

HOSPITAL LA INMACULADA
SESIÓN CLÍNICA HOSPITALARIA

MUJER DE 73 AÑOS CON SÍNDROME ANÉMICO

DR. PEDRO L. CARRILLO ALASCIO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

20 de Mayo de 2008

ANTECEDENTES PERSONALES

- Mujer, 73 años, inglesa.
- ALERGIA A IBUPROFENO
- **Fibrilación auricular paroxística.**
- Miocardiopatía dilatada ligera del VI y **disfunción sistólica leve.**
Esclerosis valvular aórtica.
- En tratamiento crónico habitual con: Acenocumarol, Amiodarona, Enalapril, Torasemida, Bisoprolol.

ENFERMEDAD ACTUAL

- Desde hace **3 semanas** sensación de cansancio y **fatigabilidad** fácil, mareo inespecífico.
- Disnea ligera a esfuerzos moderados **similar** a su situación basal habitual desde hace años, sin edemas.
- No otros síntomas generales ni locales añadidos en la anamnesis sistemática por órganos y aparatos.
- Al inicio del cuadro congestión nasal autolimitada en 3 días.

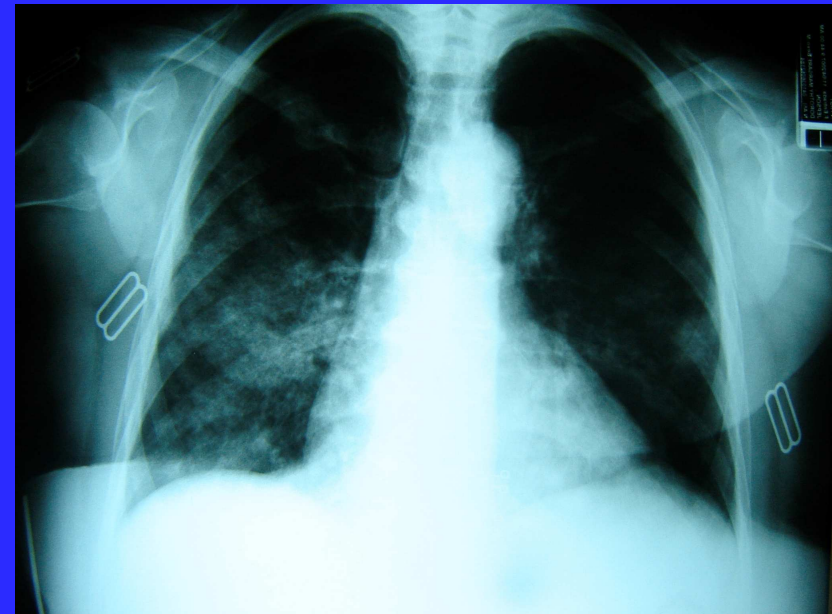
EXPLORACIÓN FÍSICA

- Buen estado general. Consciente y orientada.
- Bien hidratada y perfundida. **Palidez** cutáneo - mucosa.
- TA: 110/60. Saturación basal 95%. Afebril.
- Cráneo y cuello normal. Sin adenopatías.
- ACR: Tonos rítmicos sin soplos a 64 lpm. Buen murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos, a 16 rpm.
- Abdomen: Blando y depresible, no doloroso, no masas.
- MMII: No edemas ni signos de TVP.
- Tacto rectal: **heces normales**, no masas.
- Piel, Locomotor y Neurológico: Normal.

COMPLEMENTARIOS DE URGENCIAS

- HEMOGRAMA: **Hb 6.1, VCM 89**, Plaquetas 318000, Leucocitos 8000 (N 77%, L 14%).
- BIOQUÍMICA: Glucosa 97, Urea 70, **Creatinina 1.53**, Sodio 137, Potasio 3.95, PCR 41.
- COAGULACIÓN: AP 22% (INR 4.4), TTPA 54, Fibrinógeno 705.
- ORINA: **Hematíes: 16-20, Leucocitos 11-15.**
- ECG: Ritmo sinusal normal a 64 lpm.

