

Granulomatosis de Wegener de inicio en el primer trimestre del embarazo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

A. Tristano, M.E. Chollet, J. Pérez, M.L. Willson y M. Troccoli

Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Este. Dr. Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

Presentamos un caso de granulomatosis de Wegener en una paciente de 36 años en la que la enfermedad comenzó durante el primer trimestre del embarazo con una presentación atípica caracterizada por la ausencia de síntomas del tracto respiratorio superior (aunque radiológicamente presentaba cavidades pulmonares asintomáticas), lesiones necróticas en dedos de las manos, cambios mínimos en el sedimento urinario y títulos positivos para C-ANCA y antiproteinasa 3. La asociación de granulomatosis de Wegener y embarazo es poco frecuente, y el tratamiento durante el embarazo es un gran reto para el clínico y la selección del tratamiento adecuado depende de la gravedad de la enfermedad así como del tiempo de gestación.

Palabras clave: Granulomatosis. Wegener. Vasculitis. Embarazo.

Wegener's granulomatosis in the first trimester of pregnancy: case report and literature review

We report a case of Wegener's granulomatosis in a 36-year-old woman, which first presented in the first trimester of pregnancy. Clinical presentation was atypical, characterized by lack of upper respiratory tract symptoms (although asymptomatic pulmonary cavities were present on radiology), necrotic lesions in fingers, minimal changes in urinary sediment and positive titers for cytoplasmic

anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (c-ANCA) and proteinase 3. The association between Wegener's granulomatosis and pregnancy is rare. Treatment during pregnancy can be a great challenge to the clinician. The choice of drug treatment depends on the severity of the disease as well as on the stage of gestation.

Key words: Granulomatosis. Wegener. Vasculitis. Pregnancy.

Introducción

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa necrosante, que afecta al tracto respiratorio superior e inferior con o sin glomerulonefritis. En su forma limitada (sin glomerulonefritis) el curso de la enfermedad varía desde asintomática hasta rápidamente progresiva, mientras que la mayoría de los pacientes con enfermedad generalizada presenta sin tratamiento una forma progresiva y fatal¹⁻⁴.

Cuando la GW se presenta por primera vez en el embarazo, tiene un curso más agresivo. La probabilidad de recaídas durante la gestación es mayor en pacientes portadoras de la enfermedad^{1,3,5,6}.

La asociación de GW y embarazo es poco frecuente, tanto por la rareza de la enfermedad *per se* como por su pico de incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida⁶. Presentamos el caso de una mujer de 36 años, gestante de 12 semanas y con diagnóstico de GW, con presentación atípica caracterizada por ausencia de sintomatología del tracto respiratorio superior y cambios mínimos en el sedimento urinario.

Caso clínico

Paciente de 36 años de edad, gestante de 12 semanas, que presentaba artralgias incapacitantes de dos meses de evolución de predominio en los dos hombros y una determinación febril. Se evaluó ini-

Correspondencia: Dr. A. Tristano Poba.
International, 1. 20255 P.O. Box 02.5255 Miami, Florida
33102-5255 EE.UU.
Correo electrónico: mjtristano@cantv.net

Manuscrito recibido el 12-12-2001 y aceptado el 12-3-2002.

