

ATENEO DE RESIDENTES DE CLÍNICA PEDIÁTRICA

SECCIÓN A CARGO DE NICOLÁS FALK Y AGUSTÍN IGLESIAS (CODEI)

LUCILA DE LUIS^a, DANIELA LIS^b, FLORENCIA RODRIGUEZ^a, LUCILLA PETRILLO^b,
MÓNICA SOLTYS^c Y JULIÁN RODRÍGUEZ KIBRIK^d

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Datos personales

Nombre y apellido: S. B.

Edad: 13 años.

Sexo: Femenino.

Procedencia: San Antonio de Areco, provincia de Buenos aires.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 13 años de edad que concurre al servicio de hematología derivada por su pediatra de cabecera por presentar anemia diagnosticada en contexto de palidez mucocutánea.

En el servicio de Hematología se le solicitaron estudios de laboratorio que evidenciaron hemoglobina (Hb) de 4,8 gr/dL., lo que representa anemia con requerimiento transfusional; por lo que se decide su internación para tratamiento, control clínico y estudio.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Embarazo controlado.
- NT -PAEG.
- Perinatólogico normal.
- Controles pediátricos regulares hasta los 11 años.
- Peso en rango de obesidad. *Acantosis nigricans* de dos años de evolución.
- Vacunas completas.
- Buen desempeño escolar.
- Menarca 6 meses previos a la consulta. No volvió a presentar ciclos.

Antecedentes Familiares

- Padre obeso.
- Tía y prima maternas con hipotiroidismo.

EXAMEN FÍSICO

- Buen estado general.
- Clínica y hemodinámicamente compensada.
- Palidez cutáneomucosa.
- Normotensa (T.A.115/76 mmHg).
- Taquicardia (F.C. 105 por minuto), con soplo sistólico 2/6 en mesocardio que no irradia.
- Taquipnea (F.R. 19 por minuto).
- Acantosis nigricans en cuello y axilas.
- Abdomen semiológicamente normal, indoloro, abundante tejido celular subcutáneo.
- No presenta adenopatías ni visceromegalias.
- Púrpura palpable en ambos tobillos y piernas.
- Edema con Godet 1/6 en tercio inferior de piernas y dorso de pie.
- Articulaciones indoloras con motilidad activa y pasiva conservada.

Antropometría

- **Peso:** 79,5 kg (Z +3,5).
- **Talla:** 154 cm (pc 50).
- **IMC=** 33 ZZZZZZ.

Abordaje diagnóstico

Al ingreso, se le realizaron exámenes complementarios siendo los valores relevantes:

Hemograma: Hb 4,8 gr/dL; Hto 20,8%; VCM 59 fl.; HCM 13 pg.; CHCM 23 gr/dL; RDW 23%; reticulocitos 3,69%; plaquetas 490.000/mm³. Se asume como anemia microcítica hipocrómica con respuesta reticulocitaria.

Perfil de hierro: Ferremia 18µg/dL; TIBC 354µg/dL; Sat de transferrina 5%; Ferritina 18,9%. Ferropenia.

Química: Urea 50 mg/dL; Glu 77 mg%; AU 5 mg/dL; Cr 0.56 mg/dL; Ca 9.1mg/dL; P 4.3mg/dL; Mg 1.9mg/dL; BT 0.28mg/dL; BD 0.09mg/dL; GPT 8 U/L; GOT 10 U/L; FAL 48 U/L; CT 96mg/dL; PT

a. Residentes de 1^{er} año, HNRG.
b. Residentes de 2^{do} año, HNRG.
c. Residente de 4^{to} Año, HNRG.
d. Jefe de Residentes, HNRG.

5.9 g/dL; Alb 3.8 g/dL; TAG 119mg/dL; HDL 42mg/dL; LDL 30mg/dL. LDH 166U/L. *Prueba de Coombs:* negativa. Sin parámetros de hemólisis.

Por presentar edemas en miembros inferiores sin caída del filtrado glomerular, se evaluó en orina búsqueda de daño renal: el cociente proteinuria/creatininuria arrojó un valor de 0,26 (rango significativo); y se hallaron hematíes dismórficos en el sedimento, compatible con daño renal a nivel de glomérulos: glomerulonefritis (G.N.).

La **Ecografía renal** resultó dentro de límites normales.

