



## CASOS CLÍNICOS

# *Cardiopatía isquémica silente en paciente con glomerulonefritis necrotizante por enfermedad de Wegener*

F. J. De la Prada, A. Prados, R. Ramos\*, M. A. Munar, P. Losada y A. Morey

Servicios de Nefrología y \*Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

### RESUMEN

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis que se manifiesta clínicamente con afectación del tracto respiratorio superior e inferior y a nivel renal. Al ser un proceso sistémico pueden verse involucrados otros órganos y sistemas. La afectación cardíaca se ha considerado tradicionalmente como inusual, tanto la histológica y mucho más la clínica. Presentamos el caso de un paciente con afectación nasosinusal y renal, que tras tratamiento específico para la GW y mejoría desde el punto de vista clínico y de su función renal, sufrió un infarto agudo de miocardio silente y mortal.

Palabras clave: **Wegener. Afectación cardíaca. Arteritis coronaria. Infarto de miocardio.**

### SILENT ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENT WITH NECROTIZING GLOMERULONEPHRITIS BY WEGENER'S DISEASE

### SUMMARY

Wegener's granulomatosis is a necrotizing vasculitis disorder that usually presents with clinical involvement of the upper and lower respiratory tract in association with renal disease. Although Wegener's granulomatosis can affect other systems, such as the eye, skin, joints, muscle, nerves, gastrointestinal tract and heart, cardiac involvement is traditionally believed to be rare, even though coronary vasculitis can be demonstrated at postmortem examination. We report a patient who has both respiratory and renal involvement who died unexpectedly following a silent myocardial infarct after a period of clinical improve induced by treatment with cyclophosphamide and prednisone.

Key words: **Wegener. Cardiac complications. Cardiac involvement. Coronary arteritis. Myocardial infarction.**

Recibido: 10-II-2003.

En versión definitiva: 15-VII-2003.

Aceptado: 15-VII-2003.

**Correspondencia:** Dr. A. Morey

Hospital Son Dureta  
Palma de Mallorca

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 34 años de edad sin antecedentes patológicos previos ni hábitos tóxicos habituales, que seis meses antes del ingreso es estudiado por el Servicio de Otorrinolaringología a raíz de cuadro clínico de sinusitis crónica, siendo sometido a varios tratamientos con corticoides orales, antiinflamatorios y drenaje timpánico bilateral, sin mejoría de la sintomatología. Se practicó TAC de senos paranasales objetivándose perforación del tabique nasal y signos de sinusitis media crónica bilateral. Un mes antes del ingreso se practica biopsia de mucosa nasal mostrando ulceración o específica junto con un pequeño foco de necrosis fibrinoide en una pared vascular. La función renal entonces era normal (creatinina plasmática 0,8 mg/dl).

Acude a urgencias por dolor urente en ambos pies, que no cede con analgésicos habituales, detectándose datos de insuficiencia renal (creatinina 5,6 mg/dl, urea 158 mg/dl), anemia normocítica normocrómica, microhematuria y proteinuria no nefrótica, indicando su ingreso hospitalario. El paciente presenta un estado de afectación importante, aunque consciente y orientado; se aprecia hipoacusia bilateral. Su temperatura es de 36,5° C. La tensión arterial es de 140/60 mmHg. No se objetivan adenopatías periféricas. La auscultación cardíaca es rítmica a 84 lpm sin soplos, y la exploración abdominal muestra un murmullo vesicular, sin ruidos patológicos. La exploración abdominal es normal. No hay edemas en zonas declives y los pulsos centrales y periféricos están conservados.

Entre las exploraciones realizadas destacan (ver análisis en tabla I): VSG de 123 mm; ANA positi-

vos a título 1/160 con patrón punteado reticular, con anti-DNA y anti-ENA negativos; ANCA positivos, con patrón citoplásmico a título de 1/160 y anticuerpos anti-proteinasa 3 (PR3) 61 U/ml; complemento normal (CH50 91 U/ml, C3 215 m/dl, C4 48 mg/dl); anticuerpos antimembrana basal negativos; anticuerpo antifosfolípido negativo. Electrocardiograma con ritmo sinusal a 76 lpm sin anormalidades. Ecografía renal con riñones de tamaño (13 cm) y ecogenicidad normal. TAC torácico normal, sin evidencia de hemorragia ni de nódulos pulmonares.