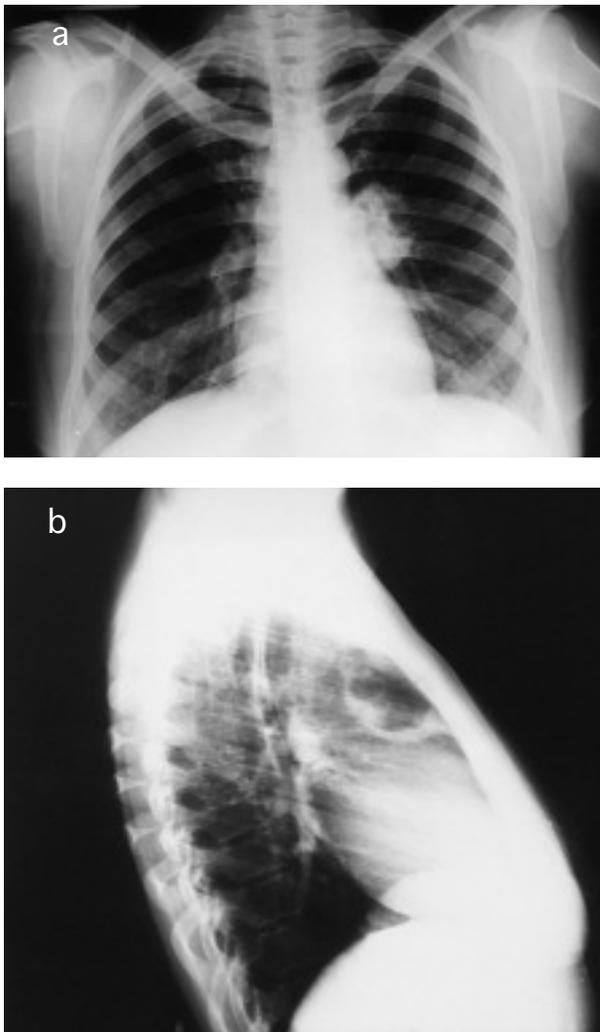


Figura 1. Radiografía de tórax. a) Posteroanterior, lesión cavitaria en vértice del pulmón derecho y parahiliar de pulmón izquierdo. b) Lateral, lesión cavitaria que corresponde al vértice del pulmón derecho.

cialmente en urgencias donde se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin mejoría clínica. La analítica realizada puso de manifiesto: hemoglobina (Hb), 9,5 g/dl; hematocrito, 30%; leucocitos, 11.000 p/ μ l; plaquetas, 300.000 p/ μ l; creatinina, 0,6 mg/dl, y factor reumatoide por nefelometría (FR test) positivo (4+). La radiografía de tórax (fig. 1) realizada en urgencias puso de manifiesto dos imágenes cavitarias, una en el vértice pulmonar derecho y la otra localizada en la región parahiliar izquierda. La tomografía computarizada (TC) de tórax (fig. 2) practicada en ese momento confirmó la presencia de las dos imágenes cavitarias ya descritas. Con estos síntomas y pruebas complementarias fue remitida al Servicio de Obstetricia del Hospital Dr. Domingo Luciani, donde se comprobó que se trataba de una pacien-

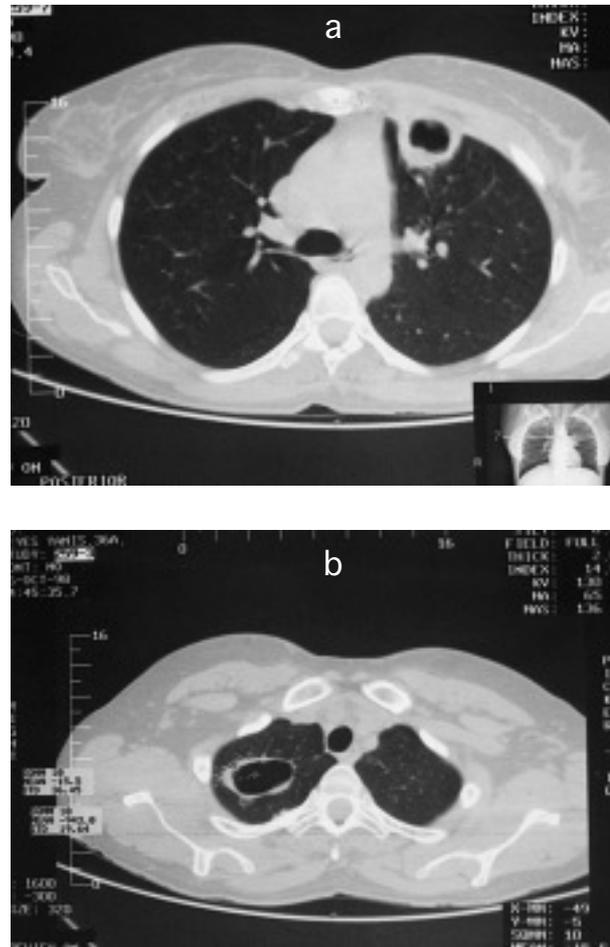


Figura 2. Tomografía computarizada (TC) de tórax. a) Lesión cavitaria en vértice del pulmón derecho; b) lesión cavitaria en la región parahiliar del pulmón izquierdo.

