

Granulomatosis de Wegener: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de cinco casos

Dres. Ernesto Cairoli, Ricardo Silvariño†, Enrique Méndez‡*

Clínica Médica “C”, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: *la granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa sistémica que afecta primariamente tracto respiratorio y riñones.*

Objetivos: *analizar las características clínicas de pacientes con GW asistidos en la Clínica Médica “C” del Hospital de Clínicas.*

Material y método: *realizamos un estudio descriptivo retrospectivo, incluyendo pacientes con diagnóstico clínico-anatomopatológico definitivo de GW. Se analizaron cinco casos diagnosticados entre 2002 y 2006.*

Resultados: *la media de edad al diagnóstico fue de 51 años ($SD \pm 24,5$). La afectación respiratoria alta y baja fue el hallazgo clínico más frecuente. En los cinco casos el diagnóstico inicial fue de infección respiratoria. Todos presentaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). La confirmación diagnóstica se realizó mediante biopsia del tracto respiratorio. En dos pacientes el diagnóstico de GW fue precedido por la presencia de una neoplasia maligna. La media de seguimiento fue de 26 meses ($SD \pm 19,2$), falleciendo tres pacientes luego de una media de 20 meses de hecho el diagnóstico. El tratamiento de inducción se realizó en base a metilprednisolona y ciclofosfamida, y el de mantenimiento utilizando prednisona y azatioprina.*

Conclusión: *la GW puede ser interpretada como una infección respiratoria en su etapa inicial, donde los hallazgos de la tomografía de tórax y la positividad de los ANCA constituyen puntos de apoyo esenciales en el diagnóstico, permitiendo dirigir las biopsias hacia “sitios sintomáticos” e iniciar el tratamiento inmunosupresor de manera precoz.*

Palabras clave: GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

Key words: WEGENER GRANULOMATOSIS.

* Profesor Adjunto Clínica Médica; Profesor Adjunto del Departamento Básico de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Ex Profesor Agregado de Clínica Médica. Facultad de Medicina,

Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ernesto Cairoli

Av. Italia s/n, piso 8, Clínica Médica “C”, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: ecairoli@hc.edu.uy

Recibido: 26/10/07.

Aceptado: 21/1/08.

Introducción

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica primaria que compromete predominantemente aparato respiratorio y riñones. Más de 90% tiene compromiso respiratorio alto o bajo, o ambos, presentando enfermedades como sinusitis, otitis media, hipoacusia, ulceración de la mucosa nasal, estenosis traqueo-bronquiales, nódulos pulmonares (con o sin cavitación) o hemorragia alveolar. El compromiso renal aparece aproximadamente en 80% de los casos, manifestándose por proteinuria, hematuria e insuficiencia renal. La afección ocular y neurológica periférica (mononeuropatía múltiple) seguida de alteraciones cutáneas, como úlceras y púrpura, le siguen en frecuencia⁽¹⁾. Se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas y vasculitis necrotizante en vasos de mediano y pequeño calibre⁽¹⁾. La presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), habitualmente con patrón de tipo citoplasmático (cANCA), es un elemento de principal importancia en la orientación diagnóstica⁽²⁾. En Uruguay los reportes iniciales de pacientes con GW datan de la década de 1960⁽³⁾.

Objetivo

Analizar las características clínicas de pacientes con GW asistidos en la Clínica Médica “C” del Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas.

Material y método

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo, analizando historias clínicas de pacientes internados en la Clínica Médica “C” del Hospital de Clínicas. La revisión de historias comprendió el período entre mayo de 2002 y mayo de 2006. Fueron incluidos cinco pacientes con diagnóstico clínico-anatomopatológico definitivo de GW según criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill⁽⁴⁾, describiendo características clínicas, radiológicas, inmunoanatómicas, anatomopatológicas, terapéuticas y evolutivas. Fueron excluidos los casos donde no se contó con la confirmación histológica de GW.