RX TORAX: **Aspecto infiltrativo difuso, de predominio en bases.** Lesiones degenerativas dorsales.



SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE INGRESO (SINDRÓMICA)

SÍNDROME ANÉMICO (ASTENIA) NORMOCÍTICO,
CON INFILTRADO PULMONAR A ESTUDIO.

INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, NO
DESCOMPENSADA.

COMPLEMENTARIOS EN PLANTA

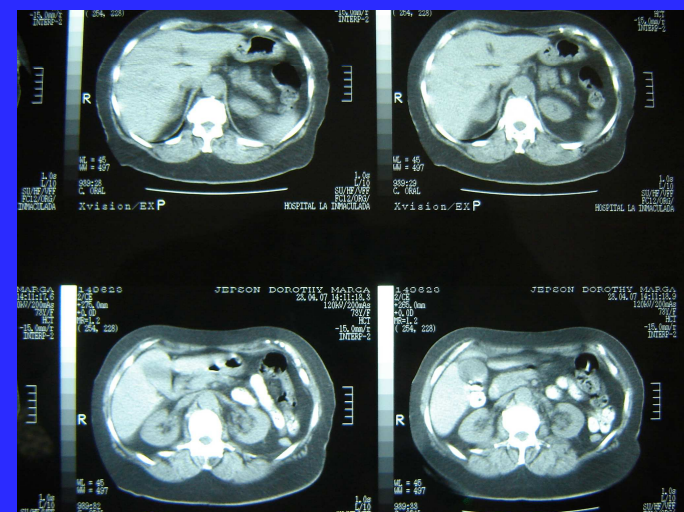
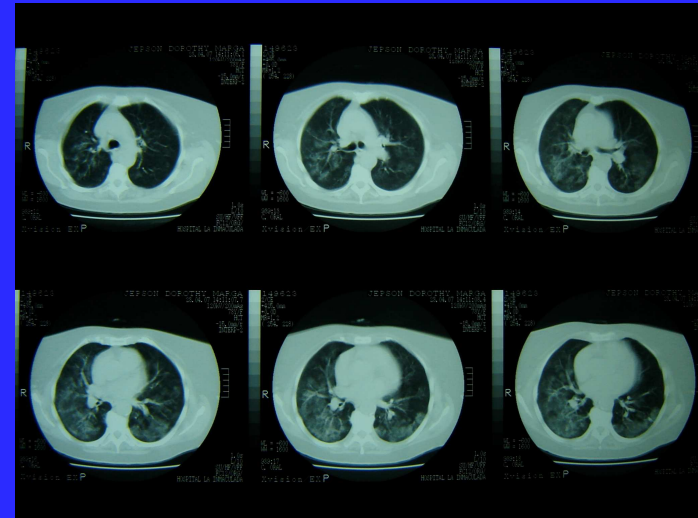
- **VSG: 76**
- HEMOGRAMA: **Hb 8.1** (se transfunden 2 concentrados de hematíes), **VCM 90**.
- BIOQUÍMICA: **Urea 90, Creatinina 2.09**, Sodio 139, Potasio 4.5, Úrico 6.5, Col 154, TG 81, BT 1.60 (BD 0.49), GOT 20, GPT 11, FA 19, GGT 12, Amilasa 80, LDH 470, CPK 187, PCR 34, **Ferritina 466, Hierro 205**, Proteínas 6.79, Calcio 9.7, Fósforo 4.5, FR 20.
- ORINA FRESCA DE CONTROL: **Escasos hematíes y leucocitos**
- MANTOUX: Negativo.

COMPLEMENTARIOS EN PLANTA

- HORMONAS TIROIDEAS: Normales.
- M. TUMORALES: AFP (6), CEA (2.4), CA 19.9 (4.1), CA 125 (21): Normales.
- PROTEINOGRAMA E INMUNOGLOBULINAS: Normales.
- SEROLOGÍA: VHB (vacunada), VHC (-), VIH (-).
- GSA (basal): **pO2 68**, pCO2 37, pH 7.44, HCO3 25, sO2 94%.
- ORINA DE 24 HORAS: Vol 1200 ml, **ClCr 32 ml/min**, Proteínas 0.12 g/24h.
- B12, FÓLICO: Normales.
- **ECOCARDIO**: Insuficiencia mitral, tricuspidea e HTAP ligeras. I Ao ligera-moderada. Alteración de la relajación del VI. Buena función ventricular sistólica.