te con una edad gestacional de 12 semanas. La exploración física al ingreso se informó como normal. Al segundo día de hospitalización la paciente presentó cianosis con frialdad y dolor en su dedo índice derecho, además de pequeñas lesiones eritematovioláceas dolorosas en los muslos y los pies, y aumento de volumen con calor y rubor en las articulaciones de las muñecas y los hombros. Acudió al servicio de medicina interna donde la exploración física evidenció lesiones purpúricas en el mulso izquierdo y en ambos pies, episcleritis en el ojo derecho, lesiones necróticas dolorosas en los pulpejos del segundo y el tercer dedos de la mano derecha (fig. 3); el resto de la exploración física se encontró dentro de los límites normales. La analítica de ingreso no varió con respecto a la ya señalada, pero se añadió la urea de 18 mg/dl; proteína C reactiva, 4+; FR +, y velocidad de sedimentación globular (VSG), primera hora, 28 mm; 2 h, 62 mm. La serología para la hepatitis y el VIH fue



Figura 3. Lesiones necróticas en pulpejos del segundo y tercer dedos de la mano derecha.

negativa. El examen de orina presentaba proteínas 2+ y Hb 3+.

Se realizó una nueva radiografía y TC de tórax con los mismos hallazgos ya comentados. Se planteó el diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar (TBCP) frente a granulomatosis de Wegener. En vista del deterioro del estado general de la paciente y la progresión de las lesiones en las manos, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona endovenosa durante 3 días y prednisona por vía oral a dosis de 1 mg/kg/día. A pesar de haberse planteado la realización de la prueba de tuberculina, ésta no pudo realizarse (no disponible en el centro) y, con la sospecha de tuberculosis pulmonar, se decidió añadir el tratamiento tuberculostático que incluía isoniacida, rifampicina y etambutol. Al mejorar las condiciones generales de la paciente se le realizó una fibrobroncoscopia informada como normal. El cultivo y la citología del lavado broncoalveolar no evidenciaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), hongos ni bacterias. Al mismo tiempo se obtuvieron los resultados inmunológicos: por inmunofluorescencia se evidenció un patrón C-ANCA (3+), observándose por ELISA un título de proteinasa 3, 4,4 U/ml (0-3,1 U/ml), ANA(-) y valores de complemento normales. Basándose en estos resultados se suspendió el tratamiento tuberculostático. Posteriormente en su evolución la paciente presentó un aborto espontáneo y el estudio anatomopatológico del feto reveló: hígado, corazón, cerebro y pulmones inmaduros sin lesiones, placenta con necrosis reciente y una decidua parcialmente necrótica. No se realizaron otras pruebas como anticardiolipinas, por no contar con estos recursos. Su estado clínico comenzó a mejorar a par-

TABLA 1. Características de los casos de granulomatosis de Wegener de aparición durante el embarazo encontrados en la bibliografía

Autores y referencias	Edad (años)	Edad gestacional (semanas)	Órganos involucrados	C-ANCA	Biopsia	Tratamiento	Evolución		Complicaciones tratamiento
							Madre	Feto	
Talbot et al ¹⁴	28	22	Nariz, pulmón, piel, artralgia	No	Nasal	Esteroides Cyc. oral	Mejoría	Sano 26-27 semanas	No reporta
Milford et al ²⁰	21	21	Nariz, pulmón, piel,	No	Nasal	Esteroides Azatioprina Esteroides	Muerte	Aborto a las 13 semanas	No reporta
Palit et al ¹³	24	7	Nariz, pulmón, piel, artritis, conjuntivas	+	No	Esteroides Cyc. oral	Mejoría	Sano	No reporta
Fields et al ³	23	17	Nariz, pulmón, riñón, piel	No	Nasal	Esteroides Cyc. oral	Mejoría	Sano	No reporta
Luisiri et al ¹	21	18	Nariz, pulmón	+	Nasal	Esteroides, Cyc.	Mejoría	Sano	No reporta
Habib et al ¹⁵	21	19	Nariz, pulmón isquemia intestinal	+	Nasal	Esteroides, Cyc.	Mejoría	Aborto	No reporta

Cyc.: ciclofosfamida; Ref.: referencia.

