

Reporte de Caso

UNA ENFERMEDAD SISTÉMICA QUE IMITA UNA INFECCIÓN PULMONAR GRAVE: POLIANGEITIS GRANULOMATOSA AGUDA. REPORTE DE UN CASO

Gonzalo Vega La Rotta¹, Tatiana Olierserra², Gladys Arboleda³, Catherine Alvarado⁴

1 Pediatra intensivista. Jefe de cuidados intensivos Clínica Universitaria Colombia

2 Pediatra intensivista. Clínica Universitaria Colombia

3 Patóloga Clínica Universitaria Colombia

4 Jefe departamento patología Clínica Universitaria Colombia

RESUMEN

La Poliangeítis granulomatosa aguda (PGA), conocida como Granulomatosis de Wegener, es una enfermedad rara y multisistémica que produce inflamación de medianos y pequeños vasos. Inicia en la adolescencia entre los 15 y 16 años de edad afectando particularmente el tracto respiratorio superior, pulmones y riñones. Presentamos el caso de un paciente masculino, adolescente, de 15 años de edad, con sintomatología y estudios paraclínicos sugestivos de neumonía; quien evolucionó a SDRA grave y hemorragia alveolar difusa refractaria.

Palabras claves: Poliangeítis granulomatosa aguda, enfermedad de Wegener, hemorragia alveolar, neumonía, SDRA.

A SYSTEMIC DISEASE THAT MIMICS A SEVERE PULMONARY INFECTION: ACUTE GRANULOMATOUS POLYANGIOTIS. CASE REPORT

ABSTRACT

Acute Granulomatous Polyangiitis (AGPA), known as Wegener's granulomatosis, is a rare and multi-systemic disease that causes medium and small vessel inflammation. It appears initially during adolescence from 15 to 16 years of age, affecting primarily the upper respiratory tract, the lungs and kidneys. This is the case of a male, 15 year old symptomatic and paraclinical tests suggestive of pneumonia; the patient evolved to ARDS and diffuse refractory alveolar bleeding.

Key words: Acute granulomatous polyangiitis, Wegener's disease, alveolar bleeding, pneumonia, ARDS.

Correspondencia: gevega@colsanitas.com

Recibido: 31 de julio de 2014

Aceptado: 5 de agosto de 2014

INTRODUCCIÓN

La poliangeítis granulomatosa aguda (PGA), conocida como Granulomatosis de Wegener, es una enfermedad rara y multisistémica que produce inflamación de medianos y pequeños vasos. Las lesiones inflamatorias típicas incluyen: necrosis, formación de granulomas y vasculitis que disminuyen el flujo sanguíneo. Inicia en la adolescencia entre los 15 y 16 años de edad afectando particularmente el tracto respiratorio superior, pulmones y riñones. Puede presentarse como una enfermedad limitada al tracto respiratorio con formación de granulomas necrotizantes; o ser una enfermedad progresiva y fulminante donde el hallazgo histológico predominante es la capilaritis resultando en una falla renal o respiratoria (1, 2, 3, 4). El compromiso pulmonar es el más frecuente, los hallazgos radiológicos se presentan como opacidades alveolares pulmonares de aparición súbita, en forma de neumonía, nódulos múltiples y cavidades, embolismo séptico o metástasis. El riñón se afecta como glomerulonefritis segmentaria y focal (3, 5, 6, 7,). Existen pocos casos descritos en pediatría de vasculitis sistémica con etiología desconocida y patogenia probablemente autoinmune. La PGA es un diagnóstico diferencial de neumonía.

A continuación se reporta el caso de un paciente masculino, adolescente de 15 años de edad, con sintomatología y estudios paraclínicos sugestivos de neumonía; quien evolucionó a SDRA grave y hemorragia alveolar difusa refractaria.

