

Granulomatosis de Wegener en niños: revisión a propósito de un caso

Zarahí Vega Reyna,* Jacquelin Hernández Mendoza,** José Fernando Huerta Romano,**
Moisés Salamanca García****

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica de pequeños vasos que se distingue por inflamación y necrosis con formación de granulomas. Aunque su origen es desconocido, probablemente es multifactorial. El daño endotelial que causa es determinado por un proceso autoinmunitario. Se diferencia de otras vasculitis porque afecta predominantemente los vasos de las vías aéreas, los pulmones y los riñones. Puede manifestarse a cualquier edad, si bien es poco frecuente en niños. La tasa de mortalidad es de 80% a los dos años del inicio del cuadro, y muchos de los pacientes no sobreviven más de cinco años. Se comunica el caso de un niño de 10 años de edad, con el antecedente de haber sufrido episodios de lipotimias por esfuerzo a los cinco, siete y nueve años, y disnea de medianos esfuerzos progresiva. El paciente acudió a consulta debido a un cuadro de 15 días de evolución, caracterizado por rinorrea hialina, tos inicialmente seca, posteriormente productiva, estornudos, fiebre, odinofagia y dolor abdominal. Se le trató con antimicrobianos y antitérmicos, pero la fiebre persistió y se agregaron, además, ataque al estado general, insomnio, astenia, adinamia, hiporexia y tos en accesos. Al cuarto día de hospitalización, experimentó acceso de tos con desaturación y paro respiratorio que no respondió a maniobras de resucitación cardiopulmonar.

Palabras clave: granulomatosis, Wegener, niños.

ABSTRACT

The Wegener's granulomatosis is a systemic vasculitis of small vessels, characterized by inflammation and necrosis with formation of granulomas. The etiology is unknown, probably multifactorial. Endothelial damage is determined by an autoimmune process. The difference with others vasculitis is that Wegener's granulomatosis affects predominantly lung and kidney vessels. It occurs at all ages, although it is rare in the pediatric group. The mortality rate is 80% after 2 years of the clinical onset; and many patients do not survive more than 5 years. We communicate the case of a 10 year-old male patient with a clinical history of lipotimias associated with effort at 5, 7 and 9 years old, and progressive dyspnea of medium efforts. He came to medical consult because of a clinical course of 15 days of evolution with hyaline rhinorrhea, cough initially dry and then productive, sneezing, fever, odynophagia and abdominal pain. Patient was treated with antipyretic and antibiotics. Due to the persisting fever, malaise, insomnia, asthenia, adynamia, hyporexia and cough accesses, he was hospitalized; at the fourth day of hospitalization, he suffered a cough access, with desaturation and respiratory arrest that did not respond to cardiopulmonary resuscitation.

Key words: granulomatosis, Wegener, children.

* Residente de medicina del paciente pediátrico en estado crítico.

** Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

*** Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica.

**** Médico adscrito al servicio de Anatomopatología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, México, DF.

Correspondencia: Dra. Zarahí Vega Reyna. Avenida Félix Cuevas 540, colonia del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: zarahyvega@hotmail.com

Recibido: abril, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Vega-Reyna Z, Hernández-Mendoza J, Huerta-Romano JF, Salamanca-García M y col. Granulomatosis de Wegener en niños: revisión a propósito de un caso. Rev Esp Med Quir 2010;15(2):87-91.

En 1936, Wegener describió por primera vez este padecimiento como un complejo clínico patológico que se distingue por vasculitis granulomatosa de la vía respiratoria superior e inferior, y que puede vincularse con glomerulonefritis.¹ Induce episodios de vasculitis con inflamación y necrosis de vasos sanguíneos que provocan isquemia distal a la lesión en los órganos y territorios irrigados por dichos vasos.^{2,3}

El patrón clásico es una tríada que incluye a las vías aéreas superiores, los pulmones y los riñones; puede manifestarse como una enfermedad sistémica altamente polimorfa que afecta a otros órganos, como los ojos, las articulaciones y la piel.