tir de ese momento, con normalización de las pruebas de orina y limitación de la necrosis en dedos. Se decidió practicar una toracotomía mínima para toma de biopsia de pulmón, que no se realizó previamente por la negativa del servicio quirúrgico de realizar dicho procedimiento en las condiciones en la que se encontraba la paciente. La biopsia puso de manifiesto: infiltrado inflamatorio activo de mononucleares, neutrófilos y escasos eosinófilos en algunos septos. En algunos vasos pulmonares se apreció infiltrado inflamatorio activo de mononucleares y eosinófilos que se agrupaban recordando una estructura granulomatosa. La inmunofluorescencia indirecta demostró fibrinógeno con fluorescencia positiva (3+) en las luces de los alvéolos. El informe constató lesiones arteriales compatibles con arteritis en evolución, sugiriendo que los hallazgos histológicos eran compatibles con una GW. Se mantuvo el tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día). No se inició ciclofosfamida en ese momento porque la paciente presentaba una neumonía basal derecha y un absceso de la herida quirúrgica, por lo que recibió tratamiento con antibióticos por vía intravenosa y drenaje del absceso, con recuperación total. Permaneció hospitalizada presentando remisión parcial de las lesiones necróticas de extremidades y de las lesiones pulmonares, motivo por el cual se le dio de alta. La paciente no acudió de nuevo a la consulta.

Discusión

Presentamos un caso de GW en una paciente de 36 años con inicio de la enfermedad durante el primer trimestre del embarazo, con una presentación atípica caracterizada por ausencia de síntomas del tracto respiratorio superior, cavernas pulmonares asintomáticas, lesiones necróticas en dedos, cambios mínimos en el sedimento urinario y títulos de ANCA muy positivos con una proteinasa 3 positiva. La biopsia pulmonar puso de manifiesto lesiones compatibles con arteritis. La paciente consultó, en primer lugar, debido a mialgias y artralgias incapacitantes acompañadas de un factor reumatoide positivo, lo que llevó a un diagnóstico erróneo de artritis reumatoide. Esta sintomatología ya descrita es muy común en esta enfermedad (67%) y junto con valores positivos de FR (60%) muchas veces dirigen al médico hacia un diagnóstico incorrecto^{2,4,7}. Igualmente comunes son las manifestaciones oculares como conjuntivitis, dacriocistitis, proptosis y dolor ocular, entre otras^{2,7,8}, que se presentan en un 15% de los pacientes en las etapas tempranas de la enfermedad^{7,8}.

Las imágenes radiológicas pulmonares no fueron las más características en este caso, ya que aunque las cavernas se describen como manifestación inicial, la mayoría de los pacientes presenta nódulos parenquimatosos de tamaño variable, algunos de

ellos cavitados, infiltrados pulmonares o ambos^{7,9}. En el 34% de los casos la radiografía evidencia infiltrados o nódulos asintomáticos^{2,7,9}. La similitud de la imagen radiológica presentada por nuestra paciente con la de casos con tuberculosis, junto con la alta incidencia de dicha enfermedad en nuestro medio, nos llevó a tratarla con fármacos tuberculostáticos además de corticoides mientras se esperaban los resultados bacteriológicos e inmunológicos; la dificultad para el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades ya se ha presentado anteriormente¹⁰. En vista de la variabilidad observada en las manifestaciones torácicas de esta enfermedad, es imperativo descartar cualquier duda referente a una posible etiología infecciosa, como se puede observar en el 5% de los pacientes^{2,7,9,10}.

Tradicionalmente el diagnóstico se realiza por el estudio anatomopatológico de los tejidos, y en nuestra paciente el informe histopatológico reveló una arteritis en evolución sugestiva de GW con hallazgos semejantes a los presentados en la bibliografía^{2,7,10,11}.

El pronóstico de la GW sin tratamiento efectivo es malo, con una mortalidad del 82% en un año, aunque esto ha mejorado notablemente con el uso de prednisona y fármacos citotóxicos, particularmente ciclofosfamida^{1-3,7}. En la actualidad, el tratamiento estándar de la GW activa es una combinación de corticoides y ciclofosfamida^{1,2}. La remisión de esta enfermedad se logra en la mayoría de los pacientes con el tratamiento ya mencionado; sin embargo, muchos pacientes pueden presentar exacerbaciones y recurrencias de su enfermedad requiriendo el reinicio del tratamiento^{2,7}.