RESUMEN DEL CASO

Paciente masculino de 15 años de edad, con cuadro de 20 días de astenia, adinamia, tos seca, expectoración blanquecina, odinofagia y fiebre de 39°C. *Consulta al servicio de urgencias en buen estado general, sin dificultad respiratoria, signos vitales normales, saturación normal y estertores gruesos en hemitorax izquierdo. La impresión diagnóstica: neumonía adquirida en la comunidad.*

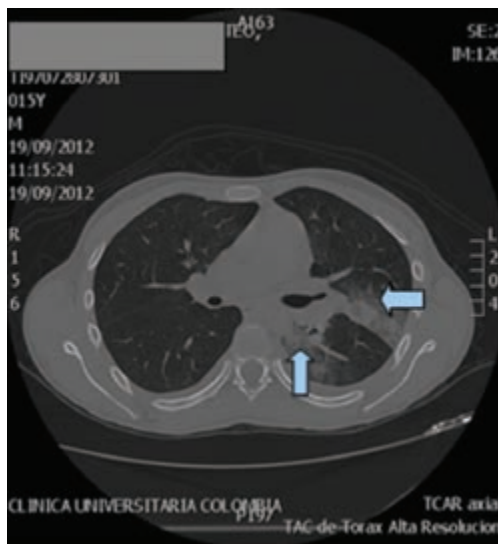
La radiografía de tórax (Figura 1) mostró infiltrados alveolares y opacidad del lóbulo superior izquierdo y retrocardíaco sugestivo de neumonía multilobar. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de Tórax (Figura 2) evidenció

FIGURA 1. Radiografía de tórax inicial.



Consolidación lóbulo superior izquierdo.

FIGURA 2. TAC de tórax inicial.



Consolidación pulmonar en vidrio esmerilado.

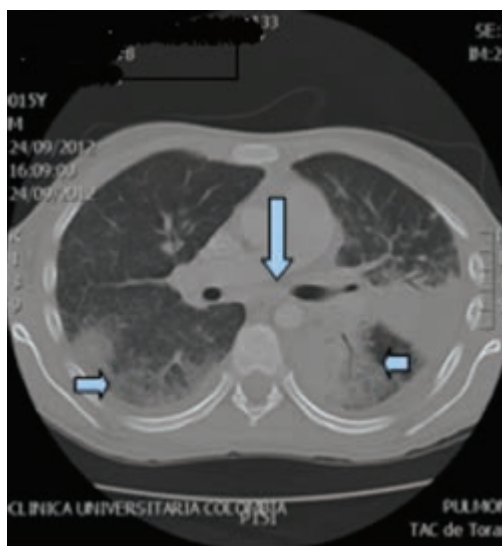
consolidación parenquimatosa en ambos lóbulos pulmonares superiores, áreas inespecíficas en vidrio esmerilado en región ápico posterior del lóbulo pulmonar izquierdo, lesiones nodulares satélites y discretos derrames pleurales libres bilaterales. Gases arteriales normales. Hemograma con leucocitosis (16,850, neutrofilia 78 %, linfocitos

14%, monocitos 5%, eosinófilos 1%, cayados y blastos negativos). Plaquetas normales (415,000), sin anemia (hemoglobina: 14,6, hematocrito: 42). Gram y cultivo de esputo negativos. BK seriado negativo.

Recibió tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad con ampicilina-sulbactam y claritromicina por 5 días sin mejoría clínica. Por persistencia de la fiebre y la dificultad respiratoria, se tomó ecografía de tórax que mostró derrame pleural basal izquierdo no tabicado y volumen estimado de 100 cc. Se aumentó espectro antibiótico contra gram positivos meticilino resistentes y gram negativos con vancomicina y ceftriaxona, descartándose inmunodeficiencia por VIH. Las serologías para influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio y adenovirus fueron negativas.

El paciente continuó febril con respuesta inflamatoria severa y elevación de reactantes de fase aguda. Se cambió antibiótico por cefepime y linezolid, ante sospecha de germen agresivo no aislado en los hemocultivos. Debido a la persistencia de la fiebre y aparición de dolor pleurítico, se realizó TAC de tórax control (Figura. 3) en el que se evidenció densidad líquida del lóbulo superior izquierdo y adenomegalias mediastínicas de 11 mm, sugestivo de neumonía necrotizante.

FIGURA 3. TAC de tórax control.



