

## CASO CLÍNICO

### SINUSITIS E INSUFICIENCIA RENAL

Antonio Rafael De Castro A.\*\*, María Isabel Aguilar G.\*, Juan Guillermo Tamayo M.\*\*.

Hombre de 27 años, nacido en Medellín. Comerciante, soltero y sin hijos.

Hospitalizado por Otorrinolaringología con diagnóstico de sinusitis bacteriana recurrente. Además dentro de los estudios diagnósticos se encontraron infiltrados pulmonares nodulares bilaterales.

Al ingreso, con dos meses de rinorrea purulenta, halitosis, tos con expectoración hemoptoica, fiebre y dolor en regiones frontal y cigomática.

En el mes previo, además, describe congestión conjuntival bilateral, poliartralgias migratorias y sumatorias, disnea de medianos esfuerzos y pérdida de peso de 7 kilogramos en un mes.

Como único antecedente personal de importancia dos rinosseptoplastias. La primera en 1992, luego del primer episodio de sinusitis bacteriana. Con diagnóstico de lateralización de tabique nasal y atribuyendo a esto la causa de la sinusitis de difícil manejo.

Asintomático hasta 1996, cuando presentó nuevo episodio de sinusitis y se diagnosticó "rechazo del injerto" colocado en la septoplastia de 1992.

A partir de éste momento múltiples tratamientos antibióticos, macrólidos y cefalosporinas, permaneciendo asintomático durante la antibioticoterapia pero recayendo una vez suspendida ésta.

Al ingreso con los siguientes hallazgos al examen físico:

- FC 130. FR 25. PA 120/80 BD. Temp. Axilar 40 grados.
- Consciente, en regulares condiciones generales, escalofrío, temblor distal, tos productiva frecuente,

expectoración hemoptoica. Sin dificultad respiratoria.

- Inyección ocular conjuntival bilateral.
- Orofaringe eritematosa.
- Depresión del tercio medio del tabique nasal, laterorinia derecha. Mucosa nasal congestiva, sin sangrado ni secreción.
- Auscultación cardiopulmonar normal.
- Puñopercusión renal positiva en el lado izqdo.
- Osteoarticular y neurológico normal.

Al ingreso con los siguientes exámenes de laboratorio:

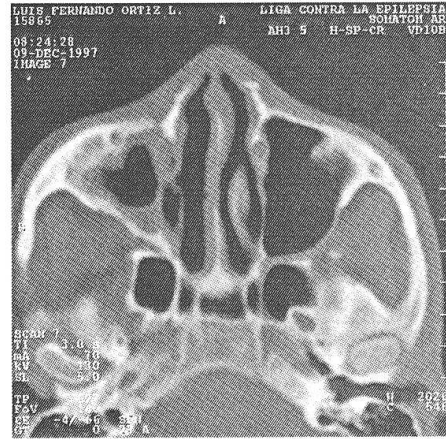
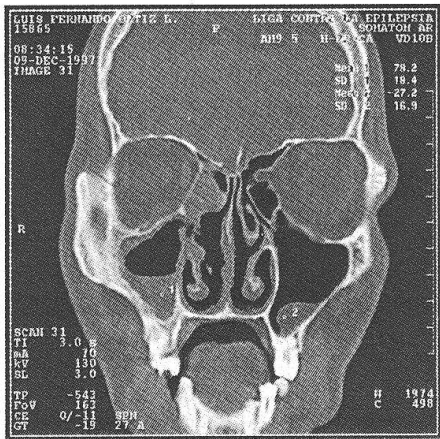
- Leucocitos 12.600 Segmentados 80% Linfocitos 14% Monocitos 2% Eosinófilos 4%
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) 90 mm/h
- Hemoglobina 14.2 Hematocrito 42.1 Plaquetas 535.000
- Creatinina 1.40 BUN 28.5
- Citoquímico de orina: leuc 100/ul prot 150mg/dl erit250/ul cet y gluc (-) Ph 5 dens 1.020
- GOT 36 (control 37) GPT 45 (40) Bil. Total 0.8 Bil. Dir 0.41 Fosfatasas alcalinas 230 (279)
- Ph Arterial 7.45
- PaO<sub>2</sub> 75.3 PaCO<sub>2</sub> 34 SatO<sub>2</sub> 93.7% al ambiente.
- Baciloscopias negativas #3

