

Lesión destructiva de la línea media. Granulomatosis de Wegener

Alberto O. Orden¹, Adriana B. Yöchler¹, Aida C. Ejarque¹, Néstor R. Lago², Liliana E. Villalón², Roberto J. Mugnolo³, Emilio M. Dodds⁴

Servicios de ¹Reumatología, ²Anatomía Patológica y ³Clínica Médica. Hospital Aeronáutico Central. ⁴Uveítis, Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires.

Resumen

Un paciente de 38 años de edad fue derivado con diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea por un proceso destructivo de la nariz y los senos paranasales, con severo compromiso oftalmológico. Este trabajo discute los diagnósticos diferenciales de las lesiones destructivas de la línea media. El estudio de estas lesiones es difícil, pero debe efectuarse con una aproximación sistemática y múltiples técnicas diagnósticas. El diagnóstico final fue de Granulomatosis de Wegener.

Palabras clave: Granulomatosis de Wegener, lesiones destructivas de la línea media, leishmaniasis.

Summary

A 38-year-old man was referred as muco-cutaneous leishmaniasis for a destructive process of the nose and paranasal sinuses, and severe ophthalmologic involvement. The paper discusses differential diagnosis of midline destructive disorders. The diagnosis of midline destructive lesions remains difficult but is aided by a systematic approach and familiarity with multiple diagnostic techniques. The final diagnosis was Wegener's granulomatosis.

Key words: Wegener's granulomatosis, midline destructive disorders, leishmaniasis.

Centro donde se realizó el trabajo

Hospital Aeronáutico Central. Asociado a la Facultad de Medicina. UBA. Ventura de la Vega 3697 (1437) CABA

Correspondencia

Dr. Alberto O. Orden
Alfredo Bufano 2423 (1416). CABA
E-mail: aorden@intramed.net.ar

Introducción

Las vasculitis sistémicas comprenden un grupo de enfermedades inflamatorias inmunomediadas que involucran vasos de diferentes tamaños, ocluyéndolos y llevando así a la isquemia o infarto de los órganos comprometidos. La descripción de los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) ha sumado gran cantidad de información en la epidemiología de estas vasculitis.

Las vasculitis ANCA-asociadas (VAAs) incluyen la Granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeítis microscópica (PAM) y el Síndrome de Churg-Strauss (SCS) (algunos autores incluyen la forma limitada al riñón de glomerulonefritis crescénica ANCA-asociada)¹.

Las lesiones destructivas de la línea media (LDLM) de la vía aérea superior (VAS) presentan un dilema diagnóstico debido a la superposición de signos y síntomas y a sus diversas etiologías (traumáticas, infecciosas, neoplásicas, autoinmunes o desconocidas).

El objetivo de este trabajo es la presentación de un caso clínico de LDLM, cuyo diagnóstico final fue GW, y revisar la metodología diagnóstica.

Caso clínico

Paciente varón, de 38 años de edad que ingresa por deterioro clínico general, cefalea frontal, destrucción del tabique, sangrado nasal y compromiso severo de la visión bilateral, por escleritis necrotizante con panuveítis. Nariz en silla de montar.



Figura 1. Escleritis necrotizante con panuveítis. Nariz en silla de montar.

Procedente de un medio endémico para patologías tropicales (Chaco), no tenía antecedentes heredofamiliares o personales trascendentes.

Un año y medio antes había comenzado con fotofobia, lagrimeo y disminución de la agudeza visual a predominio del ojo derecho. Luego astenia, adinamia, catarro de VAS asociado a pústulas que evolucionan a úlceras en sacabocado en hemitórax izquierdo que luego se generalizan.

Una tomografía computada (TAC) mostraba compromisos de senos paranasales. El cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* de lesión de brazo derecho, y los estudios para lepra fueron negativos. Una radiografía de tórax mostraba acentuación de la trama broncoalveolar hiliofugal bibasal.

En ese momento, un examen microscópico (coloración de May Grunwald Giemsa) de una úlcera de abdomen informó inclusiones citoplasmáticas "compatibles" con *Leishmaniasis sp.*

Con diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea, realiza tratamiento con antimonio de meglumina, con regular respuesta. Evoluciona con sepsis (*Acinetobacter spp.*) por sobreinfección de las úlceras cutáneas. En ese momento presentaba Htco: 24%, Hb 7,9 g/dl, leucocitos 11.900/ μ L, VSG: 107mm/h. Coagulograma anormal. Se realizan endoscopias digestivas alta y baja sin lesiones significativas. Una punción de médula ósea mostró subpoblaciones linfocitarias normales. Es tratado con anfotericina B liposomal. Un estudio de histocompatibilidad informó HLA Clase I A 31, A38, B39, B61, Clase II DRB1 04, DR 53, DRB1 04.