Neumonía necrotizante apical izquierda derrame pleural izquierdo, adenomegalias mediastínicas.

Ingresó a la unidad de cuidado intensivo pediátrico por deterioro clínico y radiológico, y dificultad respiratoria moderada que evoluciona a falla respiratoria, SDRA (Fig. 4), hemorragia alveolar difusa y choque séptico refractario. Progresó a disfunción orgánica múltiple y fallece.

FIGURA 4. Radiografía de tórax control.



SDRA

Se solicitó estudio anatomopatológico que informó enfermedad de Wegener-Poliangeitis granulomatosa aguda. En el estudio histológico pulmonar (Figuras 5, 6 y 7) se encontró formación de granulomas mal formados con extensa necrosis geográfica y numerosas células gigantes multinucleadas, asociado a destrucción de paredes vasculares de pequeño y mediano tamaño con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, depósitos de fibrina y neumonía, edema pulmonar con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear de predominio intersticial y hemorragia alveolar reciente.

Se realizaron estudios de histoquímica (Figura 8) PAS, ZN, GROCOT y GRAM, negativos para microorganismos.

Las tinciones para fibras elásticas y tricromo en el pulmón (Figura 9) evidenciaron daño de la lámina elástica de las paredes vasculares.

El estudio histológico del tejido esplénico (Figura 10 y 11) mostró focos de necrosis, formación de pseudo-

FIGURA 5 Estudio histológico pulmón.

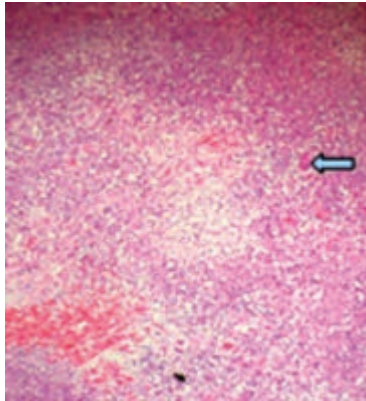


FIGURA 6. Estudio histológico pulmonar.

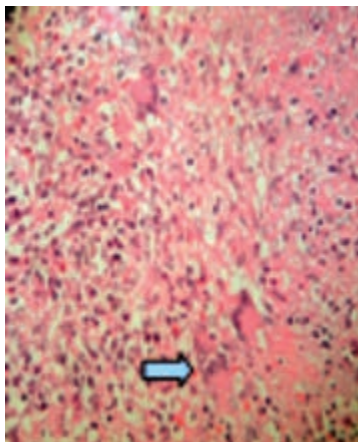


FIGURA 7. Estudio histológico pulmonar

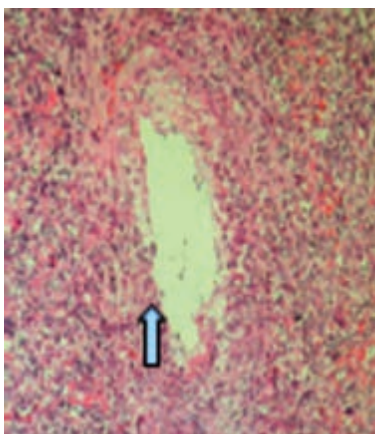


FIGURA 8. Estudios de histoquímica.

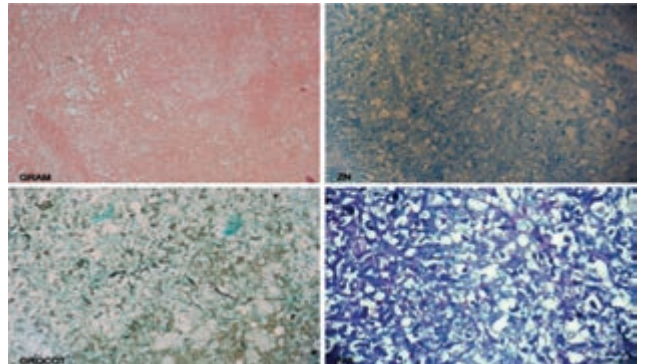


FIGURA 9. Tinciones para fibras elásticas y tricromo en el pulmón.