Biopsia renal: glomérulos esclerosados, con proliferación mesangial, alteración de vasos y compromiso del intersticio. Se evidencian depósitos de IgM en las paredes vasculares de forma difusa, parcial de IgA e IgG. Inmunofluorescencia pendiente. Este resultado implica un gran compromiso histológico renal, no coincidente con la función renal de la paciente en el momento de la biopsia.

A las 24 horas presentó 3 episodios de hemoptisis de baja cuantía sin descompensación hemodinámica. La radiografía de tórax evidenció infiltrado difuso para cardíaco derecho en base, por lo que se le solicitó una tomografía computada (T.C.) de tórax con y sin contraste, observándose en la misma un infiltrado de tipo alveolar bilateral a predominio de ambas bases.

La Hb disminuye a 2 m/dL.

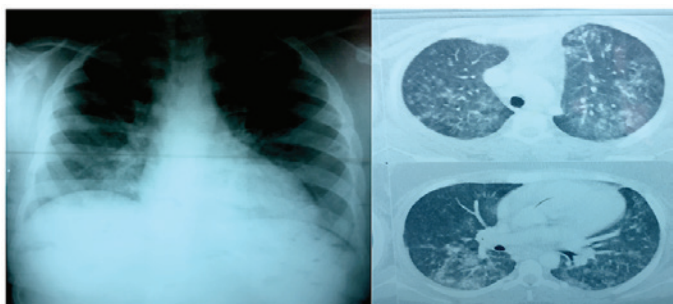
Por presentar hemoptisis, caída de hemoglobina e imágenes compatibles, se diagnostica Hemorragia Alveolar Difusa (H.A.D.).

Con este diagnóstico se realizan pulsos con metilprednisolona.

Ante la presencia de H.A.D. y G.N. se diagnostica Síndrome Pulmón-Riñón (S.P.R.) por lo que se le solicita:

Perfil inmunológico: ANA negativos; ANCA C positivos +++; anti PR3 positivos +++; resto dentro de límites normales.

Figura 1. Rx de tórax con infiltrados perihiliares bilaterales y TAC imagen de vidrio esmerilado



TC de senos paranasales: pansinusitis sin presencia de pólipos.

Por presentar S.P.R. acompañado del perfil de auto anti cuerpos ya descripto y de los hallazgos en la biopsia renal; se llega al diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis (Granulomatosis de Wegner), patología auto inmune de baja prevalencia en la práctica pediátrica.

Luego del pulso de metilprednisolona la paciente inició ciclofosfamida mensual y continuó con corticoides orales.

DISCUSIÓN

El Síndrome Pulmón Riñón es una entidad clínica caracterizada por la combinación de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis. Las vasculitis sistémica ANCA positivos como la granulomatosis de Wegener, Poliangeítis microscópica, Síndrome de Churg-Strauss; las vasculitis asociadas con Ac-AMBG -como el Síndrome de Goodpasture- y las enfermedades autoinmunes sistémicas; entre ellas, el Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) son las etiologías más frecuentes.

El diagnóstico del S.P.R. se basa en la identificación de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos (método diagnóstico de certeza). La hemorragia alveolar difusa se caracteriza por hemoptisis -no siempre evidenciable-, descenso del hematocrito y presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. La presentación clínica es de inicio súbito y puede agregar tos, disnea, llevando a la insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. El diagnóstico se realiza en base a la clínica y los cambios radiológicos: infiltrados perihiliares bilaterales que confluyen, respetando ápice y periferia; en la TC se observa imagen en vidrio esmerilado, opacidades difusas y bilaterales (*Figura 1*). El laboratorio es inespecífico, pero debido al sangrado hay una disminución de Hb y del Hto, puede hallarse leucocitosis y/o trombocitosis. El lavado bronquioalveolar (B.A.L.) es el método de elección en el que se observan macrófagos cargados con hemosiderina (48 horas posteriores al episodio). En la DLCO: se puede ver aumentada la difusión de CO por el incremento de Hb en los alvéolos. El método de certeza es la biopsia pulmonar, pero es poco frecuente su realización.

En cuanto a las manifestaciones renales, el S.P.R. puede expresarse como hematuria glomerular asintomática con función renal normal, síndrome nefrítico o glomerulonefritis rápidamente evolutiva con insuficiencia renal aguda grave.