El tratamiento de la GW durante el embarazo puede ser un gran reto para el médico, y la elección de los medicamentos depende de la gravedad de la enfermedad así como de la edad gestacional^{1,3,5,6,12-15}. Para casos leves, los esteroides podrían ser el fármaco de elección, especialmente si ocurre en el primer trimestre del embarazo⁶. Sin embargo, parece que al comparar el curso clínico y el tratamiento de pacientes con GW diagnosticados antes y después del embarazo, la enfermedad concomitante con el embarazo es más agresiva; además podría decirse que el embarazo predispone a recidivas de la enfermedad¹². En nuestro caso, la afección pulmonar, así como las lesiones necróticas en las manos, imponía el tratamiento con ciclofosfamida y esteroides; sin embargo, conociendo el hecho de que la paciente se encontraba en el primer trimestre del embarazo, no se administró el fármaco citotóxico, ya que cuando éstos se administran en el primer trimestre del embarazo los resultados no son predecibles; al mismo tiempo, las consecuencias de retardar el tratamiento siguen siendo controvertidas^{1,12,16}.

La coincidencia de la GW y el embarazo ha llevado a una mayor conciencia sobre la toxicidad que

conlleva el tratamiento de esta enfermedad, así mismo la poca información existente sobre los efectos que los agentes antineoplásicos pueden tener en el feto en desarrollo. La ciclofosfamida está categorizada como un medicamento clase D, por lo que si el fármaco se administra durante un período de organogénesis rápida, como el primer trimestre, pueden ocurrir abortos espontáneos y múltiples anomalías congénitas, como deformidades faciales y osteomusculares (dedos hipoplásicos o ausentes, hernia inguinal y umbilical, paladar hendido, etc.), bajo peso al nacer, arteria coronaria única y discrasias sanguíneas^{3,6,14-17}. En contadas ocasiones no se producen alteraciones fetales, como lo demuestran escasos informes de mujeres tratadas durante el primer trimestre por enfermedades neoplásicas, que dieron a luz recién nacidos normales^{15,16}. Los datos existentes, aunque limitados, sugieren que no existe una alteración importante si se usa este tratamiento en el segundo o tercer trimestre del embarazo; sin embargo, se precisan nuevos estudios sobre los efectos potenciales a largo plazo en el neonato expuesto a ciclofosfamida intrauterina^{1,3,5,12,14,15,17}. Algunos autores creen que se debe minimizar el tiempo de exposición del feto a la ciclofosfamida, induciendo el parto tan pronto como se logre la madurez pulmonar, con el fin de limitar los efectos a largo plazo de este fármaco sobre el recién nacido¹.

Es gratificante en estos pacientes su respuesta a la combinación de prednisona y ciclofosfamida, observándose una resolución de los síntomas de forma similar a la observada en mujeres no embarazadas, a diferencia de aquellas tratadas con otros esquemas terapéuticos^{2,15}. Se han intentado otras modalidades terapéuticas como la plasmaféresis y el uso de inmunoglobulina intravenosa junto a prednisona y azatioprina en una paciente con recaída de la enfermedad durante un embarazo gemelar, obteniéndose normalización de los marcadores clínicos y de laboratorio de actividad, aunque con detrimento significativo de la función renal de la madre¹². Existen diversas opiniones respecto a la utilización de trimetopim-sulfametoxazol en el tratamiento de esta enfermedad, aunque dado su antagonismo con el ácido fólico está contraindicada su utilización en el embarazo, aunque en un estudio de casos y controles no se demostró esta teratogenicidad¹⁸.

De los 28 embarazos ocurridos en 22 pacientes con GW encontrados en la bibliografía anglosajona revisada, seis fueron casos diagnosticados durante el embarazo, además de la paciente referida en este trabajo^{1,3,12-15,18,19}, una de estas 6 mujeres fue tratada con azatioprina y se produjo la muerte materna y fetal²⁰ (tabla 1). Por desgracia, la azatioprina no parece ser tan efectiva como la ciclofosfamida para inducir la remisión en la GW, a pesar de que se considera relativamente segura en embarazadas^{1,14}. En nuestro caso la paciente tuvo un aborto espon-