Tomografía computarizada (TC) de senos paranasales: engrosamiento de la mucosa en el seno frontal. Engrosamiento polipoideo en seno maxilar izquierdo. Opacidad parcial del seno maxilar derecho y las celdillas etmoidales. Hallazgos que sugieren proceso inflamatorio.

Ver Tomografía (XII – 1997).

\* Médica General, Instituto de Ciencias de la Salud CES.

\*\* Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud CES.

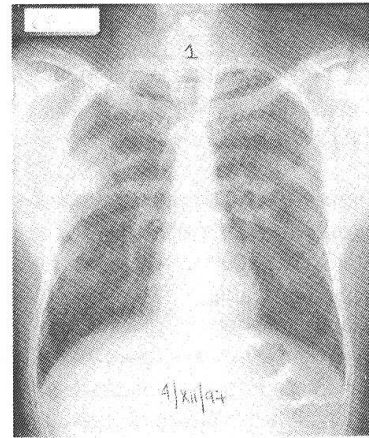
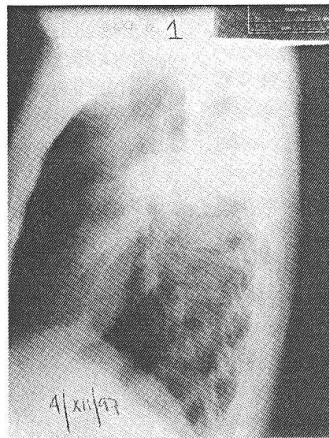


Tomografía (XII - 1997)

Radiografía de tórax: infiltrados intersticiales confluentes en forma redondeada, de aproximadamente 3 x 3 cm en el lóbulo superior derecho, no cavitado. Otra lesión de similares características pero de menor tamaño en lóbulo superior izquierdo. Fueron interpretados como nódulos pulmonares.

No hallazgos sugestivos de compromiso pleural.

Ver Rx # 1 y 2 (XII- 1997)

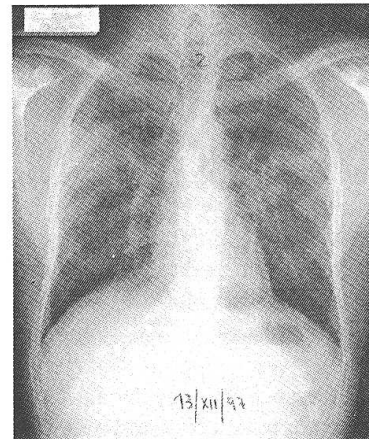


Dado el compromiso de tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior y renal, se sospechó una GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

Como diagnósticos diferenciales se consideraron Tuberculosis (TB) y Micosis pulmonar y de senos paranasales.

Se solicitaron entonces los siguientes exámenes:

- VDRL (-)
- Proteínas en orina de 24h 1.25gr Creat sérica 2.04 mg% Depuración de creatinina 86-87.
- ANAS (-)
- C3 127 (120-230)
- C4 49 (20-40)



Rx # 1 y 2 (XII- 1997)

- ANCAS anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (+) 1:20. Patrón citoplasmático.
- Biopsia de mucosa nasal: inflamación crónica leve. No hay presencia de vasculitis necrotizante o lesiones granulomatosas.
- Función pulmonar: patrón restrictivo severo.
- Serología para *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* no reactiva.
- Con estos resultados se inició tratamiento para Granulomatosis de Wegener, enfocando el caso como una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos con formación de granulomas.

Manejo: Metilprednisolona 1gr IV diario, por tres días y luego Prednisona 1mg/kg/día VO.