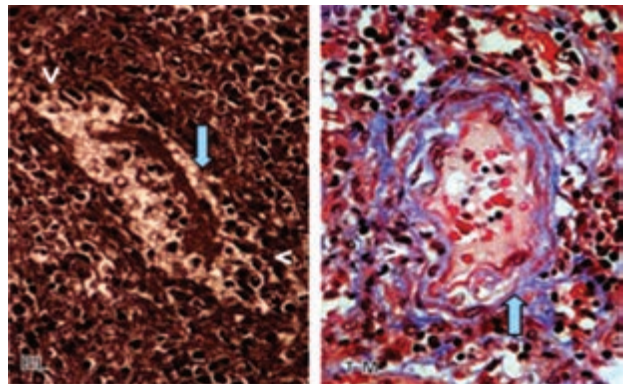


FIGURA 10. Estudio histológico del tejido esplénico.

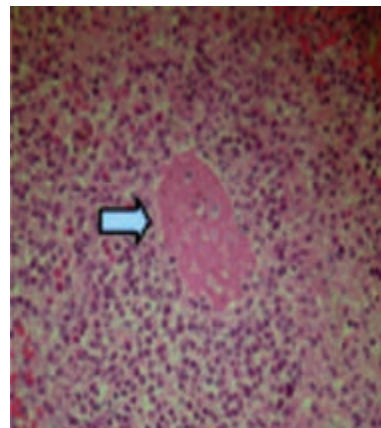


FIGURA 11. Estudio histológico del tejido esplénico.

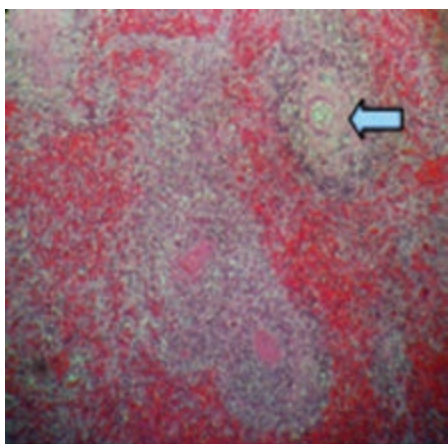
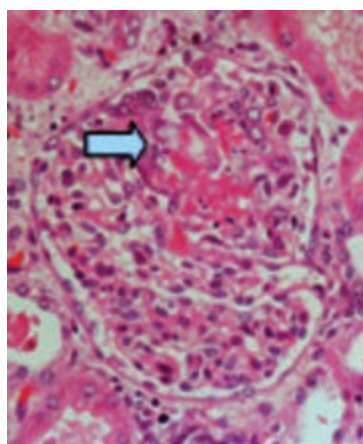


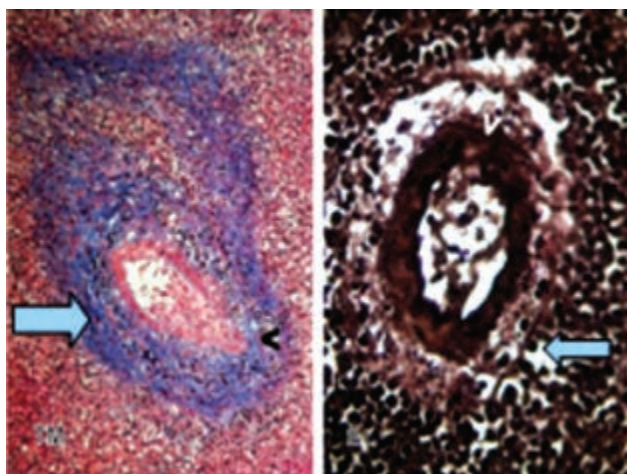
FIGURA 13. Estudio del parénquima renal.



granulomas y extensa destrucción de vasos de pequeño y mediano calibre con un marcado infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y necrosis fibrinoide.

