estructuras de la fosa nasal derecha. Pequeño nivel hidroaéreo en seno maxilar derecho con discreto engrosamiento mucoso sectorial del mismo.

Tomografía abdominal: múltiples nódulos pulmonares bilaterales de diversos tamaños con cavitación, imágenes de consolidación parenquimatosa de distribución segmentaria, hipodensas e inhomogéneas. Derrame pleural derecho leve. No adenopatías. Pequeña imagen hipodensa menos de 1 cm en segmento VI hepática. Suprarrenal izquierda engrosada. Resto normal.

Biopsia mucosa nasal: reacción granulomatosa, con focos de necrosis e imágenes de vasculitis. Estos 3 criterios histológicos, así como la afectación nasal y pulmonar son compatibles con un granulomatosis de Wegener.

Ecografía ginecológica: normal.

Se realiza colposcopia que informa: Mucosa cervical sustituida por epitelio atípico con vasos irregulares en forma y calibre. Aspecto dudoso. Se extiende a vagina. Superficie lesional ulcerada. Posible cáncer invasor. Biopsia selectiva para clasificar lesión.(Fig.1)

La biopsia muestra una cervicitis crónica con elementos agudos sobreagregados. Se sugiere realizar una nueva biopsia.





Se comienza tratamiento farmacológico con metilprednisolona 1 gramo/día durante 3 días seguido de prednisona 60 mg/día de mantenimiento y ciclofosfamida 1 gramo intravenoso mensual.

En la colposcopia realizada durante el tratamiento persisten las imágenes sospechosas de cáncer invasor, aunque se observa reducción franca de anomalías vasculares. (Fig.2)

Un mes posterior al inicio del tratamiento la colposcopia informa: cuello pequeño, hipotrófico. Epitelio pavimentoso original. Zona de transformación, hipervascularizada con vasos de aspecto benigno. Quistes glandulares. Atrofia epitelial, compatible con la edad cronológica. Patología atrófica. Unión

escamocilíndrica no visible. Biopsia exo-cervical y toma exo-endocervical para citología.

La biopsia informa: epitelio escamoso sin alteraciones. Arteriolas con evidencias de oclusión y recanalización.

MARCO TEÓRICO:

I. Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad de etiología desconocida, descrita por primera vez por Klinger en 1933, seguida por otros investigadores, como Rossle en 1933, Wegener en 1936 y 1939, y Ringertz en 1947.

Se caracteriza por el complejo clínico patológico de vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis e histológicamente por necrosis, granulomatosis inflamatoria y vasculitis de pequeños vasos.

Afecta a pacientes de ambos sexos, todas las edades (media 41 años) o en los extremos de la vida, es común en la raza blanca. La prevalencia ha sido subestimada al pasar desapercibidas las formas leves e indolentes de la enfermedad.

En cuanto a la fisiopatología se han propuesto distintas teorías, como la presencia de inmunocomplejos, acción de agentes infecciosos, reacciones de hipersensibilidad aberrante a antígenos desconocidos.

Se han observado inmunocomplejos circulantes (C3, IgM o IgG), depositados a nivel tisular, detectados en menos del 50% de las biopsias renales.

También se propone que la enfermedad es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad asociada a linfocitos T y ANCA (anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo) de la vía aérea, contra agentes infecciosos inhalados u otras sustancias orgánicas o inorgánicas.

La enfermedad de la vía aérea alta es la forma de presentación más común de la GW, incluye sinusitis, gingivitis, otitis media, hipoacusia, epistaxis, deformaciones nasales. La sinusitis es la forma de presentación inicial más frecuente en casi dos tercios de los pacientes con GW ².

Las manifestaciones pulmonares ocurren en el 45% de los pacientes y 87% durante el curso de la enfermedad. Los síntomas pulmonares más comunes incluyen tos, hemoptisis y pleuritis. Los signos radiológicos más frecuentes incluyen infiltrado pulmonar (67%) y nódulos (58%) ².

Se describen formas localizadas sin compromiso renal. El curso puede ser indolente o rápidamente progresivo. Las formas leves suelen pasar sin ser reconocidas por meses o años originando retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Otras formas pueden ser asintomáticas y producir una glomerulonefritis fulminante en días o semanas resultando en un fallo renal. Aún con la terapia apropiada pueden terminar en insuficiencia renal crónica y falla renal.

Las manifestaciones oculares reportadas ocurren en un 28 a 58% de los pacientes con GW, y pueden ser parte de la presentación inicial en 8 a 16% de los pacientes. Un importante examen oftalmológico es un pilar importante para la evaluación de la enfermedad. Cualquier compartimiento del ojo puede afectarse. Se describen: queratitis, conjuntivitis, escleritis, obstrucción del conducto lagrimal, uveítis, pseudo tumor retroorbital, oclusión de la vena retiniana y neuritis óptica. Disminución de la visión fue reportada en al menos 8% de los pacientes.

Otras presentaciones inusuales de la GW en la glándula salival, cutánea, gastrointestinal y cardíaca.

En 1990 el American College Of Rheumatology propuso los siguientes criterios de clasificación de la enfermedad. (Cuadro 1).