Una segunda biopsia cutánea informa pioderma gangrenoso. Inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg día más anfotericina B al doble de dosis. Evoluciona favorablemente y es dado de alta.

Dos meses antes del ingreso presentaba mayor compromiso del ojo derecho. Una resonancia magnética nuclear (RMN) mostraba severas lesiones oculares y rinosinusales; el cerebro y la angioresonancia eran normales.

Al ingreso a nuestra institución, una TAC de macizo facial muestra compromiso mucoso y óseo de senos paranasales (Figura 2). Se biopsia para cultivo: micológico y *Leishmania* siendo ambos negativos. Anatomía patológica informa un proceso inflamatorio linfoplasmocitario sin atipia ni amastigotes. TAC de cerebro, tórax, abdomen y pelvis sin particularidades.

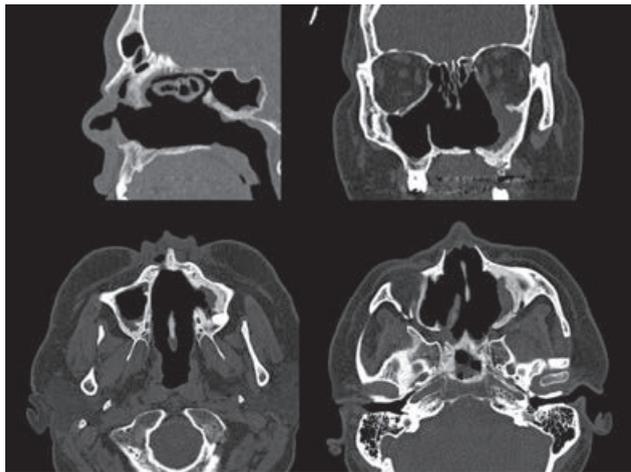


Figura 2. Tomografía computada de macizo facial. Compromiso mucoso y óseo de senos paranasales.

Rto de leucocitos 11.100/uL. Linfocitos 16,0%, 1.776. CD4: 57%, 1.012 (VN: 29 a 59%), CD8: 20%, 355 (VN 19 a 48%), CD3: 75%, 1.332 (VN 60 a 85%), CD 19: 16%, 320 (VN 7 a 23%). Relación CD4/CD8 2,9 (VN 0,6 a 2,8). β 2 microglobulina 2.300 ng/ml (VN 1.010 a 1.730).

Fueron consultados servicios de enfermedades regionales: la anatomía patológica (AP) de la lesión de cavum fue compatible con intenso proceso inflamatorio e infiltración linfoplasmocitaria inespecífica, y el cultivo para hongos fue negativo (Hospital Muñiz). La búsqueda de *Leishmania* por AP, cultivo en medios líquidos e inoculación en hámster fueron negativos (Instituto Fatała Chaben). Laboratorio: clearance de creatinina: 95ml/min. Proteinuria 0,18 g/24 hs. Factor reumatoideo <5UI, C3 18 mg%, C4 29 mg%, ANA (-), ASMA (-), APCA (-), AMA (-), Anti LKM (-), Anti M2 (-). HBs Ag (-), HCV (-), CMV IgG y HIV (-). VDRL (-). VSG: 107 mm/h. Hierro sérico 5 mg/dl, ferritina 546 ng/dl.

La inmunofenotipificación en sangre periférica y en la biopsia de la lesión del cavum no mostró hallazgos fenotípicos compatibles con procesos clonales en curso. Las poblaciones linfocitarias circulantes T y B eran normales. Linfocitos NK normales. Solo discreto aumento de monocitos, con expresión de CD 59, considerada inespecífica.

La revisión de la biopsia cutánea fue compatible con una vasculitis granulomatosa.

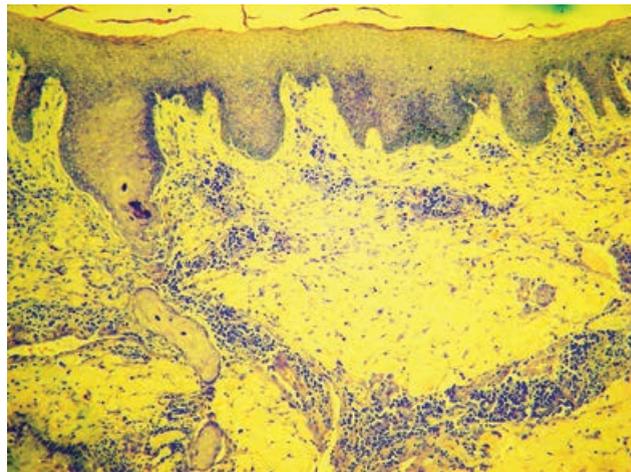


Figura 3. Piel. Infiltrado leucocitario e histiocítico perivascular.