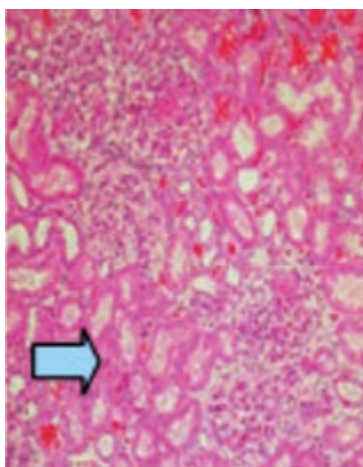
Las tinciones para tricromo y fibras elásticas en el bazo (Figura 12) evidenciaron daño de la lámina elástica de las paredes vasculares.

FIGURA 12. Tinciones para tricromo y fibras elásticas en el bazo.



El estudio del parénquima renal (Figuras 13 y 14) mostró alteraciones focales, necrosis fibrinoide glomerular segmentaria, asociado a marginación de polimorfonucleares con daño endotelial y aumento de la celularidad mesangial.

FIGURA 14. Estudio del parénquima renal.



DISCUSIÓN

La PGA es una enfermedad con manifestación pulmonar grave que expresa vasculitis extensa de capilares, arterias y venas de pequeño tamaño. Ocasiona hemorragia alveolar difusa en el 10% de los casos, caracterizada por la triada de infiltrados alveolares difusos, hemoptisis y caída en el hematocrito y/o hemoglobina. La edad de inicio de la sintomatología de PGA está entre los 15 y 16 años. No hay diferencia de sexo.

El 15 - 25% de los pacientes con PGA y compromiso de la vía aérea progresa a dificultad respiratoria y estridor

por lesiones en la tráquea subglótica 16-23% y estenosis bronquial 18%. Los síntomas incluyen astenia, adinamia, fiebre, disnea, sibilancias y hemoptisis (3, 5, 8)

Las manifestaciones paraclínicas incluyen anemia, leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG). Las anormalidades renales son hematuria, proteinuria, células en casco, elevación del nitrógeno ureico en sangre y elevación de creatinina sérica, sugestivos de glomerulonefritis (3).

Radiografía de tórax

La presentación radiológica típica de la PGA incluye nódulos pulmonares de márgenes irregulares, tamaño variable (desde varios milímetros a 9 cm de diámetro), distribución asimétrica y se encuentran en los lóbulos inferiores y medios de ambos pulmones. Son múltiples y en el 25% de los casos puede ser un nódulo solitario. La consolidación lobar o segmentaria es radiológicamente indistinguible de neumonías, neoplasias, hemorragia pulmonar difusa o infartos pulmonares evidenciados como opacidades bilaterales múltiples mal definidas.

Los episodios de hemorragia pulmonar recurrente pueden llevar a opacidades intersticiales reticulares difusas y patrón radiológico de panal de abeja secundario a fibrosis pulmonar (3, 6).

TAC

El patrón de vidrio esmerilado es el primer hallazgo en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. La presencia de masas, nódulos múltiples y bilaterales son frecuentes (40 -70 %) sin predilección por los segmentos pulmonares. El tamaño de los nódulos varía entre 2 - 4 cm (máximo 10 cm), con distribución centrolobular, simulando tuberculosis, neumonitis por hipersensibilidad (fibrosis pulmonar), neumonías infecciosas (virales, bacterianas, o fúngicas), SDRA o carcinoma broncoalveolar.

Las cavitaciones ocurren en el 25% de los nódulos mayores de 2 cm de diámetro y pueden confundirse fácilmente con metástasis, abscesos pulmonares o infartos sépticos.

Todas las lesiones cavitarias se infectan. La hemorragia alrededor de los nódulos y el patrón de vidrio esmerilado que rodea el nódulo consolidado, constituye el signo del Halo en la TAC. El signo del Halo también se ve en lesiones que rodean hemorragias, o infiltración celular como carcinoma broncoalveolar, metastasis hipervascular e infecciones angioinvasivas como *aspergillus fumigatus*.

El signo del Halo inverso también ocurre en PGA, reflejando reacción neumónica que se organiza alrededor de la hemorragia (8).