Simultáneamente se inició Ciclofosfamida 2mg/kg/día VO.

Además se realizó cubrimiento antibiótico con Ciprofloxacina 300mg IV c/12h y Clindamicina 600 mg IV c/8h.

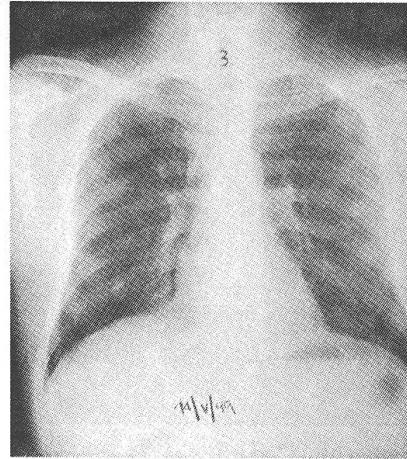
Durante la hospitalización las cifras de presión arterial se mantuvieron altas –estadio 2- (sistólica 160-179 y diastólica 100-109) para lo cual se inició Diltiazem 60mg VO c/12h.

Luego de iniciado el tratamiento se obtuvo franca mejoría clínica, desaparición de la fiebre y artralgias, resolución de la congestión conjuntival y mejoría de la función renal, la cual alcanzó una creatinina sérica máxima de 7.1mg/dl previo al tratamiento y a los 20 días de iniciado descendió a 2mg/dl

El paciente fue dado de alta con Ciclofosfamida y Prednisona a las dosis anotadas, y control semanal de hemoleucograma, ionograma y creatinina sérica.

Se ha seguido durante dos años. Se encuentra actualmente asintomático, no ha presentado reacciones adversas al tratamiento y ha regresado a sus actividades cotidianas.

La creatinina sérica descendió a 1.5mg/dl y se resolvieron las lesiones pulmonares.  
Ver Rx #3 (V – 1999) Colocar la de frente.



Rx # 3 ( V-1999)

Los síndromes vasculíticos constituyen un grupo de desordenes clínicos caracterizados por necrosis e inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, y pueden comprometer arterias, arteriolas, capilares y vénulas. Las manifestaciones clínicas son dadas entonces por la isquemia del tejido suplido por dicho vaso.

La vasculitis puede existir como manifestación primaria de una condición idiopática o como manifestación secundaria de un proceso infeccioso, neoplásico o reumatológico.

Aunque el depósito de complejos inmunes en la pared vascular es el mecanismo patogénico mas ampliamente aceptado, su papel causal en la mayoría de los síndromes vasculíticos no está claramente establecido. (2)

Los ANCAS se encuentran presentes en 50% de todos los casos de vasculitis (1), particularmente en la Granulomatosis de Wegener. Se clasifica en dos patrones dependiendo del antígeno con el cual reaccionan:

- citoplasmático (c) cuyo antígeno es la proteínasa –3 (PR-3) de los gránulos azurófilos del neutrófilo
- perinuclear (p) reacciona con la mieloperoxidasa(MPO) (6).

Mas del 90% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener típica y glomerulonefritis activa tienen títulos positivos para el patrón c-ANCA .

La Granulomatosis de Wegener, la Poliangiítis microscópica y el Síndrome de Churg-Strauss se asocian con ANCAS positivos. Cerca del 10% de los pacientes con vasculitis tienen ANCAS negativos, siendo este hallazgo más común en los pacientes con Granulomatosis de Wegener limitada al tracto respiratorio superior.

Se presume que los ANCAs son producidos por el tejido linfoide pulmonar de pacientes con enfermedad activa, pero no de aquellos en remisión.

Estudios in vitro han mostrado la translocación de la PR-3 desde el compartimento intracelular hacia la superficie celular, al ser activados los neutrófilos y los monocitos.

Los ANCAs además, aumentan la activación de los neutrófilos, su degranulación y adherencia a células endoteliales lesionadas.