Resultados

De los cinco pacientes incluidos, tres eran de sexo masculino, 5/5 caucásicos, con una media de edad al diagnóstico de 51 años ($SD \pm 24,5$ rango 15-77). Las características de cada paciente se detallan en la tabla 1. Los cinco pacientes presentaron fiebre desde el inicio y alteraciones a nivel respiratorio, encontrando afectación de la vía aérea superior en 3/5 pacientes y de la vía aérea inferior en 5/5, desarrollando en todos los casos insuficiencia respiratoria en algún momento de la internación. Presentaron injuria renal 4/5 pacientes, encontrando en un caso microhematuria y proteinuria al inicio del cuadro, apareciendo en la evolución alteraciones en el sedimento urinario e insuficiencia renal leve en 4/5 y 2/5 pacientes, respectivamente.

Tabla 1. Características clínico diagnóstico-terapéuticas de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico al ingreso	Presencia de ANCA	ELISA PR3 (U/ml)	Biopsia diagnóstica	Tratamiento ataque
1	M	77	Sinusitis	cANCA evolución	s/d	Parénquima pulmonar	Metilp ciclo
2	F	53	TBC	cANCA evolución	+ 98	Mucosa bronquial	Metilp ciclo
3	M	15	OMA NAC	cANCA al inicio	+ 80	Mucosa bronquial y parénquima pulmonar	Metilp ciclo IGIV PLF
4	F	69	OMA NAC	cANCA al inicio	+ 61	Mucosa nasal	Metilp ciclo
5	M	41	TBC	cANCA al inicio	+ 28	Parénquima pulmonar	Metilp ciclo

M: masculino; F: femenino; OMA: otitis media aguda; NAC: neumonía aguda comunitaria; TBC: tuberculosis; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PR3: anticuerpos antiproteína-3; s/d: sin dato; metilp: metilprednisolona intravenosa; ciclo: ciclofosfamida intravenosa; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; PLF: plasmaféresis

te. La afectación cutánea (púrpura vascular) (3/5), ocular (conjuntivitis, uveítis, escleritis) (3/5) y neurológica (polineuropatía de miembros inferiores, paresia VI par) (2/5) se produjeron predominantemente en la evolución. Un único caso presentó genitorragia a dos semanas del inicio de los síntomas respiratorios, evidenciando una lesión ulcerada en el cuello del útero en la colposcopia. Un único caso presentó una trombosis venosa profunda (TVP), confirmada por ecodoppler venoso de miembros inferiores, sin asociar tromboembolismo pulmonar (descartado por angiotomografía). Las características clínicas encontradas al inicio y en la evolución se detallan en la tabla 2. Entre la aparición del primer síntoma y el planteo clínico de GW existió un retraso diagnóstico promedio de 30 días (rango 15-60), siendo el planteo diagnóstico inicial en todos los casos el de infección respiratoria (sinusitis, otitis media aguda, neumonía aguda comunitaria, tuberculosis). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax en los cinco pacientes, encontrando en 4/5 nódulos, ubicados predominantemente en lóbulos medios e inferiores, presentando cavitaciones 2/4 pacientes. En el perfil inmunitario todos fueron cANCA positivos por inmunofluorescencia, determinando por ELISA la reactividad contra la proteinasa-3 en 4/5 pacientes, siendo positiva en todos ellos. La muestra biopsica confirmatoria del diagnóstico fue obtenida en todos los casos del tracto respiratorio, procediendo de la mucosa nasal (1/5), mucosa bronquial (2/5), y parénquima pulmonar (3/5), documentando la presencia de granulomas, vasculitis necrotizante y capilaritis pulmonar. En 2/5 casos la primera toma biopsica fue realizada en lesiones de la mucosa nasal, no aportando datos al diagnóstico de GW. En la paciente con genitorragia, la biopsia de cuello uterino demostró la presencia de vasculitis granulomatosa a ese nivel.

Como enfermedades asociadas destacamos la presencia en las dos pacientes de sexo femenino de una neoplasia maligna (tumor carcinoide de colon y carcinoma de tiroides) precediendo en 228 y 36 meses, respectivamente al diagnóstico de GW.