Lavado Broncoalveolar (LBA)

La broncoscopia se emplea en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, vasculitis (eritrocitos con o sin hemosiderófagos) e infección (1,3). El LBA permite el monitoreo en la terapia inmunosupresora (presencia de neutrofilia en pacientes con PGA activa). También es útil para modificar, intensificar o suspender definitivamente la terapia inmunosupresora en caso de toxicidad pulmonar; o suspenderla transitoriamente en caso de infección.

En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial el LBA es inespecífico. Puede ser normal o presentar linfocitosis.

Anatomía patológica e inmunología

La forma limitada de la PGA está circunscrita normalmente al pulmón y necesita una biopsia para su confirmación. Los principales hallazgos morfológicos a nivel pulmonar incluyen necrosis de licuefacción o de coagulación con granulomas mal definidos, rodeados de histiocitos, células gigantes multinucleadas, eosinófilos con escasos linfocitos y plasmocitos. La angéitís leucocitoclástica es destructiva en las paredes de arterias y venas con infiltrados de neutrófilos y eosinófilos. En raras ocasiones está acompañada de hemorragia alveolar difusa.

El diagnóstico histológico requiere de la identificación de vasculitis necrotizante con afectación predominante de arterias de mediano tamaño. Se caracteriza por la presencia de granulomas 67% bilaterales, 89% subpleurales, focos inflamatorios con necrosis central, rodeado por

células mononucleares, polimorfonucleares, histiocitos y células gigantes (2, 4, 8, 9).

Los granulomas pulmonares necróticos están relacionados con isquemia por vasculitis con oclusión trombótica, hemorragia e infarto pulmonar.

La vasculitis en PGA produce patrón de mosaico, infiltrado necrótico en los alvéolos y hemorragia alveolar, representando actividad de la enfermedad en el 30% de los pacientes. Como lesión aislada, simula una neumonía que no mejora con antibióticos (8).

En las vasculitis necrotizantes sistémicas dos tipos de ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) están elevados: C-ANCA *Cytoplasmic staining antineutrophil cytoplasmic antibodies* y P-ANCA *perinuclear staining antineutrophil cytoplasmic antibodies*.

Los C-ANCAS representan actividad de la enfermedad, sensibilidad 66% y especificidad 98%. Los anticuerpos van dirigidos contra la proteinasa 3 citoplasmática (C-ANCA) que desencadenan la respuesta inflamatoria, formación de granulomas, necrosis del parénquima pulmonar y formación de microabscesos o zonas con un centro necrótico (5, 6, 10).

A nivel renal la principal característica es una glomerulonefritis focal con necrosis, ocasionalmente puede haber semilunas y trombosis glomerular. La necrosis papilar está presente hasta un 20% de los casos.

El compromiso esplénico es raro; se caracteriza por inflamación granulomatosa necrotizante, vasculitis con necrosis fibrinoide, hialinización de vasos sanguíneos, microcalcificaciones y depósitos de hemosiderina e infartos (11).

DIAGNÓSTICO

Los cuadros clínicos sugestivos de neumonía bacteriana de evolución tórpida, que no mejora con antibióticos, deben orientar al diagnóstico de PGA. Los síntomas más comunes son fiebre, anorexia y pérdida de peso, tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico e insuficiencia respiratoria.

El compromiso renal es más tardío que en el aparato respiratorio. Consiste en hematuria, edema e hipertensión arterial.

El diagnóstico de PGA se confirma por medio de las guías del *American College of Rheumatology 1990* en conjunto con los hallazgos histopatológicos.

Criterios diagnósticos

- Inflamación nasal u oral. Desarrollo de úlceras orales dolorosas o no, o emisión hemorrágica o purulenta nasal.
- Hemoptisi.
- Radiografía de tórax anormal: nódulos, infiltrados fijos o cavidades.
- Sedimento urinario anormal. Microhematuria (más de 5 hematíes por campo) o presencia de hematíes en el sedimento urinario.
- Inflamación granulomatosa en biopsia. Cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área peri o extra vascular (arteria o arteriola).

Un paciente tiene granulomatosis de Wegener si presenta 2 o más de estos criterios.