Ante la sospecha clínica de glomerulonefritis aguda secundaria a enfermedad de Wegener se inicia tratamiento con bolus de esteroides y ciclofosfamida oral al sexto día del ingreso, ajustando las dosis de éste último a su función renal, precisando además tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis junto con transfusión de varios concentrados de hematíes. Tras el inicio del tratamiento con buena tolerancia al mismo, se objetiva una mejoría progresiva de la sintomatología, del estado general del paciente y de la función renal (tabla I), llegando incluso a suspenderse el tratamiento sustitutivo renal. La tensión arterial durante toda la evolución se mantuvo dentro de los rangos normales.

A los 19 días de haber iniciado el tratamiento específico para la GW el paciente sufre cuadro hipotensivo severo, sin otra sintomatología acompañante, con mala respuesta a reposición hidroelectrolítica enérgica, decidiéndose su traslado a la unidad de cuidados intensivos. A su llegada el paciente permanece asintomático, consciente y con TA 70/40 mmHg, sin signos de sangre externo. El electrocar-

**Tabla I.** Evolución de los parámetros hematológicos y bioquímicos

Días	Ingreso	2.º	4.º	6.º		15º	20º	25º
Leucos	19.360	16.000	14.100	15.770	<b>T</b>	28.900	20.870	13.300
Neu./Linf.	73/19	73/17	71/19	73/18	<b>R</b>	84/11	82/14	94/5
Hematíes	3,52	3,3	2,9	3,57	<b>A</b>	4,11	4,11	2,98
Hb g/dl	8,7	8,1	6,9	8,8	<b>A</b>	10,9	10,9	8
Hcto %	27,2	25,6	21,8	28,5	<b>T</b>	33,5	33,5	23,5
Pla. x 10 <sup>3</sup>	562	501	389	434	<b>A</b>	233	233	154
TP%	80			100	<b>A</b>			84
TTPA seg	31,9			32,9	<b>M</b>			
Urea mg/dl	158	167	190	261	<b>I</b>	212	182	157
Creat. mg/dl	5,6	6	7,6	8,19	<b>E</b>	6,5	4,95	2,73
Prot./Alb g/l	69	69,3/		69/27	<b>N</b>		61/28	63
Ca/P mg/dl	9,9/5,6	9,2/6,6		9,4/7,3	<b>N</b>		10,4/6,6	8,6
Na mEq/l	139	139	135	136	<b>T</b>	137	137	138
K mEq/l	5,7	5,2	5,4	6,5	<b>T</b>	5,5	5,3	4,9
ClCr ml/min				12	<b>O</b>			23

diograma muestra un ritmo sinusal a 100 lpm, eje a 130°, con PR corto, onda q en II, III y aVF y elevación del segmento ST en V4 y V5. La radiografía de tórax y abdomen realizadas son normales, al igual que la ecografía abdominal. A los 30 minutos del ingreso presenta parada cardiorrespiratoria, con ineficaz respuesta a las maniobras de reanimación avanzada. En ningún momento de la evolución presentó dolor torácico anginoso.

En el estudio necrópsico se objetiva a nivel cardíaco (fig. 1) infarto agudo de miocardio posteroinferior transmural reciente, con extensa afectación del ventrículo izquierdo, tabique y ventrículo derecho, necrosis del pilar posterior de los músculos papilares de la válvula mitral y trombosis oclusiva de la arteria coronaria derecha en su rama interventricular posterior por trombo paciente. En la porción proximal de dicha arteria se observan placas de ateroma que tan solo comprometen la luz en un 10-15%. Se observan además áreas de infarto menos recientes, así como infiltrado inflamatorio crónico, pero no se objetivan signos de vasculitis.

A nivel renal (fig. 2) se observa un patrón de glomerulonefritis necrotizante con focos de necrosis fibrinoide en mesangio glomerular, con semilunas epiteliales y fibrosas, y a nivel vascular focos de necrosis sin vasculitis.

En el estudio pulmonar (fig. 3) destaca una lesión granulomatosa necrotizante de células gigantes sin signos de vasculitis, y signos dispersos de hemorragia antigua (hemosiderosis). En la mucosa nasal no se observan granulomas ni vasculitis, sólo inflamación crónica con necrosis y abundante exudado purulento.