Como tratamiento de inducción de la remisión se utilizó la asociación de metilprednisolona y ciclofosfamida en bolo intravenoso, seguidas de prednisona vía oral. En un caso se produjo un deterioro respiratorio importante a pesar del tratamiento ofrecido, recurriendo a la administración de inmunoglobulinas intravenoso y posteriormente al uso de plasmaféresis, obteniendo mejoría clínica. El tratamiento de mantenimiento se realizó en base a prednisona vía oral más ciclofosfamida intravenoso en bolo mensual durante seis meses, continuando con prednisona y azatioprina vía oral.

La media de seguimiento fue de 26 meses ($SD \pm 19,2$, rango 5-54) y la media de sobrevida en 3/5 pacientes fue de 20 meses. La causa de muerte en 2/3 se vinculó a activi-

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y afectación orgánica al inicio y en la evolución

Sistema afectado	Al inicio	En la evolución
Respiratorio:		
- Vía aérea superior:		
otalgia / hipoacusia	2/5	2/5
sinusitis	1/5	2/5
alteración mucosa nasal	1/5	2/5
- Vía aérea inferior:		
tos	2/5	2/5
hemoptisis	2/5	2/5
insuficiencia respiratoria	2/5	5/5
Renal:		
insuficiencia renal leve	0/5	2/5
sedimento urinario alterado	1/5	4/5
Ocular		
	1/5	3/5
Cutáneo		
	1/5	3/5
Neurológico		
	0/5	2/5

dad de la enfermedad (hemorragia alveolar) y en 1/3 a una neoplasia diseminada. Los dos pacientes vivos se mantuvieron sin actividad de la enfermedad, completando la ciclofosfamida mensual y recibiendo azatioprina y prednisona al momento del cierre de la revisión.

Discusión

Esta serie de cinco casos de GW presenta resultados comparables en cuanto a etnia, edad y afectación, principalmente respiratoria, similares a los reportados en una reciente revisión española⁽⁵⁾. A nivel latinoamericano, la serie brasileña publicada por Antunes⁽⁶⁾ muestra el predominio de manifestaciones respiratorias, a diferencia de la reportada por autores chilenos⁽⁷⁾, donde describen una mayor afectación a nivel renal. Esta diferencia puede ser explicada (al menos en parte) por los perfiles de trabajo de los diferentes grupos, con predominio de afección respiratoria en trabajos procedentes de servicios de medicina interna o neumología, o con predominio de afección renal en trabajos realizados desde servicios de nefrología. Nuestra serie incluyó exclusivamente a pacientes internados en un servicio de medicina interna, hecho que podría incidir en la disminuida alteración renal de los pacientes analizados. Si bien la injuria renal puede observarse en 80% de los casos de GW, solamente 20% presentará evidencias de ello al inicio de la enfermedad⁽¹⁾, hechos clínicos

coincidentes con la serie presentada. Un hecho clínico particular fue la presencia de genitorragia en una de las pacientes, fenómeno resultante de la presencia de granulomas y vasculitis a nivel del cuello uterino, siendo este un hallazgo poco frecuente y sobre el cual existen escasas comunicaciones⁽⁸⁾. El retardo en el diagnóstico de la GW tuvo una media de 30 días, planteándose en todos los casos el diagnóstico de infección respiratoria. Todos recibieron diferentes planes de antibióticos, donde la mala respuesta al tratamiento instituido y la instalación o persistencia de la insuficiencia respiratoria en presencia de alteraciones en el examen de orina, configuraron un síndrome pulmón-riñón, llevando al planteo de un síndrome de vasculitis. La positividad de los cANCA fue decisiva para realizar las biopsias e iniciar el tratamiento inmunosupresor. En nuestra serie todos los pacientes fueron cANCA positivos, confirmando en 4/5 la reactividad frente a la proteinasa-3. La positividad de los cANCA permitió en aquellas situaciones donde la clínica del paciente impedía tomar una muestra biopsica "del sitio sintomático", disponer de un elemento complementario a favor del diagnóstico a efectos de iniciar el tratamiento inmunosupresor, difiriendo la confirmación histológica para una vez lograda la estabilización clínica. La existencia de cANCA debe ser un dato coadyuvante y, salvo muy raras excepciones, no debería sustituir al diagnóstico anatomo-patológico⁽²⁾. Las imágenes radiológicas observadas en la TAC de tórax, con predominio de nódulos bilaterales presentando cavitaciones, son hallazgos comparables a los reportados por Cordier⁽⁹⁾. En un único caso se documentó la presencia de una TVP, evidenciando la predisposición a una enfermedad tromboembólica venosa resultante de la reacción inflamatoria sistémica descripta en la GW⁽¹⁰⁾. Una particularidad de la serie presentada fue la presencia en dos casos de enfermedades neoplásicas que precedieron al debut de la GW. En un caso la presencia de un tumor carciñoide de colon tratado con cirugía 228 meses antes del diagnóstico de GW, y, en el segundo caso, la presencia de un carcinoma de tiroides, tratado con cirugía y radio-yodo, desarrollando 36 meses después la vasculitis. Esta última paciente falleció como consecuencia de una complicación de su enfermedad neoplásica, presentando metástasis óseas, hepáticas y peritoneales. Una revisión reciente, que incluyó 78 pacientes con GW, mostró que en seis casos existía una neoplasia maligna, una concurrente a la vasculitis y cinco precediéndola (media de 100 meses), siendo el cáncer de tiroides una de las seis neoplasias encontradas⁽¹¹⁾. Basados en nuestros datos, la presencia en 2/5 pacientes de una enfermedad maligna, si bien es un hecho llamativo, no nos permite establecer conclusiones a ese respecto debido al bajo número de casos incluidos.