Es poco frecuente en la edad pediátrica, aunque puede aparecer a cualquier edad desde los seis a los 92 años, con una media de 41 años. La incidencia en niños y adolescentes es de 1 por cada 2 millones, con una relación hombre-mujer de 1.7:1; es más común en personas de raza blanca.^{2,4-8}

El diagnóstico diferencial suele ser complicado, pues sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y heterogéneas, e incluso se superponen los signos y síntomas.^{3,6}

Su origen se desconoce. Algunos investigadores han encontrado como factores contribuyentes la inhalación de algún antígeno, *S. aureus*, parvovirus B19 y la predisposición genética, dada la alta vinculación de la granulomatosis de Wegener con HLA B8 y HLA-DR2, con relevancia en el polimorfismo 620w, gen hallado en la fosfato tirosina intracelular.^{3-5,9,10}

La lesión característica es un infiltrado leucocitario con áreas de necrosis fibrinoide, inmunocomplejos en las paredes de los vasos afectados; además de los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos dirigidos contra proteínas en el citoplasma. El diagnóstico temprano es fundamental para reducir el daño permanente que ocasiona la vasculitis, y minimizar la posibilidad de muerte por hemorragia pulmonar e insuficiencia renal.^{2,7}

El paciente puede iniciar con síntomas generales como: fiebre, anorexia y pérdida de peso. El daño de la vía respiratoria superior se manifiesta en 92% de los sujetos con síntomas nasosinuales (sinusitis y rinitis) y óticos (otitis serosa media, pérdida auditiva, perforaciones timpánicas) que no ceden con el tratamiento convencional. Afecta el parénquima pulmonar, los bronquios y en ocasiones la pleura o los riñones. Es común que en los niños se complique con estenosis subglótica y deformidad nasal (48%).^{2,4,5}

En 1982 se comenzó a usar la determinación de anticuerpos contra las proteínas en los gránulos azurófilos citoplasmáticos del neutrófilo (ANCA) como prueba de apoyo para diagnosticar la enfermedad.⁴ Se han reportado dos tipos: el citoplasmático con especificidad de 98% y sensibilidad de 66%, y el ANCA-perinuclear. Otras pruebas útiles son la búsqueda de anticuerpos como los AECAS (anticuerpos anticélulas endoteliales), que inducen la expresión de diversas moléculas de

adhesión, como la E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, y las interleucinas 1, 6 y 8.⁵

El estudio histopatológico es el patrón de referencia para el diagnóstico, ya que revela daño inflamatorio granulomatoso y necrosante, así como vasculitis.³

Debido a la dificultad para identificar el padecimiento y su evolución insidiosa en un paciente pediátrico, se comunica este caso en el que destacan su presentación poco típica y el desenlace mortal.

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de un paciente de 10 años 8 meses de edad. Su madre refirió haber tenido un embarazo normal y negó cualquier antecedente patológico perinatal. Su crecimiento y desarrollo fueron normales, a excepción de que comenzó a caminar a los dos años de edad debido a que sufría pie equino varo bilateral, el cual fue corregido quirúrgicamente en su momento. Su esquema de vacunación estaba completo; había padecido varicela al año de edad, rubéola a los ocho, y lipotimias al realizar esfuerzos a los cinco, siete, nueve y diez años; estos accesos se acompañaban de astenia, palidez y sudoración, y duraban dos minutos. Entre sus antecedentes familiares se mencionó que su abuelo materno padecía cardiopatía no especificada e hipertensión.

El padecimiento inició con rinorrea hialina, tos seca y estornudos, por lo que se trató como un cuadro gripal. A los 11 días, el paciente experimentó fiebre de 39.5°C, tos productiva, odinofagia, dolor abdominal y evacuaciones diarreicas. Se le prescribió amoxicilina, penicilina procaínica-benzatínica y paracetamol, pero los síntomas no remitieron; por el contrario, la fiebre persistió y se agregaron ataque al estado general, insomnio, astenia, adinamia, hiporexia y sangre en evacuaciones, por lo que cuatro días después se le ingresó a terapia intensiva pediátrica.

Los resultados del examen físico que se le practicó fueron los siguientes: peso 36 kg, frecuencia cardíaca 112 a 140x' (en sueño), exacerbada por la tos hasta 190x'; frecuencia respiratoria 25 a 42x'; presión arterial 100/60; temperatura 36.8 a 38.2°C; saturación de O₂: 78% al esfuerzo y 94% en reposo. El paciente estaba hipoactivo, con palidez de tegumentos, regularmente hidratado y quejumbroso; con faringe hiperémica, hipoventilación basal derecha y ruidos cardíacos nor-

males; no mostraba otras alteraciones. En las primeras 48 horas que pasó en la unidad, sus valores de Glasgow (15) fueron constantes; se mostró intranquilo, aprensivo, ansioso, con accesos de tos, palidez de tegumentos y periodos de diaforesis; su frecuencia cardiaca era de 104 a 128x', temperatura de 35.5 a 37.2°C, frecuencia de 20 a 36x', llenado capilar de 2", presión arterial de 111/67, PAM de 78 y saturación de 87.