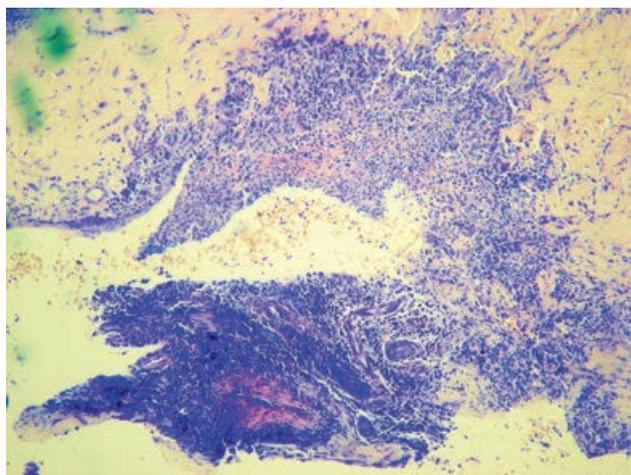


Figura 4. Piel. Mayor aumento vasculitis granulomatosa. Infiltrado perivascular granulomatoso con aisladas células gigantes y daño focal vascular.

Inicia tratamiento con meprednisona 40 mg/día con respuesta favorable pero con actividad ocular progresiva.

Se decide comenzar con pulsos endovenosos de ciclofosfamida. El paciente evoluciona favorablemente.

Seis meses después, en tratamiento con ciclofosfamida oral y corticoides en descenso, presenta Htco: 37%, Hb: 11,4 g/dl, Blancos 8.340/ μ L (74-1-0-17-8), VSG: 10 mm/h. ANCA C (-). ANCA P (-).

Discusión

El diagnóstico diferencial de un paciente con LDLM comprende variadas patologías (Tabla 1).

Infecciosas	
Virales	Epstein Barr (EBV) (linfomas asociados)
Bacterianas	Tuberculosis, Lepra y otras Micobacterias <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> Tularemia. Actinomicosis. Sífilis
Fúngicas	Candidiasis. Aspergilosis. Mucormicosis. Zigomicetos Histoplasmosis. Blastomicosis. Coccidioidomicosis Rinosporidiosis
Parásitos	Leishmaniasis. Miasis
Bacterianas, parasitarias o fúngicas + HIV	
Tóxicas	
Cocaína	
Traumáticas	
Granulomas de colesterol	
Inflamatorias	
Sarcoidosis Policondritis recidivante Granulomatosis de Wegener Síndrome Churg Strauss	
Neoplásicas	
Linfomas sinonasales (15% del total) (en general no Hodgkin) Linfoma asociado a EBV Carcinoma nasofaríngeo Melanoma de VAS Reticulosis polimórfica o granulomatosis inflamatoria Rabdomiosarcoma Otros (como el sarcoma histiocítico) Secundarias (raras, 1%, mama, tiroides, riñón, pulmones, tracto genitourinario e intestinal)	
Enfermedad Destructiva Idiopática de la Línea Media 5-15%	

Tabla 1. Etiología de las lesiones destructivas de la línea media.

Las manifestaciones locales, como el compromiso de senos, con dolor facial, edema, obstrucción nasal o descarga purulenta son signos y síntomas comunes en este cuadro.

Se requiere un amplio interrogatorio para descartar enfermedad sistémica asociada. Son trascendentes los antecedentes de zona endémica, contactos, inmunodeficiencias, adicción a drogas, tóxicos y traumatismos^{2,3}. El examen clínico general debe sumar un profundo estudio oftalmológico y de la VAS.

Al laboratorio general (que generalmente muestra signos de reacción de fase aguda), se debe agregar una evaluación metabólica, enzima convertidora de angiotensina, factor reumatoideo, anti Ro y La, PPD, serología para HIV, sífilis, coccidiodomicosis, Epstein Barr y *Leishmania*.

Los anticuerpos ANCA P y C y los Anti PR3 y MPO, nos orientan en las VAAs^{1,4}. La serología para ANCA puede ser positiva en pacientes cocainómanos (más de la mitad de los pacientes reaccionan con la PR3)³.