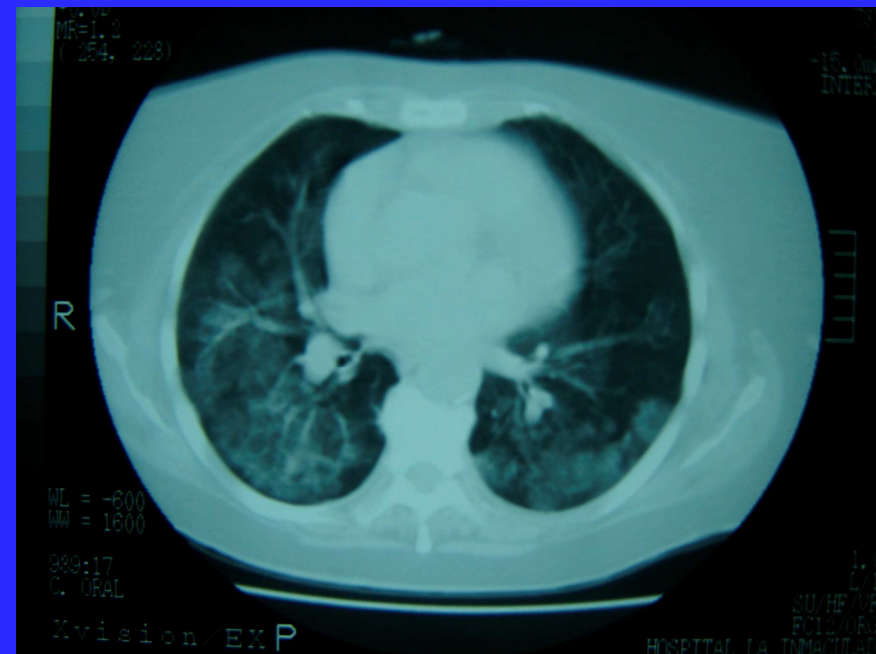
TAC TÓRACO ABDÓMINO PÉLVICO CON CONTRASTE

- Infiltrado **algodonoso**, en **parches** y **pseudonodular**, que compromete a la mayor parte de **ambos** campos pulmonares.
- Mediastino sin hallazgos.
- A nivel abdómino pélvico no se visualizan abnormalidades.



TAC TÓRACO ABDÓMINO PÉLVICO CON CONTRASTE

- Los hallazgos son sugerentes de “**implantes secundarios**”, sin poder descartar otro origen.



EVOLUCIÓN

- Se transfunden 2 concentrados de hematíes.
- TA normales (TAS en torno a 100-120).
- Diuresis mantenidas en torno a 1500 - 2500.
- **Empeoramiento de la función renal hasta: Urea 165, Creatinina 2.82**

Se mantiene tratamiento con ACO/HBPM, Furosemida, Bisoprolol y amiodarona a dosis bajas (sin alteraciones hemodinámicas). Se retiró a los pocos días IECA (dosis bajas) al comprobar empeoramiento de función renal.

Se reinterroga y reexplora al paciente de forma sistemática orientada a descartar patología neoplásica: SIN HALLAZGOS

COMPLEMENTARIOS EN PLANTA

- SANGRE OCULTA EN HECES: Negativo.
- ENEMA OPACO: Dólico colon. Divertículo en sigmoides. Resto normal.
- MAMOGRAFÍA: Mamas voluminosas con patrón glandular graso. No se evidencian asimetrías o microcalcificaciones sospechosas.



ORIENTACIÓN SINDRÓMICA

A) Neumonía multilobar
con afectación
hematológica
“inflamatoria” y renal
por deshidratación?.

B) Insuficiencia
cardiaca secundaria a
anemización y
“tumores fantasmas”?.