Los diagnósticos diferenciales incluyen: neumonías, tuberculosis, neoplasia, enfermedad del tejido conectivo y otras enfermedades granulomatosas (4, 6).

Las recaídas en PGA se relacionan con infección por *Staphylococcus aureus* (12).

TRATAMIENTO

La base del tratamiento la constituyen los corticoesteroides, fármacos inmunosupresores, citotóxicos y plasmaféresis en algunos casos. Los pulsos de metilprednisolona 1g/m²/día durante tres días y ciclofosfamida de 3 a 5 mg/kg durante tres o cinco días. Después de este periodo la dosis de corticoesteroides se reduce a 1 mg/kg/día y se continúa con ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día (6).

La monoterapia con corticoide no es efectiva en PGA, se debe adicionar ciclofosfamida (13).

CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía que presentan hemorragia alveolar, no necesariamente son secundarios a una enfermedad infecciosa, puede ser una enfermedad idiopática o inmunológica que genera hemorragia alveolar difusa. De ahí la importancia de considerar otras enfermedades en adolescentes.

En pacientes con sospecha de neumonía y evidencia de vasculitis con manifestaciones sistémicas severas atípicas, se debe descartar enfermedad autoinmune. Realizar fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar para confirmar el diagnóstico de autoinmunidad y destrucción de la membrana alveolo capilar (hemosiderófagos y eritrocitos en el espécimen del lavado). Confirmado el diagnóstico, se debe iniciar inmunosupresión aguda con corticoides y ciclofosfamida (*gold standard* del tratamiento).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiación para la realización del artículo.

REFERENCIAS

1. Ananthakrishnan Lakshmi, Sharma Nidhi, Kanne Jeffrey P. Wegener's Granulomatosis in the Chest: High-Resolution CT Findings. *AJR*:192, March 2009.
2. Chernick Victor. Pulmonary vasculitides in children. *Paediatric Respiratory Reviews* (2006) 7S, S243-S244.
3. McDonagh JE, Jordan AC. Transitional care for young people with Connective tissue diseases. *Paediatrics and Child Health* 20:2. 2009; 79-82.
4. Khan A.M; Elahi F; Hasmi S.R Wegener's granulomatosis: A rare, chronic, and multisystem disease. The royal college of surgeons of Edinburgh and Ireland. *Surgeon* 4: 1,45-52. 2006.
5. Lohrmann Christian, Uhl Markus, Kotter Elmar, et al. Pulmonary manifestations of wegenger granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *European Journal of Radiology* 53 (2005) 471-477.
6. Ioachimescu Octavian C., Stoller James K. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 75 number 4 april 2008.
7. Hernandorena González Marta, Bértolo Domínguez Marta, Dosdá Muñoz Rosa, et al. Vasculitis de Wegener: diferentes presentaciones pulmonares en el diagnóstico inicial y durante la evolución de la enfermedad. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario. Valencia, España. *RAR Volumen 73 Número 3, (2009) 277-280.*
8. Leatherman James W. Review Immune Alveolar Hemorrhage. *CHEST* /91/6 JUNE, 1987. 891.
9. Morales-Angulo Carmelo, García-Zornoza Roberto, Obeso-Agüera Sergio, et al. Ear, Nose and Throat Manifestations of Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis With Polyangiitis). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(3):206-211.
10. Martín-Suñé Natalia y Juan José Ríos-Blanco. Afectación pulmonar de las vasculitis. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. *Arch Bronconeumol.* 2012;48 (11):410-418.
11. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volumen 1-2. 2011.
12. Rajesh Thomas, Devasahayam J. Christopher, Anita Madan. Department of Pulmonary Medicine. The Christian Medical College, Vellore, Tamilnadu, India. *Respiratory Medicine Extra* (2005) 1, 43-46.
13. Castro Aldana Mayra Sofía, Villagómez Ortiz Asisclo de Jesús, Hernández Silva Saúl. Hemorragia alveolar difusa en pacientes críticos: casos clínicos y revisión de la literatura. *Med Int Mex* 2007;23:159-71.