El diagnóstico por imágenes es generalmente inespecífico para una definición etiológica, pero importante para la localización y extensión de la lesión. Una RMN no se considera de utilidad superior a la TAC, con respecto a estructuras óseas, pero sí para la valoración del sistema nervioso central.

Al contexto clínico debe sumarse al histopatológico. El examen microscópico debe acompañarse de la citometría de flujo, de los estudios complementarios (por ej., PCR) y cultivos.

Las lesiones con infiltrado angiocéntrico, angioinvasivo y expresión inmunofenotípica CD4, CD20 CD45 se asocian a virus de Epstein Barr².

La reticulosis polimorfa (CD43 +) y la granulomatosis linfomatoidea son consideradas lesiones prelinfomatosas y se asocian a linfomas angiocéntricos sobre todo el linfoma nasal de células T².

La biopsia observada con microscopía polarizada permite observar materiales extraños (por ej., cristales, colesterol, cocaína).

La leishmaniasis es una parasitosis mucocutánea y visceral que se transmite al hombre por picadura de dípteros hematófagos. La primoinfección es cutánea por inoculación de promastigotes de *Leishmanias*, cuyos amastigotes por vía hematogena comprometen orofarin-

ge, o bien por inoculación directa de estos protozoos en la mucosa del tracto aéreo y digestivo superior⁵.

Después de una infección aguda o subclínica, la *Leishmania* puede permanecer en estado latente, pudiendo reactivarse ante una caída de la inmunidad^{6,7}. La leishmaniasis mucocutánea (LMC) puede desarrollarse meses o años después de la primoinfección.

El compromiso ocular en Leishmaniasis es poco común. Se han observado cuadros de iritis crónicas, hemorragias retinales, papilitis, trombosis de vena central retinal y uveítis anterior (esta última también ha sido reportada por tratamiento con antimoniales)⁸.

La afectación de vías aéreas superiores se manifiesta con rinitis dolorosa mucopurulenta con pólipos sangrantes que se ulceran con compromiso destructivo de tabique nasal y pared lateral (nariz de tapir) y a su vez labio superior, paladar blando-duro y úvula con síntomas de disfonía, disfagia y disnea⁹.

El diagnóstico de certeza se realiza con la observación de amastigotes intracitoplasmáticos (macrófagos) o circundándolos en la biopsia o frotis de lesiones. Las infecciones por *Leishmanias* inducen tanto inmunidad humoral (la inmunoelectroforesis o ELISA pueden ser negativos en las cutaneomucosas), como celular (predominantemente). La respuesta celular se mide indirectamente (dermorreacción de Montenegro)²⁰.

Se han desarrollado en los últimos años análisis bioquímicos menos invasivos, más sensibles y específicos para usar en muestras de tejido o sangre periférica, como los exámenes por IFI, ELISA, PCR (en el momento actual, de elección) o antígenos como el K39^{2,10}.

El tratamiento para Leishmaniasis se efectúa con antimoniales pentavalentes o con anfotericina B en su forma liposomal. En pacientes inmunocomprometidos, la resistencia a los antimoniales ha llegado al 50%. Se han observado, también, falta de respuesta primaria y secundaria para ambas terapéuticas en pacientes inmunocompetentes¹¹.

La GW es una vasculitis granulomatosa y necrotizante que afecta vasos pequeños y medianos. Compromete habitualmente la VAS e inferior, y los riñones. En general, la GW es una enfermedad multisistémica, con manifestaciones variadas de acuerdo al órgano comprometido¹².

El diagnóstico de la GW requiere dos de cuatro criterios del American College of Rheumatology (ACR):

inflamación nasal u oral, radiología torácica anormal, sedimento urinario patológico e inflamación granulomatosa en la biopsia. Los criterios del Consenso de Chapel Hill ponen más énfasis en el resultado de las biopsias^{1,2}.

En la GW, la afectación ocular (escleritis, queratitis, uveítis y proptosis ocular) ocurre en más del 50% de los pacientes, siendo una manifestación inicial en 8-16%. La isquemia del nervio óptico que puede producir ceguera. El compromiso a nivel nasal (64-80%) se caracteriza por rinitis inflamatoria, ulceración mucosa, con epistaxis (11-32%), pudiendo evolucionar a ulceración del tabique con perforación y deformidad (9-29%). El compromiso de senos maxilar y frontal ocurre en el 90% de los casos. La estenosis subglótica ocurre hasta en un 16% de los pacientes²⁻⁷.

El compromiso de piel en la GW ocurre entre 40-50% de los pacientes (13-25% forma inicial) manifestándose como úlceras, púrpura palpable, nódulos subcutáneos, pápulas, vesículas, pioderma gangrenoso y Raynaud²⁻⁷.