C) Enf metastásica?.

D) Sd Renopulmonar?.

SÍNDROMES RENOPULMONARES

- “Combinación de glomerulonefritis y hemorragia pulmonar”. **GRAVE**.
 - **GNF**: Ins renal, anemia, hematuria, grados variables proteinuria, HTA.
 - **HP**: Tos y disnea. No siempre hemoptisis. Anemia crónica. LBA con hemosiderina. Suele respetar vértices.

Síndrome de **Goodpasture**: **Ac anti-MBG**.

Vasculitis ANCA (+):

- Granulomatosis de **Wegener**: Vasculitis granulomatosa necrotizante del todo el tracto respiratorio, en forma de nódulos a veces cavitados. **PR3**.
- Poliangeitis** microscópica: Vasculitis necrosante sistémica de pequeños vasos. **MPO**.
- GNRP**.
- Síndrome de **Churg-Strauss**: asma, eosinofilia, rinitis y sinusitis alérgica.

LES: Complicación rara y grave.

Otros: Neoplasia, TEP, Neumonía, SDRA,...

ESPIROMETRÍA

Normal. **No colabora para pletismografía.**

FIBROBRONCOSCOPIA

- Laringe normal.
- Tráquea sin hallazgos.
- SBD: Sin hallazgos endobronquiales. Se toma BAS, y lavado broncoalveolar para inmunología y microbiología.
- SBI: Sin hallazgos endobronquiales. Se tomas BAS.
- DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO: **Normal.**

ESTUDIO DEL LAVADO BRONQUIOALVEOLAR

- ZHIEL NEELSEN ESPUTO: Negativo.
- GRAM ESPUTO: Negativo.
- CITOLOGÍA ESPUTO: Negativa.
- INMUNOLOGÍA CELULAR DEL LBA: Predominan CD4 sobre CD8, resto de subpoblaciones normales.

ESTUDIO DE AUTOINMUNIDAD

- ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA: 24
- ANA: Negativos.
- COMPLEMENTO: Normal.
- AC ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR: Negativos.

ANCA: POSITIVO 1/320 PATRÓN CITOPASMÁTICO.

MPO: Negativo.

PR3: POSITIVO (89).

A LA RECEPCIÓN DE LOS RESULTADOS

- **ASINTOMÁTICA SIN TRATAMIENTO (SOLO TRANSFUSIÓN DE 2 CONCENTRADOS DE HEMATÍES).**
- ANALÍTICA: Hb 9.1, Urea 70, Creatinina 1.4, VSG 50, PCR 9.

RX TÓRAX: Aspecto infiltrativo en resolución, quedando tan sólo aumento de densidad basal derecha.

RX SENOS PARANASALES: normal.



DIAGNÓSTICO AL ALTA

SINDROME RENOPULMONAR, MUY SUGERENTE
DE GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Mejoría de la función renal, imágenes
radiológicas y VSG sin tratamiento?

TRATAMIENTO AL ALTA

PREDNISONA 50 mg al día.

- El día del alta se solicita AG y autoanticuerpos de control.
- Se remite a Nefrología para seguimiento.

EVOLUCIÓN

- CLÍNICA: Sigue asintomática, cada vez menos asténica.
- ANALÍTICA: VSG normalizada. Hb 11 (tras EPO normal). Leucocituria y microhematuria resueltas.
- ECOGRAFÍA ABDOMINAL: Normal.
- SEROLOGÍA: VEB-IgM (+), CMV, VIH, PB19 (IgG positivo), Adenovirus, Influenza, Parainfluenza, Bacterias Atípicas: Negativos.

ANCAS: Positivo 1/320 Patrón citoplasmático con antigenicidad PR3 (124).

NEFROLOGÍA: Desestima biopsia renal. Sospecha de Wegener.