Las células endoteliales podrían ser el blanco directo para los ANCA, pues al ser estimuladas por el TNF- $\alpha$  la PR-3 presente en su citoplasma es translocada a la superficie celular momentáneamente, donde es accesible a los anticuerpos circulantes.

Estas observaciones sugieren la relación directa de los ANCA en la patogénesis de la GW. (6).

El nivel sérico de los ANCAs parece reflejar cambios en el grado de actividad de la enfermedad. Existe evidencia experimental de su papel patogénico principalmente de estudios in vitro, ya que hasta ahora no se ha desarrollado un modelo animal experimental completamente satisfactorio. (8) De estos estudios se puede concluir, que los ANCAs son capaces de agra-

var un proceso inflamatorio subclínico existente, al activar neutrófilos y monocitos. Adicionalmente las células endoteliales son un blanco potencial de los ANCAs, ya sea por unión endotelial de PR-3 o MPO liberados por los neutrófilos, a los cuales los anticuerpos se pueden unir, o directamente reaccionando con el PR-3 expresado en la superficie de las células endoteliales. (11)

Estos datos mencionados, pueden llevar a la conclusión que los ANCAs asociados a factores exógenos que induzcan la preactivación de neutrófilos, pueden llevar al desarrollo de vasculitis sistémicas y glomerulonefritis. (8)

Hay algunos estudios sobre el papel de los linfocitos T en las vasculitis sistémicas. Algunos datos sugieren la posibilidad de estimulación por antígenos o superantígenos, particularmente el superantígeno estafilocócico. Pero es claro que los datos obtenidos hasta el momento son insuficientes para determinar el papel patogénico de los linfocitos T en estas patologías. (8)

La prueba de oro para el diagnóstico, es sin embargo, el hallazgo histológico característico en la biopsia del tejido afectado.

La presentación de las vasculitis es variable y puede afectar cualquier órgano. Muchos pacientes manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos como malestar, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. Síntomas más claros reflejan el compromiso de órganos específicos.

La **Poliangiítis Microscópica** comparte varias manifestaciones con la Granulomatosis de Wegener. Los riñones

### Clasificación de las vasculitis sistémicas primarias (1)

Tamaño del vaso dominante afectado	Granulomatoso.	No Granulomatoso.
Grande	Arteritis temporal Arteritis de Takayasu	
Mediano		Poliangiítis nodosa clásica Enfermedad de Kawasaki
Pequeño	Sindr. de Churg-Staruss	Púrpura de Henoch-Shonlein Vasc. Cutánea leucocitoclásica
	Granulomatosis de Wegener	Poliangiítis microscópica Vasc. Crioglobulinémica esencial



están invariablemente afectados, pueden presentarse hemorragias pulmonares, rash cutáneos y mononeuritis múltiple; pero por el contrario los síntomas oculares y el compromiso de la nasofaringe son menos comunes.

El **Síndrome de Churg-Strauss** se distingue de los anteriormente mencionados por la presencia de asma, que generalmente precede el desarrollo de la vasculitis. Se presenta con eosinofilia, afecta frecuentemente la piel, nervios periféricos y tracto gastrointestinal. El compromiso renal es menos frecuente.

La **Poliarteritis Nodosa Clásica** tiene como manifestación principal el infarto de órgano, hemorragias (intestino, páncreas, vesícula biliar), neuropatía y mialgias. Compromiso renal severo se encuentra solo

en 25% de los casos. Generalmente no afecta el tracto respiratorio.

La **Granulomatosis de Wegener** fue descrita por primera vez en 1931 por un estudiante alemán. La descripción clínico patológica detallada se realizó en 1950.

Ha sido reconocida como una entidad independiente, perteneciente al grupo de las vasculitis primarias sistémicas, sin embargo, usualmente comienza como una inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior antes que las lesiones vasculíticas sean evidentes.