Al tercer día se le realizó una nueva exploración, que indicó frecuencia cardiaca de 100 a 130x', frecuencia respiratoria de 25 a 32x', llenado capilar de 2", temperatura 36°C, presión arterial de 102/72 y PAM de 80. El paciente continuó diaforético, inquieto, con palidez de tegumentos, hipoventilación basal y estertores bilaterales. Evolucionó con saturación de 84 a 89%, con mascarilla de 90 a 100% de fracción inspirada de oxígeno. La gasometría arterial fue: pH 7.5, pO_2 68, pCO_2 29 y saturación de 94%. Durante la noche sufrió accesos de tos intensa, pérdida de la conciencia, desaturación rápidamente progresiva, boqueo, rigidez y bradicardia de 72x' (basal de 130) hasta 42 x', presión arterial de 101/59 y PAM de 69. No respondió a las maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada que se le practicaron durante una hora.

A su ingreso a la sala de terapia, se le hicieron estudios de laboratorio que arrojaron las siguientes cifras: hemoglobina 10.9, hematócrito 33, plaquetas 198,000, leucocitos 13,900, neutrófilos 70.8%, linfocitos 14%, monocitos 14%, basófilos 1%, reticulocitos 11.4%, glucosa 142 mg/dL, urea 37, nitrógeno ureico en la sangre (BUN) 17, creatinina 0.8, sodio 132 mEq/L, potasio 3.0 mEq/L, cloro 95.8, TP 19.2 seg, TPT 74.7 seg, AST 39, ALT 57, ALP 114, LD 361, y citología de moco fecal negativa. Las enzimas hepáticas fueron: ALT 79, AST 88, ALP 110 y LD 387.

Al segundo día se le hicieron nuevos estudios que indicaron: leucocitosis de 13,346, polimorfonucleares 82% y linfocitos 10.6%. Las enzimas hepáticas fueron: ALT 290, AST 548 y ALP 227.

En el examen general de orina se obtuvieron los siguientes resultados: pH 6, densidad 1,020, hemoglobina 40 μ /L, proteína 30 mg/dL, células epiteliales +, leucocitos 5/c. En tanto que las cifras de la gasometría fueron: pH 7.57; pCO_2 51, pO_2 51, saturación 88%, EB (-) 2.3 y lactato 2.4.

La radiografía de tórax mostró incremento de la trama broncovascular en la región parahiliar derecha, infiltrado broncoalveolar, índice cardiorádico 0.6, crecimiento del ventrículo derecho y ligero abombamiento del tronco de la pulmonar (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax que revela incremento de la trama broncovascular en la región parahiliar derecha, infiltrado broncoalveolar, índice cardiorádico 0.6, crecimiento del ventrículo derecho y ligero abombamiento del tronco de la pulmonar.

El electrocardiograma arrojó ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 150 x' eje (+) a 90°, R" en V1 y S" por arriba de la percentil 98 para la edad, sugestivos de crecimiento del ventrículo derecho, y cambio no constante de repolarización en V1 y V2.

Se le administraron líquidos parenterales y cantidades normales de electrolitos, 1 mg/kg de furosemida intravenosa cada ocho horas, 3 mg/kg/día de espironolactona por vía oral, 0.2 mg/kg/día de enalapril por vía oral, 7 mcg/kg/día de digoxina por vía intravenosa, 100 mg/

kg/día de ceftriaxona por vía intravenosa y 1 mg/kg de ranitidina cada 12 horas por vía intravenosa.

En la necropsia se establecieron como diagnósticos anatomopatológicos finales los siguientes (Figuras 2 y 3):

- Granulomatosis de Wegener pulmonar, fibrosis intersticial de tipo nodular en los pulmones, edema pulmonar focal, hemorragia alveolar difusa.
- Necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda.
- Hepatomegalia congestiva leve con cambios hepáticos reactivos inespecíficos.
- Uretritis crónica leve.
- Cicatriz en los miembros pélvicos, corrección de pie equino varo.