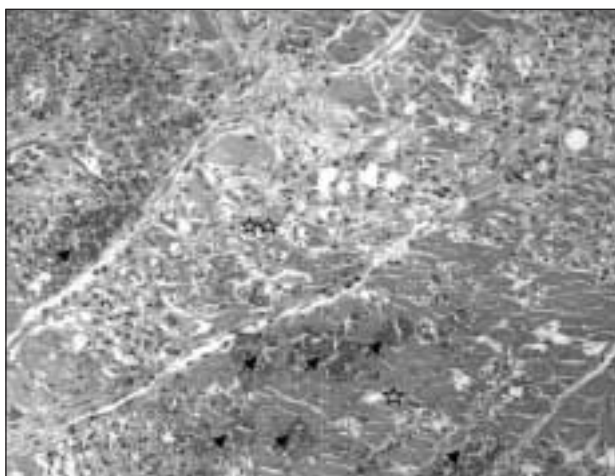


Fig. 1.—Necrosis isquémica miocárdica reciente (\*) con focos de hemorragia (flechas), desarrollada sobre área de infarto antiguo (\*\*). (HE x 100).

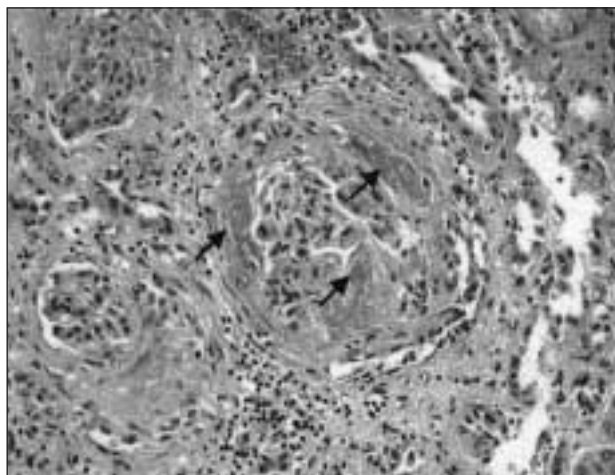


Fig. 2.—Glomerulonefritis necrotizante con depósito de fibrina (flechas) (HE x 400).

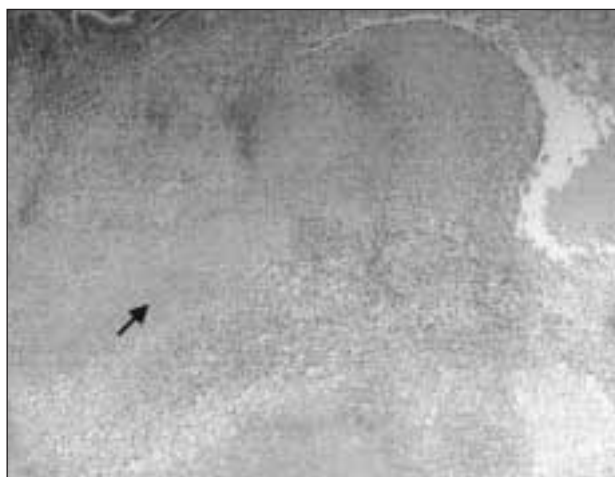


Fig. 3.—Lesión necrotizante granulomatosa con empalizada periférica pulmonar (flecha) (HE x 40).

## DISCUSIÓN

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica de mediano y pequeño vaso, en la que clásicamente se describe como principal la afectación del aparato respiratorio y del riñón.

La participación cardíaca se ha considerado tradicionalmente rara, aunque en estudios histológicos se describe una incidencia del 30%, siendo lo más frecuente la afectación del pericardio (50%) y la arteritis coronaria (50%)<sup>1</sup>. Se han descrito lesiones vasculíticas de los vasos que irrigan el sistema de conducción y de los coronarios, así como inflamación

granulomatosa del pericardio, del sistema de conducción y del sistema valvular.

La afectación cardíaca clínicamente significativa se ha descrito, en series de pacientes con manifestaciones muy severas, con una incidencia de hasta el 44%<sup>2</sup>, aunque en otras series más amplias, con pacientes con menor expresión clínica, alcanza sólo un 6%<sup>3</sup>. Se describe como más frecuente la afectación pericárdica en forma de pericarditis aguda, aunque también pueden aparecer cuadros de pericarditis constrictiva y taponamiento cardíaco. Los trastornos del ritmo cardíaco tales como taquicardia sinusal, fibrilación y flúter auricular, bloqueos AV y de rama, fibrilación ventricular, la valvulitis mitral y aórtica con aparición incluso de vegetaciones valvulares, la arteritis aórtica, la miocarditis y la presencia de masas intracavitarias, también se han descrito como manifestación cardíaca de ésta enfermedad.

En estudios histológicos, el infarto de miocardio se muestra con una incidencia del 11%<sup>1</sup>, aunque las manifestaciones clínicas del mismo son mucho menos frecuentes.