El diagnóstico se basa en la clínica; el análisis

de orina con muestra única en la que se pueden observar glóbulos rojos dismórficos, acantocitos, cilindros hemáticos, y proteinuria; los exámenes de laboratorio hematológicos y función renal; y un análisis de orina de 24 horas permiten cuantificar la proteinuria, necesaria para el seguimiento clínico-terapéutico. La biopsia aporta el diagnóstico de certeza, practicada con inmunofluorescencia, debido a la alta prevalencia de etiología mediada por anticuerpos, complejos antígeno anticuerpo y complemento en esta patología.

En el caso de la paciente en cuestión, presentó proteinuria de rango significativo y hematuria de origen glomerular sin compromiso de la función renal. En la biopsia se observó daño considerable generándose disociación clínico-patológica.

La Granulomatosis con Poliangeitis, previamente llamada Granulomatosis de Wegner, es una vasculitis de pequeños vasos de etiología desconocida y asociada a Anticuerpos Anticitoplasma del Neutrófilo (ANCA). Es un trastorno autoinmune caracterizado por inflamación granulomatosa necrotizante. En pediatría la edad mediana de presentación es alrededor de los 11 años. El cuadro clínico clásico es una triada que involucra las vías aéreas superiores, pulmones y riñones; sin embargo, es una enfermedad sistémica que puede afectar cualquier órgano. Entre las manifestaciones clínicas, se encuentran fiebre, astenia, artralgias, sinusitis, anormalidades en el sedimento urinario y función renal, hemorragia alveolar difusa, vasculitis leucocitoclástica, con úlceras y necrosis, la afectación cardíaca, gastrointestinal y genitourinaria son menos frecuentes. El diagnóstico se realiza dentro del contexto clínico descripto y los estudios de laboratorio inmunológico que evidencian anticuerpos ANCA C y anti-proteinasa 3 positivos, con valores de complemento normales. En la publicación de casos más numerosa se describe un 67% de anticuerpos positivos para los pacientes que cumplían con la clasificación de EULAR/PRINTO/PRES GPA/WG.

En el caso de la paciente presentada, posee este laboratorio característico con C4 levemente por debajo del valor normal y con el resto de los anticuerpos solicitados característicos de otras patologías autoinmunes negativos.

CONCLUSIÓN

Al ingreso se diagnosticó en esta paciente anemia sin causa clara. Si bien presentó en el laboratorio resultados compatibles con ferropenia, la

respuesta reticulocitaria elevada señala otra causa subyacente solapada. Aunque había comenzado su menarca seis meses previos a la internación, no volvió a presentar nuevos ciclos; y no manifestaba pérdidas gastrointestinales que justificaran ese valor de hemoglobina. Probablemente presentaba H.A.D. sin compromiso respiratorio ni sintomatología.

En una paciente que presenta sangrado de causa inespecífica, la H.A.D., si bien infrecuente, debe considerarse como posible diagnóstico diferencial. En estos pacientes el tratamiento inmunosupresor debe ser agresivo por la alta mortalidad que presentan y por el posible daño y morbilidad que pueden desarrollar a largo plazo.

El daño renal observado en la biopsia muestra lo agresiva que puede ser esta patología, a pesar de la poca signosintomatología, lo cual dificulta diagnosticarla en forma precoz.

Por todo lo señalado anteriormente esta patología requiere un seguimiento multidisciplinario. En la paciente presentada hubo dos factores agregados a tener en cuenta en su tratamiento: la edad (adolescente) y la obesidad.

Debido a ello es necesario el trabajo conjunto de los servicios de pediatría, hebiatría, nefrología, reumatología, endocrinología, nutrición y neumonología para abordar en forma integral su patología.

Agradecimientos

Dra. Graciela Vallejo, Jefa del Servicio de Nefrología, Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

BIBLIOGRAFÍA

- Ozen S, Ruperto N, et. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006Jul;65(7):936-41.
- Cabral DA, Uribe AG, et al. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3413-24. doi: 10.1002/art.24876.
- Bohm M, Gonzalez Fernandez MI, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 May 26;12:18. Doi:10.1186/1546-0096-12-18.
- Stegmayr BG, Gothefors L, et al. Wegener granulomatosis in children and young adults. A case study of ten patients. *Pediatr Nephrol.* 2000 Mar;14(3):208-13.
- Abigail R. Lara, MD; and Marvin I. Schwarz, MD, FCCP. Diffuse alveolar hemorrhage. *CHEST.* 2010 May. DOI: 10.1378/chest.08-2084.