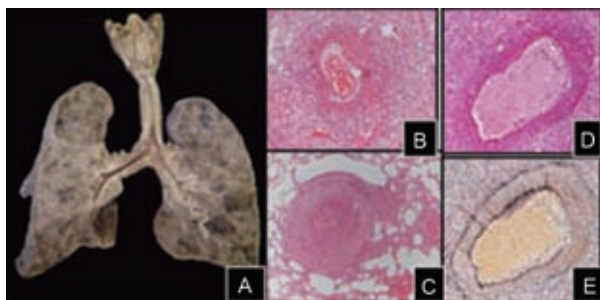


Figura 2. Estudio histopatológico del pulmón que muestra en **A**: pulmón con peso de 220 g, al corte con indicios de edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa y fibrosis intersticial de tipo nodular; **B**: tinción con H-E, que revela vasos de pequeño calibre, los cuales se encuentran con cambios granulomatosos y necrosis fibrinoide; **C**: tinción con H-E que muestra oclusión de la luz del vaso y necrosis fibrinoide; **D**: tinción de PAS con evidencia de necrosis fibrinoide y **E**: tinción de fibras elásticas en la que se observa la carencia de la capa de fibras elásticas interna, con conservación de la externa.

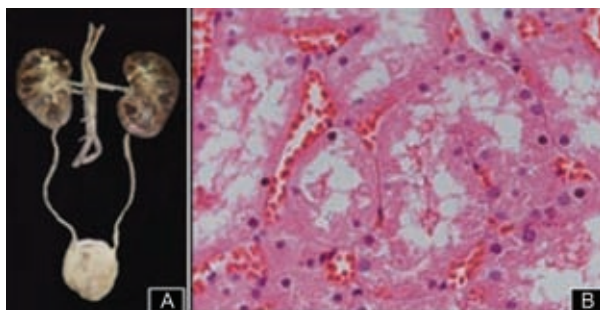


Figura 3. Corte histológico de los riñones que muestra en **A**: indicios de necrosis tubular aguda, con cambios a nivel medular; **B**: epitelio perdido con cambios del conducto tubular.

DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad vascular poco frecuente en los niños.^{3,4,6,7} En la mayoría de los casos (90%), el proceso comienza con afección de las vías respiratorias altas y alteraciones del estado general en forma de astenia, anorexia y pérdida de peso.¹¹

De acuerdo con la serie pediátrica de Belostotsky,¹¹ las manifestaciones clínicas a esta edad son, principalmente: afectación nasosinusal, en 100% de los casos; pulmonar, en 87%; artralgias, en 53%; gastrointestinal, en 41%; del sistema nervioso central, en 12%; y renal, en 53%; y a diferencia de los adultos, en quienes la cifra de estenosis subglótica es de 10%, en los niños es de 48%.

Este paciente cumplía con tres de los cuatro criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología⁴ para el diagnóstico de la enfermedad (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios del Colegio Americano de Reumatología

Criterios	Definición
1. Inflamación oral o nasal	Dolor o úlceras orales o purulentas o epistaxis
2. Radiografía de torax anormal	Nódulos, infiltrados o cavidades
3. Sedimento urinario	Microhematuria (>5 cel)
4. Granulomas inflamatorios o biopsia	Cambios histológicos con granulomas inflamatorios en la pared de la arteria o en el área perivascular o extravascular

La mayoría de las personas afectadas sufren anemia, trombocitopenia, leucocitosis e hipoalbuminemia, aunque este paciente no tuvo las dos primeras. En la bibliografía sólo se reporta la hipoalbuminemia como anomalía en la función hepática, y en este caso, el paciente mostró, además, una elevación de transaminasas equivalente a cinco veces los valores normales, y alteraciones en los tiempos de coagulación. Los resultados del estudio anatomopatológico confirmaron la hepatomegalia congestiva leve con cambios reactivos inespecíficos.