Su distribución es mundial, con un pico de incidencia entre la 4 y 5 décadas. (9)

## PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

---

La patogénesis es aun poco clara. El mecanismo inmunopatogénico de la vasculitis en esta enfermedad parece responder a una reacción de hipersensibilidad tipo II, donde las lesiones vasculares son causadas por los ANCA, que llevan a reacciones citotóxicas en la textura vascular, por mecanismos complejos y no completamente entendidos. (9)

La enfermedad presenta un curso bifásico, usualmente comienza con cambios granulomatosos y posteriormente hallazgos vasculíticos.

Inicialmente al microscopio se observan pequeños focos de necrosis colágena, seguido por la acumulación de histiocitos y finalmente formación de granulomas. Existe predominio de linfocitos T en estas lesiones, que siguen un patrón de respuesta TH1 en la fase granulomatosa y TH2 en la fase vasculítica. (9)

El compromiso vasculítico se da en vasos arteriales de pequeño y mediano tamaño, y vasos venosos, en forma de vasculitis necrotizante. A menudo compromete también el riñón, caracterizado histológicamente como necrosis fibrinoide segmental, que puede progresar a formación de medias lunas (crescentes) si no es tratada, llevando así al cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Anteriormente la asociación de granulomas, necrosis y vasculitis era conocida como “triada patológica clásica”, pero con excepción de la biopsia pulmonar abierta, rara vez se encuentran simultáneamente en estudios histológicos. (9)

Los autoanticuerpos contra PR-3 han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad. Estudios *in vitro* demuestran que estos anticuerpos activan neutrófilos primados, desencadenando la liberación de radicales de oxígeno, eicosanoides y enzimas lisosomales. Estas moléculas median la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y el daño subsiguiente de éstas.

Se especulan además otros factores implicados en la etiología, como infecciones por Coxsackie B3 y Parvovirus B19.

El ser portador de *Staphylococcus aureus* se ha asociado con alta tasa de recaídas en pacientes con GW y con lesiones activas en tracto respiratorio.

Hay reportes de asociación con neoplasias previas o simultáneas al diagnóstico de GW, como es el caso del carcinoma de células renales.

## CUADRO CLÍNICO

---

La fase inicial (granulomatosa y presumiblemente TH1) se caracteriza por síntomas atribuibles al compromiso granulomatoso del tracto respiratorio superior, como son epistaxis, sinusitis, deformidad nasal en silla de montar, perforación septal, otitis media y mastoiditis. En dicho estadio sólo el 50% de los pacientes son ANCA positivos, siendo entonces indispensable la prueba histológica para establecer el diagnóstico correcto.

La transición a la fase generalizada (vasculítica, presumiblemente TH2) es generalmente precipitada por síntomas indirectos de vasculitis generalizada, como síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), polimialias y artralgias.

Signos directos de vasculitis de pequeños vasos son "el ojo rojo" (por escleritis o episcleritis), púrpura

palpable en la piel (vasculitis leucocitoclástica) y polineuropatía periférica.

El cuadro florido incluye también manifestaciones renales con estadios diferentes de capilaritis renal.

Existe una forma fulminante de la GW, a menudo sin síntomas precedentes, conocida como síndrome pulmonar-renal, con hemorragia alveolar y glomerulonefritis rápidamente progresiva más alguno o todos los síntomas anteriormente mencionados.

En la fase sistémica la positividad de los ANCA alcanza hasta el 95% de los casos.

Quedan entonces unos cuantos pacientes con enfermedad generalizada que permanecen ANCA negativos y tienden a presentar una enfermedad menos extensa con manifestaciones especiales según los órganos comprometidos.(9)

## LABORATORIO

---

Hasta hace 12 años no se conocía un marcador serológico específico para la GW. Se contaba únicamente con los reactantes de fase aguda – sedimentación, proteína C reactiva, leucocitosis, trombocitosis y anemia normocítica normocrómica -. En la fase inicial suelen no estar alterados, pero en la fase generalizada lo hacen notablemente.