táneo mientras recibía esteroides, antes de realizarse el procedimiento diagnóstico que nos llevaría a tomar una decisión terapéutica. Aunque no podemos generalizar basándonos en un único caso, parece que el embarazo actúa como un factor precipitante en la expresión de esta vasculitis o como un estímulo para la activación de esta enfermedad. Con el nacimiento del feto se suprime el estímulo, permitiendo que la reacción inflamatoria disminuya como parece ocurrir en nuestra paciente, cuya enfermedad casi entró en remisión tras el aborto espontáneo. Éste es un punto controvertido, ya que para algunos autores el embarazo predispone a una recaída de la enfermedad o constituye un factor precipitante^{1,5,6,12,19}, mientras que para otros el embarazo no parece tener un efecto nocivo en la enfermedad o éste se desconoce¹⁴. La poca información existente en la bibliografía sobre la relación de GW y embarazo hace difícil la asociación entre el embarazo y el riesgo de recaída o de desarrollo de esta enfermedad^{8,14}.

Otro interrogante que nos vino a la mente fue acerca de los efectos potenciales de esta enfermedad sobre la placenta y el feto, y en vista de que no había evidencia de vasculitis en el estudio anatómopatológico de ninguno de ellos, no tenemos pruebas de que al tener la madre la enfermedad se pondría en peligro la vida del feto de forma directa como ya ha sido sugerido¹⁴.

Como en otras vasculitis es difícil orientar a la paciente con GW en relación con un embarazo. Sería prudente desaconsejar el embarazo, por el peligro que conlleva una recaída, y en los casos cuando se desee el embarazo, deberíamos aconsejar a la paciente sobre la prudencia de esperar a que la enfermedad se encontrase en completa remisión antes del momento de la concepción, ya que la presencia de actividad de la GW en el inicio del embarazo es un factor de mal pronóstico tanto para la madre como para el feto¹⁸.

Bibliografía

1. Luisiri P, Lance NJ, Curran J. Wegener's Granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1354-60.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RI, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener's Granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
3. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, Bunke CM. Wegener's Granulomatosis Complicated by Pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36:463-6.
4. Leavitt RI, Fauci AS, Bloch DA, Beat AM, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
5. Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful Treatment Of Wegener's granulomatosis during pregnancy. *Chest* 1998; 113:836-8.
6. Kumar A, Mohan A, Gupta R, Singal VK, Garg OP. Relapse of Wegener's Granulomatosis in the first trimester of pregnancy: a case report. *Br J Rheumatol* 1998;37:331-3.

7. Bush Thomas M. Systemic vasculitis. *Postgraduate Med* 1998; 103:68-86.
8. Kalina PH, Garrity JA, DeRemee RA, Specks U. Role of testing for anticytoplasmic autoantibodies in the differential diagnosis of scleritis and orbital pseudo tumor. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1110-7.
9. Aberle DR, Gordon G, Lynch D. Thoracic manifestations of Wegener Granulomatosis: diagnosis and Course. *Radiology* 1990;174:703-9.
10. Daniel L, Garbe L, Fuentes P, Thomas P. Maladie de Wegener pulmonaire simulant une tuberculose. *Ann Pathol* 1997; 17:350-3.
11. Matsubara O, Yoshimura N, Doi Y, Tamura A, Mark EJ. Nasal biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis. *Virchows Arch* 1996;428:13-9.
12. Harber M, Tso A, Taheri S, Tuck S, Burns A. Wegener's granulomatosis in pregnancy-the therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1789-91.
13. Palit J, Clague RB. Wegener's Granulomatosis Presenting During First Trimester of Pregnancy. *Br J Rheumatol* 1990; 29:389-90.
14. Talbot SF, Main DS, Levinson AL. Wegener's granulomatosis: first report of a case with onset during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1984;27:109-12.
15. Habib A, MacKay K, Abrons HL. Wegener's granulomatosis complicating pregnancy: presentation of two patients and review of the literature. *Clin Nephrol* 1996;46:332-6.
16. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984;252:2607-9.
17. Toledo MT, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:87-91.
18. Auzary C, Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Piette JC. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Ann Rheum Dis* 2000;59:800-4.
19. Mackworth-Young CG, Morgan SH, Hughes GRV. Wegener's granulomatosis: onset during puerperium. Letter to the Editor. *Arthritis Rheum* 1984;27:1314-5.
20. Milford CA, Bellini M. Wegener's granulomatosis arising in pregnancy. *J Laryngol Otol* 1986;100:475-6.