Se han sugerido varias clasificaciones que abarcan las diversas formas de vasculitis, la más actualizada de las cuales es la propuesta en la Conferencia de Viena en 2005, que incluye a la granulomatosis de Wegener

en vasculitis que afectan predominantemente a vasos pequeños, junto con el síndrome de Churg-Strauss.¹²

Se describe como patrón clásico una tríada que afecta a las vías aéreas superiores, los pulmones y los riñones, aunque puede afectar cualquier órgano.⁷ No se pudo corroborar en este caso el cuadro de síntomas respiratorios descrito en la bibliografía, aunque sí la infección bacteriana en el pulmón.^{2,5} Tampoco pudo establecerse el origen de la hemorragia pulmonar, ya que la hipoxia puede ser un factor condicionante y fue diagnosticada *postmortem*. En 5% de los casos se ha descrito parálisis facial.^{2,5}

En la infancia se complica con frecuencia con estenosis subglótica y deformidad nasal (48%).^{2,4,5}

En este caso no se encontraron alteraciones renales, como mencionan algunos autores, oculares ni dermatológicas, sólo artralgias.^{3-5,13}

Se debe sospechar este padecimiento en sujetos con otitis media recurrente y otros problemas otológicos; daño de las glándulas salivales, nariz y nasofaringe en una distribución de línea media; parálisis del nervio facial o coexistencia de enfermedad infecciosa con nula respuesta al tratamiento antibiótico.^{7,8,14}

En este caso los síntomas y los hallazgos de imagen no permitieron sospechar ni establecer el diagnóstico de certeza, probablemente debido al poco tiempo de hospitalización, a la evolución y al rápido desenlace. Por esta razón, es importante redundar en la recomendación de sospechar padecimientos poco frecuentes cuando no hay respuesta adecuada al manejo habitual, y tomar en consideración estudios de laboratorio que pueden descartarlos, como en este caso los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) o el estudio de biopsia pulmonar.

Con base en la forma de presentación y los datos clínicos y anatomopatológicos de este paciente, se diagnosticó granulomatosis limitada no renal o alérgica, la cual representa 25% de los casos,³ y afecta sobre todo al pulmón, de manera tan agresiva que incluso puede provocar la muerte. Según el reporte anatomopatológico y la clasificación de Castillo y Hom,⁷ la enfermedad se encontraba en fase severa; pese a esto, los síntomas eran

inespecíficos. No se observó estenosis subglótica, por lo que la insuficiencia respiratoria severa se debió a la obstrucción del flujo sanguíneo en los pequeños vasos.

En los niños con cuadros respiratorios insidiosos que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional, deben sospecharse otros padecimientos, como los autoinmunitarios y los vasculares. En este caso, la enfermedad de Wegener tuvo una presentación atípica limitante, que afectó exclusivamente al pulmón en su forma más severa; además, los datos clínicos no correlacionaron con la gravedad de ésta.

REFERENCIAS

1. Lacruz PL. Granulomatosis de Wegener y arteritis de Takayasu. *An Pediatr Barc* 2005;62(4):271-276.
2. González PE. Manual práctico de reumatología pediátrica. Barcelona: MRA, 1999.
3. Solís B, Gallinas F, Pérez C, Duarte J, et al. Granulomatosis de Wegener. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 2002;36:79-81.
4. Frosch M, Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2004;163:425-434.
5. Escobar J, Picott RE. Granulomatosis de Wegener. VII Congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica y I Congreso de preparaciones virtuales por Internet, 2005. <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/120.pdf>
6. Wardyn KA, Zycinska K, Matuszkiewicz-Rowinska J, Chipezynska M. Pseudotumor orbitae as the initial manifestation in Wegener granulomatosis in a 7 year-old girl. *Clin Rheumatol* 2003;22:472-474.
7. Cantillo J, Andres DJ, Andrade RE. Granulomatosis de Wegener. *Acta Médica Colombiana* 2007;32(3):136-144.
8. Levine D, Akikusa J, Manson D, Silverman E, et al. Chest CT findings in pediatric Wegener granulomatosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:57-62.
9. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1083-1094.
10. Valentini RP, Toder DS. Wegener granulomatosis. *eMedicine Specialties from WebMD* May 16, 2006.
11. Belostotsky VM. Clinical features in 17 pediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002;17:754-761.
12. Dillon MJ, Ozen SE. A new international classification of childhood vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1219-1222.
13. De Maria M, Iscoff P. Granulomatosis de Wegener: una presentación atípica. *Nefrología, diálisis y trasplante* 2007;27(4):171-176.
14. Dillon MJ. Vasculitis treatment. New therapeutic approaches. *Eur J Pediatr* 2006;165:351-357.