El tratamiento se realizó en dos etapas (inducción y

mantenimiento), utilizando esquemas terapéuticos de probada eficacia^(12,13) en base a ciclofosfamida y prednisona en la inducción, asociando azatioprina en el mantenimiento, recurriendo al uso de inmunoglobulinas intravenosas y a plasmaféresis como tratamientos de segunda línea, cuyo valor terapéutico definitivo aún debe ser evaluado⁽¹³⁾.

Conclusiones

Presentamos cinco casos de GW con una media de 51 años de edad y afección predominante respiratoria, con una demora en el planteo diagnóstico de 30 días y confirmación realizada mediante biopsia del tracto respiratorio. La media de seguimiento (en 5/5) y de sobrevida (en 3/5) fue de 26 y 20 meses respectivamente. Los cinco pacientes presentaron como diagnóstico inicial el de infección respiratoria alta o baja, o ambas, donde los hallazgos de la TAC de tórax y la positividad de los cANCA fueron puntos de apoyo esenciales en el diagnóstico, que permitieron dirigir las biopsias hacia "sitios sintomáticos" e iniciar el tratamiento inmunosupresor de manera precoz.

Summary

Introduction: Wegener's granulomatosis (WG) is a type of systemic granulomatous vasculitis primarily affecting the respiratory tract and kidneys.

Objectives: to study the signs and symptoms presented by patients cared for at Clinica Médica "C" of the Clinicas Hospital.

Methods: we conducted a descriptive, retrospective study including patients with a clinical and anatomo-pathological definitive diagnosis of WG. Five cases, diagnosed between 2002 and 2006, were analysed.

Results: average age of diagnosis was 51 years old ($SD \pm 24,5$). Affection of the upper and lower respiratory tract was the most frequent clinical finding. Initial diagnosis in the 5 cases was respiratory tract infection. They all evidenced anticytoplasm of the neutrophil antibodies. (ACNA). Diagnosis was confirmed by a biopsy of the respiratory tract. Two patients developed malignant neoplasia prior to the diagnosis of WG. Average follow-up was 20 months after the diagnosis. Induction treatment of methylprednisolone and cyclophosphamide, and follow-up treatment with prednisone and azathioprine, were applied.

Conclusions: WG may be interpreted as a respiratory tract infection in its initial stage, when thorax tomography and positive ACNA findings constitute essential factors for diagnosis, and thus enable the orientation of biopsies toward "symptomatic sites" and the early initiation of immunosuppressor treatment.

Résumé

Introduction: la granulomatose de Wegener (GW) est une vasculite qui atteint primairement les voies respiratoires et les reins.

Objectifs: analyser les caractéristiques cliniques de ces patients avec GW assistés dans la Clinique Médicale "C" de l'Hôpital de Clinicas.