TRATAMIENTO

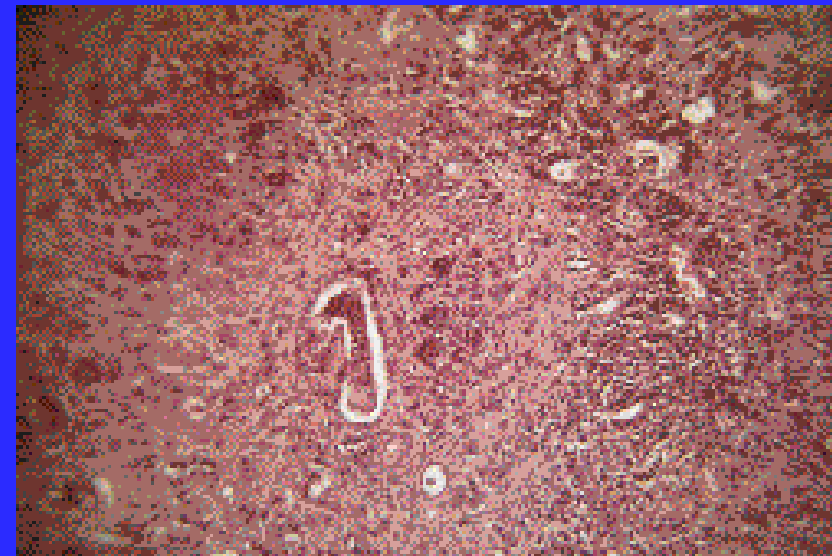
PREDNISONA ORAL +

CICLOFOSFAMIDA BOLOS IV MESUALES

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

ETIOPATOGENIA

- “inflamación **granulomatosa** del tracto respiratorio y **vasculitis necrotizante** de vasos de pequeño a mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias); la **glomerulonefritis necrotizante** es común; puede ocurrir también como un proceso inflamatorio sin aparente vasculitis; está fuertemente asociada a ANCA”
- La incidencia anual en España es de 4,7 por millón de habitantes.



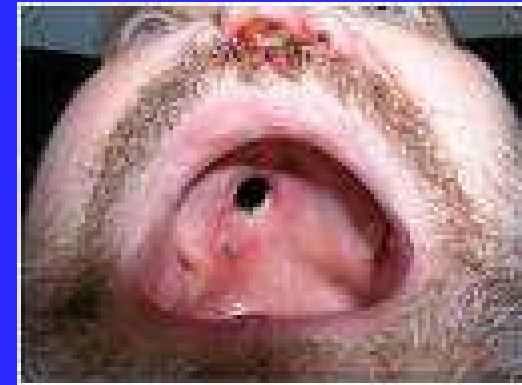
Triada presente:

- 70% casos en general;
- 16% ORL,
- 90% pulmón,
- excepcional renal.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

MANIFESTACIONES CLINICAS

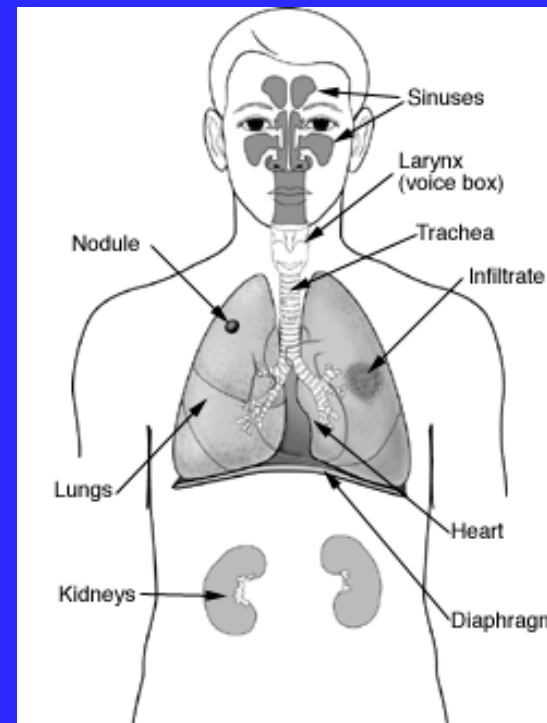
- La GW cursa en dos fases: una **fase inicial con sintomatología locorregional**, confinada principalmente a la cabeza y/o al pulmón, que puede pasar desapercibida durante meses o años, ...
- **Posteriormente** pueden aparecer manifestaciones propias de una vasculitis de pequeño vaso (epiescleritis, púrpura palpable, neuropatía periférica) y **finalmente un síndrome pulmonar-renal de curso fatal**, con hemorragia pulmonar debida a “capilaritis alveolar” y fracaso renal por “capilaritis glomerular” (formas “fulminantes”).