Los PR-3 ANCA son marcadores altamente específicos (98%) y sensibles de GW.

Durante las fases de remisión se detectan en un porcentaje bajo de pacientes, y aún no es clara su relación con la actividad de la enfermedad y predicción de recaídas.

## TRATAMIENTO

---

La mortalidad en el primer año para quienes no reciben tratamiento es tan alta como el 80%, comprada con un 13-20% para quienes sí lo reciben.

El esquema universalmente aceptado como inductor de remisión es la administración diaria de Ciclofosfamida (CFM) y Prednisona (PDN). Con éste se logra la remisión en más del 90% de los casos.

Otra alternativa son los pulsos de Ciclofosfamida y dosis bajas de Metotrexate, aparentemente con menos efectos adversos que el esquema inicial.

Hay también reportes sobre el uso de Ciclosporina A y Azatioprina. Con la primera hay poca experiencia y la segunda es muy débil para inducir remisión en la fase generalizada.(9)

Sin embargo ninguno de los dos regímenes parece lo suficientemente potente para tratar GW generalizada con afección de órganos vitales, especialmente la glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La CFM oral se inicia a 2mg/kg/día, pero en situaciones que pongan en peligro la vida (hemorragia

pulmonar o glomerulonefritis rápidamente progresiva) se pueden usar dosis de 3-5mg/k/d por tres a cuatro días y luego se reducen a la dosis usual.

Los esteroides se han usado como pulsos intravenosos de Metilprednisolona (1g/día por tres días) en situaciones graves o iniciando con dosis altas orales (ej. Prednisona más de 1mg/k/día).

Las altas dosis son mantenidas hasta que todas las manifestaciones de enfermedad activa hayan cedido

(estabilización de la función renal, resolución de infiltrados pulmonares), luego se hace disminución progresiva de la dosis.

En casos refractarios, se puede utilizar Inmunoglobulina intravenosa.

Regímenes para casos refractarios o intratables de vasculitis son los anticuerpos monoclonales anti-CDw52 y anti-CD4, que encuentran aún en fase experimental.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. SAVAGE *et al.*, *Primary Systemic Vasculitis. The Lancet*, 349: 553-58, 1997.
2. FAUCI, Anthony, *The Vasculitic Syndromes. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Edition, 1998.*
3. CALABRESE *et al.*, *Therapy of Resistant Sistemic Necrotizing Vasculitis: Poliarteritis, Churg-Strauss Syndrome, Wegener's Granulomatosis, and Hypersensitivity Vasculitis Group Disorders. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 21, Number 1, 41-58, 1995.*
4. BENNETT, John, *Miscellaneous Mycoses and Protheca infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Edition, 1998.*
5. FRANCOIS and GUILLEVIN, Loic, *Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 21, Number 4: 911-47, November 1995.*
6. DUNA *et al.*, *Wegener Granulomatosis. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 21, Number 4: 949-86, November 1995.*
7. MANDELL *et al.*, *Differentiating the Vasculitides. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 20, Number 2, May 1994.*
8. KALLENBERG and HEERINGA, *Pathogenesis of Vasculitis. Lupus, Vol 7, 280-284, 1998.*
9. GROOT and GROSS, *Wegener's granulomatosis: disease course, assesment of activity and extent and treatment. Lupus, Vol 7, 285-291, 1998.*
10. GROSS and CSERNOK, *Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil antibodies in vasculitis. Current Opinion in Rheumatology, Vol 7, 11-19, 1995.*
11. JENNETTE *et al.*, *Do antineutrophil cytoplamic autoantibodies cause Wegener's Granulomatosis and other forms of necrotizing vasculitis?. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 19, Number 1, 1-14, 1993.*

Realizado en diciembre 1997 en el Hospital Manuel Uribe Angel de Envigado, por Juan Guillermo Tamayo Maya, MD Internista, Antonio R. De Castro, MD Internista y Maria Isabel Aguilar González, MD Interno CES /97.