Se ha hipotetizado que la GW comienza como una enfermedad granulomatosa del tracto respiratorio, que progresa a una vasculitis de pequeños vasos después de variados períodos. Otros autores proponen que la forma localizada de la GW es un estado de enfermedad prolongado o un fenotipo de enfermedad (5% de todos los pacientes), 54% de los cuales son ANCA-negativos¹².

Basado en los perfiles de las citoquinas, algunos autores dividen a los pacientes con GW en dos grupos refiriéndolos como un "modelo Th1/Th2"¹³.

Pierrot-Deseilligny Despujol postula que la severidad y el pronóstico de la GW puede ser considerada en términos de actividad granulomatosa/vasculítica, tendiendo los pacientes con compromiso de la VAS a tener un mejor pronóstico que aquellos que no lo tienen¹⁴.

El tratamiento de la GW con compromiso severo implica la asociación de corticoides y ciclofosfamida¹⁵.

Ante el cuadro clínico de este paciente se postularon varias posibilidades diagnósticas:

Una LMC resistente o en recaída.

Una LMC con vasculitis secundaria.

Una GW sobreinfectada con *Leishmania*.

Una GW ANCA (-) no diagnosticada.

El antecedente del diagnóstico de leishmaniasis no puede descartarse en un paciente de área endémica y

con biopsias vinculables al mismo. Sin embargo, nuevas biopsias mostraron ausencia de verdaderos amastigotes y la reevaluación de las biopsias anteriores informó una vasculitis granulomatosa cutánea. Los cultivos y las serologías fueron negativas para infección. Los estudios de citometría de flujo fueron negativos para clonalidad. La naturaleza de las lesiones oculares, la ausencia de respuesta al tratamiento antiinfeccioso, con empeoramiento progresivo, y por último, la respuesta favorable a los corticoides y ciclofosfamida llevaron al diagnóstico de GW.

Conclusión

Las dificultades en el diagnóstico de las enfermedades destructivas de línea media obedecen a los múltiples diagnósticos diferenciales a realizar, a las dificultades en la toma de biopsias, y muchas veces a que los resultados de las mismas son inespecíficos, llevando a un retardo diagnóstico y terapéutico.

Así, en algunos casos donde los estudios no son concluyentes, el diagnóstico se realiza de acuerdo a una sospecha clínica, comenzando un tratamiento empírico.

Un extenso interrogatorio, la consideración de los antecedentes personales y de medio, el examen clínico completo deben hacer descartar siempre enfermedad sistémica. Al contexto clínico debe sumarse el bioquímico y fundamentalmente el estudio de los tejidos comprometidos, que con las tecnologías más recientes (citometría de flujo para procesos proliferativos, PCR y cultivos para enfermedades infecciosas) nos permiten arribar a diagnóstico.

Bibliografía

1. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 Aug; 36(3):491-506.
2. Fuchs HA, Tanner SB. Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Feb; 17(1):23-7.
3. Ronda JM, Sancho M, Lafarga J, et al. [Midfacial necrosis secondary to cocaine-abuse]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002 Feb; 53(2):129-32.

4. Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, et al. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol*. 2010 Mar-Apr; 31(2):104-9.
5. Casero R, Laconte L, Fraenza L, et al. Leishmaniosis laringea recidivante: un caso inusual en un paciente inmunocompetente tratado con corticoides. *Rev Argent Microbiol*. 2010 Apr-Jun; 42(2):118-21.
6. Brahn E, Pegues DA, Yao Q, et al. Mucocutaneous leishmaniasis masquerading as Wegener granulomatosis. *J Clin Rheumatol*. 2010 Apr; 16(3):125-8.
7. Sollima S, Corbellino M, Piolini R, et al. Visceral leishmaniasis in a patient with Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul; 43(7):935-7.
8. Dechant W, Rees PH, Kager PA, et al. Post kala-azar uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1980 Sep; 64(9):680-3.
9. Montserrat Pérez Pérez M, Sánchez Legaza E, Murga C, et al. Leishmaniasis visceral con manifestaciones en lengua. *ORL-DIPS* 2003; 30(4):213-217.
10. Sciberras R. The use of K39 test in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Malta Medical Journal*, 2007; 1:42-45.
11. Durand R, Paul M, Pratlong F, et al. Leishmania infantum: lack of parasite resistance to amphotericin B in a clinically resistant visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Aug; 42(8):2141-3.
12. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov; 69(11):1934-9.
13. Csernok E, Trabandt A, Muller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:742-50.
14. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov; 49(11):2181-90.
15. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun; 123(6):1226-36.