GRANULOMATOSIS DE WEGENER

MANIFESTACIONES CLINICAS

- ORL:** Rinorrea, sinusitis, ulceraciones, destrucciones, otitis media y sordera
- PULMON:** Tos, dolor torácico, taquipnea y hemoptisis. El 33% asintomáticos. El infiltrado pulmonar puede ser fugaz y resolverse antes de iniciar el tratamiento.
- RIÑÓN:** Microhematuria o una proteinuria moderada, o como una glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal rápida. La hipertensión arterial no es habitual en las fases iniciales. Su presencia define al GW como general vs localizada.
- NEURO:** Alrededor de un 15% desarrollan mononeuritis múltiple.
- OTROS:** Púrpura, Fiebre, Proptosis, Uveitis, Artralgias, Parotiditis, Orquitis, Pericarditis (vasculitis coronaria / sistema conducción).



GRANULOMATOSIS DE WEGENER

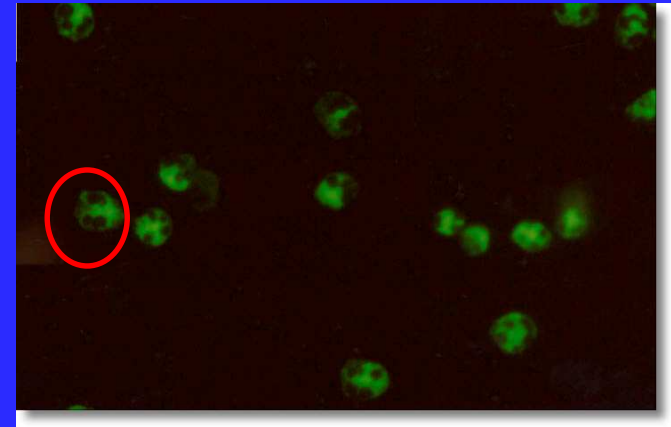
MANIFESTACIONES CLINICAS

VSG, Anemia normocítica, FR 50% (+).

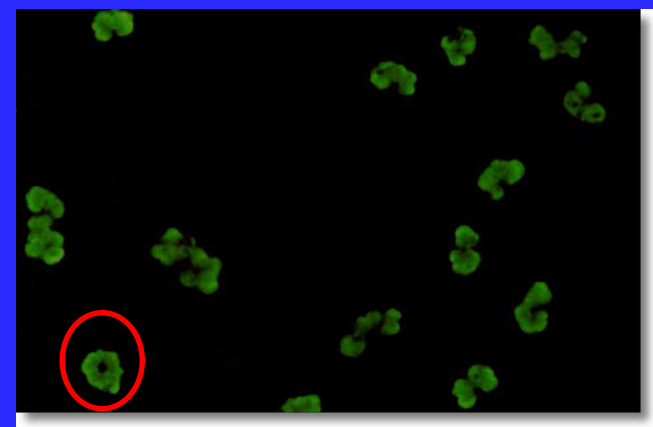
Los **c-ANCA/anti-PR3** son positivos en el 90% de los pacientes con enfermedad generalizada y en un 40%- 70% en la fase locorregional.

Los **PR3** se correlacionan con la actividad de la GW, pueden predecir recaídas.

El diagnóstico de GW se basa en la combinación de una serie de hallazgos **clínicos**, patológicos y **serológicos** (c-ANCA).



C_ANCA patrón fluoresceína citoplasmático PR3



P_ANCA patrón fluoresceína perinuclear MPO

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

TRATAMIENTO (INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN)

"PROTOCOLO":

- **PREDNISONA** vo: 1mg/Kg/día, junto a:
- **CICLOFOSFAMIDA** en bolos iv a dosis de 15 mg/Kg/mes (1 gr/m²/mes) ó
 - CFM vo a dosis de 2 mg/Kg/día.