Matériel et méthode: on fait une étude descriptive rétrospective qui inclut des patients à diagnostic définitif de GW. Cinq cas sont analysés entre 2002 et 2006.

Résultats: l'âge moyen au diagnostic fut de 51 ans ($SD \pm 24,5$). L'atteinte respiratoire haute et basse fut cliniquement la plus fréquente. Dans les 5 cas le diagnostic fut d'infection respiratoire.. Tous présentaient des anticorps anti cytoplasme de neutrophiles (ANCA). La confirmation diagnostique a été faite au moyen de biopsie du tract respiratoire. Chez deux patients le diagnostic de WG fut précédé de la présence d'une néoplasie maligne. Le suivi fut de 26 mois en moyenne ($SD \pm 19,2$), trois patients ont décédé après 20 mois en moyenne de leur diagnostic. Le traitement d'induction s'est fait avec metilprednisolone et cyclophosphamide, puis avec prednisone et azathioprine.

Conclusion: la GW peut être interprétée comme une infection respiratoire au début ; là, la tomographie de thorax et la possibilité des ANCA constituent des points de repère essentiels pour le diagnostic, permettant de diriger les biopsies vers des "champs symptomatiques" et de commencer le traitement immunodépresseur de façon précoce.

Resumo

Introdução: a granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite granulomatosa sistêmica que afeta primariamente o trato respiratório e os rins.

Objetivos: analisar as características clínicas de pacientes com GW atendidos na Clínica Médica "C" do Hospital das Clínicas.

Material e método: realizamos um estudo descritivo retrospectivo, incluindo pacientes com diagnóstico clínico-anatomopatológico definitivo de GW. Foram analisados cinco casos diagnosticados entre 2002 y 2006.

Resultados: a idade média no momento do diagnóstico foi 51 anos ($SD \pm 24,5$). O comprometimento respiratório alto e baixo foi o achado clínico mais frequente. O diagnóstico inicial nos cinco casos foi infecção respiratória. Todos apresentaram anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). A confirmação diagnóstica foi reali-

zada por biópsia do trato respiratório. Em dois pacientes o diagnóstico de GW foi precedido pela presença de uma neoplasia maligna. A média de seguimento foi de 26 meses ($SD \pm 19,2$); três pacientes faleceram em um período médio de 20 meses depois do diagnóstico. O tratamento de indução foi realizado com etilprednisolona e ciclofosfamida, e o de manutenção com prednisona e azatioprina.

Conclusão: a GW, em sua etapa inicial, pode ser interpretada como uma infecção respiratória, sendo que os resultados da tomografia de tórax e a positividade dos ANCA são essenciais para o diagnóstico, permitindo orientar as biopsias a "regiões sintomáticas" e iniciar o tratamento imunossupressor precocemente.

Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997; 337(21): 1512-23.
2. Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Lancet 2006; 368(9533): 404-18.
3. Purriel P, Muras O, Acosta-Ferreira N, Vignale R. Granulomatosis de Wegener (a propósito de tres observaciones). Tórax 1964; 13: 175-95.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37(2): 187-92.
5. Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Vázquez Muñoz E, Suárez García J, López Rodríguez M, Yébenes Gregorio L, et al. Estudio clínico-biológico y radiológico de la granulomatosis de Wegener en un hospital universitario. Rev Clin Esp 2005; 205(8): 367-73.
6. Antunes T, Valente C. Wegener's granulomatosis. J Bras Pneumol 2005; 31(Suppl. 1): S21-6.
7. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, Marinovic MA, Vargas A, Sobarzo E, et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la polangiitis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. Rev Méd Chile 2005; 133(3): 273-8.
8. Malamou-Mitsi V, Pappa LS, Paraskevaidis E, Paschopoulos M, Drosos AA. Uterine cervical involvement in a patient with Wegener's granulomatosis. Am J Med 2000; 109(1): 74-5.
9. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97(4): 906-12.
10. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2006; 55(1): 146-9.
11. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology 2004; 43(12): 1532-5.
12. Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(4): 192-200.
13. Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. Arthritis Res Ther 2003; 5(4): 180-91.