Cuadro 1

Inflamación nasal u oral	Úlceras orales dolorosas o no, o descarga nasal sanguinolenta o purulenta.
Rx. Tórax anormal	Presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades.
Sedimento urinario	Micro hematuria (más de 5 glóbulos rojos por campo de gran aumento) o cilindros hemáticos.
Inflamación granulomatosa en biopsia	Inflamación granulomatosa en la pared de una arteria o en el área peri o extravascular (arteria o arteriola).

Anatomía patológica:

El granuloma es lo que clásicamente Virchow llamaba a aquellos tipos de inflamación crónica que formaban una masa semejante a un tumor. Actualmente se utiliza el término para describir un aspecto histológico. El mismo se define como una zona focal de inflamación caracterizada por una acumulación microscópica compacta y organizada de macrófagos modificados denominados células epiteliodes, pudiendo o no estar acompañados de elementos tales como necrosis u otro cortejo celular inflamatorio.

(Incluir fotografías microscópicas aquí)

Este pequeño acúmulo de macrófagos o células epiteliodes casi invariablemente se encuentra rodeado de células mononucleares y a menudo células gigantes. En general son poco vascularizados.

Se clasifican en 3 tipos:

- A. Granulomas reactivos: donde se acumulan solo macrófagos sin otro tipo celular. Se observan alrededor de coloides, aceites, minerales, etc.
- B. granulomas por cuerpo extraño: Secundarios a la presencia de cuerpos extraños relativamente inertes.
- C. Granulomas inmunitarios: existen 2 factores que lo determinan la presencia de partículas de microorganismos no digeribles y la inmunidad mediada por células T frente al agente patógeno, una reacción de hipersensibilidad retardada que necesita determinado tiempo para producirse y que también se produce por complejo de antígenos anticuerpos.

Algunos de ejemplos de granulomas característicos son:

Granuloma tuberculoide, granuloma sarcoideo, granuloma de cuerpo extraño, otros: micosis, mycobacterium Leprae, sífilis malacoplaquia, enfermedad por arañazo de gato actynomicosis y granulomatosis de Wegener.

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad inflamatoria necrotizante frecuentemente granulomatosa. La vasculitis es un componente secundario que ocurre en menos del 50% pudiendo afectar principalmente vasos de pequeño y mediano calibre.

El patrón clásico de necrosis tisular y vasculitis suele observarse en biopsias pulmonares. A nivel renal la lesión predominante es una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria. Vasculitis renal, ocurre en menos del 50% de los casos, pudiendo ser granulomatosa o del tipo poliarteritis.

El tratamiento inicial en la GW tradicionalmente consiste en una dosis oral de terapia combinada con ciclofosfamida y corticoides.⁵ Produce una remisión en el 90% de los pacientes que se adhieren al tratamiento. La remisión completa se logra al cabo de 12 meses, y ocasionalmente hay pacientes que requieren 2 años de tratamiento antes que los síntomas se resuelvan.

La mortalidad fue significativamente reducida con la introducción de la terapia combinada con ciclofosfamida y corticoides. Existen dos vías de administración oral o intravenosa. La ciclofosfamida vía oral o intravenosa tiene efectos similares en términos de remisión de la enfermedad.

II. Procesos granulomatosos del Cervix

En cuanto a los procesos granulomatosos que pueden comprometer el cuello de útero, pueden deberse a procesos cicatrizales (granulomas) e infecciosos (lues o Tuberculosis) como ya fue referido.

DISCUSIÓN:

Se presenta el caso de una paciente de 69 años con síntomas y signos respiratorios y genitales donde se realizó el diagnóstico de GW.

La importancia de este caso clínico radica en la presencia de expresión de la GW en el cuello de útero. Se destacan las manifestaciones clínicas y colposcópicas pseudotumorales de esta afección, diferente de otros procesos granulomatosos que afectan el Cervix. Lo extraño de la localización, inclusive dificultó la realización de un adecuado diagnóstico Anatómico - Patológico en primera instancia siendo interpretado como una cervicitis crónica inespecífica con elementos agudos.

Una vez realizado el diagnóstico de GW y comprendida su expresión genital fue más sencillo la interpretación de las imágenes colposcópicas e histológicas.

La evolución de las manifestaciones genitales, con el tratamiento instituido, fue la misma que en los otros sectores del organismo. Esta evolución, hacia la remisión de las lesiones, pudo ser seguida y documentada con colposcopia y anatomía patológica.

CONCLUSIONES:

El cuello uterino puede ser asiento de patologías generales, no específicas del mismo. Las mismas pueden dar una variada gama de expresiones clínicas. Es importante que el ginecólogo conozca estas patologías y su expresión genital para evitar errores diagnósticos. Como hemos visto la Granulomatosis de Wegener es una de estas afecciones. La misma se puede expresar a nivel genital, puede ser confundida con un cáncer invasor y sigue la misma evolución que las manifestaciones extragenitales de la GW.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lie JT. Illustrated histologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-87.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann*

Intern Med 1992; 116: 488-98.

3. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: propective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 year. Ann Intern Med 1983; 98: 76-85.

4. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma: A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Scociety Research Committee. Q J Med 1992; 83: 427-38. 5. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intemittent high-dose intravenous cyclophophamide. Am J Med 1990; 89: 403-10.

6. De Palo G. Colposcopía y patología del tracto genital inferior. Editorial Médica Panamericana. 1996; 2^a ed: 93-97. 7. Robbins Patología estructural y funcional. McGraw-Hill Interamericana 2000; 6^oed: 53-93.