"VARIANTES":

En pacientes con afección **limitada**:

PREDNISONA vo 1mg/Kg/día, junto a:
METROTEXATE 20 - 25 mg/semana.

En pacientes con curso **fulminante**:

BOLUS DE METILPREDNISOLONA 15 mg/Kg/día durante 3 a 5 días (posteriormente Prednisona a dosis habituales), junto a **CICLOFOSFAMIDA** en bolos.

En casos REFRACTARIOS, valorar **INMUNOGLOBULINAS** iv a dosis de 400 mg/Kg/día durante 5 días. Casos aislados con buena respuesta a **TERAPIAS BIOLÓGICAS**: Aletuzumab, rituximab.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

TRATAMIENTO (MANTENIMIENTO DE REMISIÓN)

En general mantener de 12 a 18 meses tras conseguir remisión.

- **PREDNISONA:** Mantener dosis inicial durante un mes. A los 3 meses reducir progresivamente has 20mg/día. Mantener dosis mínima eficaz durante al menos un año antes de la suspensión.

CICLOFOSFAMIDA: Bolus mensuales hasta remisión. Un mínimo de 6 a 12 bolus (6 a 12 meses).

METROTEXATE: Si creatinina basal < 2mg/dL. Iniciar tras finalizar CFM a dosis inicial de 0,3 mg/Kg (max 15 mg) a la semana. Incrementa 2,5 mg cada 2 semanas hasta un máximo de 25 mg/semana. Mantener hasta 1 -2 años tras la remisión. Reducir 2,5 mg mensuales hasta dosis mínima efectiva o la supresión.

AZATIOPRINA: De elección, especialmente si glomerulonefritis. Iniciar tras suspender CFM, a dosis de 2 mg/Kg/día durante 6 meses tras la remisión. Reducir 25 mg cada 2 meses hasta dosis mínima eficaz o su suspensión.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

MORBI-MORTALIDAD

- **SUPERVIVENCIA:**

- Sin tratamiento: 5 meses.
- Corticoides: 12 meses.
- Corticoides y Ciclofosfamida: 90% a 1 año, 87% a los 2 años, 78% a los 5 años. Mortalidad total del 28%.
- El compromiso **pulmonar** es mas importante en determinar la mortalidad total, pero el compromiso **renal** es el mas importante determinante de la mortalidad en el primer año.

- **REMISION/RECAIDAS:**

- Con CTC + CF, se alcanza una marcada mejoría en el 91% de los casos y la **remisión en el 75%** aproximadamente.
- A pesar de ello, hasta el 50% de los pacientes en remisión sufren una o más recaídas.
- Las recaídas se asocian a un tratamiento menos intensivo.

- **FACTORES DE MAL PRONÓSTICO:**

- Edad, daño orgánico/inflamación grave al inicio de la enfermedad,

EVOLUCIÓN TRAS TRATAMIENTO CTC Y CF iv (6 pulsos)

- **TAC TORAX (3 meses): NORMAL.**
- **ANCAS Y PR3 (5 meses): NEGATIVIZADOS.**

A los 6 meses, ante la magnífica evolución, se suspendió CFM iv y se inició Azatioprina con dosis ajustada según actividad de la enzima tiopurina metil transferasa (16,7 U/ml):1,5 mg/Kg/día.

Evolución favorable, pero por error tomaba mas de 40 mg de Prednisona cuando debía tomar 10-15 mg/día.

CONCLUSIONES

Los pacientes de habla no castellana tienen más riesgo de complicaciones, por mala comprensión de la información.

La paciente recibió Ciclofosfamida en bolo iv, siendo necesaria su hospitalización mensual. Un “Hospital de Día Médico” facilitaría una atención más cómoda a los pacientes con necesidad de tratamientos intravenosos.

Los pacientes con Vasculitis y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas precisan de una atención y seguimiento “especializado” (Consulta monográfica en nuestro Servicio de Medicina Interna).

....., gracias por vuestra atención.