Hemos podido revisar 9 de los 12 casos de infarto agudo de miocardio en pacientes con GW descritos en la literatura. En uno de ellos, éste se atribuyó a una embolia sobre el árbol coronario secundaria a valvulitis aórtica<sup>4</sup>. En el resto, en cuanto a la isquemia cardíaca se refiere, encontramos una serie de similitudes:

- En todos ellos el infarto de miocardio fue la primera manifestación de la afectación cardíaca.

- En 5 casos, al igual que en el nuestro, el infarto cursó sin dolor torácico previo<sup>5-8</sup>, a pesar de las manifestaciones floridas de la GW.

- Generalmente se produce en pacientes con afectación clínica difusa e importante por la GW<sup>5-10</sup>.

- Puede ocurrir cuando mejoran otras manifestaciones de la enfermedad con el tratamiento específico<sup>6</sup>.

- Generalmente no hay lesiones coronarias asociadas, o son de escasa relevancia desde el punto de vista hemodinámico<sup>5,7,9,10</sup>.

- No suelen asociarse a factores de riesgo coronario.

- En siete pacientes la afectación isquémica cardíaca fue fatal<sup>6-9,11,12</sup>.

- Al igual que ocurre con otras manifestaciones cardíacas en esta enfermedad, una vez aplicado el tratamiento médico específico con corticoides y ciclofosfamida, no reaparecieron eventos isquémicos cardíacos en la evolución<sup>5</sup>.

Se ha podido demostrar en otros casos similares que la presencia de vasculitis coronaria (inflamación

intimal con trombosis mural e intraluminal y necrosis fibrinoide segmentaria), es el sustrato histológico del cuadro isquémico cardíaco (trombosis asociada a inflamación), con ausencia o independencia de placa aterosclerótica<sup>7,9,12</sup>. En nuestro caso no pudimos demostrar histológicamente la presencia de vasculitis coronaria asociada al trombo, quizá debido al tiempo de tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, aunque si se evidenció infiltrado inflamatorio crónico a nivel cardíaco.

Suponemos que dada la aparición de la onda q en el último electrocardiograma, nuestro paciente sufrió cuadros isquémicos coronarios previos no evidenciados por su ausencia de clínica. Pensamos que la afectación cardíaca en este paciente debe ser atribuida a la GW dada la ausencia de factores de riesgo coronario y la ausencia de placas ateroscleróticas hemodinámicamente importantes asociadas al trombo.

En conclusión, no debemos considerar como infrecuentes la participación cardíaca en pacientes con GW, y dado que muchos enfermos con esta patología debutan con afectación renal, los nefrólogos debemos conocer y prever las posibles complicaciones de la misma, aunque aquellas con escasa frecuencia. La aparición de dolor pericárdico, alteraciones del ritmo cardíaco, hipotensión, insuficiencia cardíaca o, más raramente, dolor torácico anginoso debe hacernos sospechar la afectación del corazón por la granulomatosis de Wegener.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Forstot JZ, Ovelie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL: Cardiac complications of Wegener's granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 10: 148-54, 1980.
2. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweeny P, Evans DJ y cols.: Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med* 208: 435-60, 1983.
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leaitt RY y cols.: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116: 488-98, 1992.
4. Gerbracht DD, Savage RW, Scharff N: Reversible valvulitis in Wegener's granulomatosis. *Cheswt* 92: 182-3, 1987.
5. Papo T, Piette JC, Laraki R, Bletry O, Huong DL, Godeau P: Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 54: 233-4, 1995.
6. Lawson TM, Williams BD: Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Br J Rheumatol* 35: 188-91, 1996.
7. Morbini P, Dal Bello B, Arbustini E: Coronary artery inflammation and thrombosis in Wegener's granulomatosis-polyarteritis nodosa overlap syndrome. *G Ital Cardiol* 28: 377-82, 1998.
8. Parry SD, Clark DM, Campbell J: Coronary arteritis in Wegener's granulomatosis causing fatal myocardial infarction. *Hosp Med* 61: 284-5, 2000.

9. Gantenby PA, Lyton DG, Bulteau VG, O'Railly Bo, Basten A: Myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Aust NZ J Med* 6: 336-40, 1976.
10. Fuertes Beneítez J, García-Iglesias F, Gallego García de Vinuesa P, García-Tobaruela A, Gómez-Guindal JA, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A, Sobrino Daza JA, Martín-Jadraque L: Acute myocardial infarction secondary to Wegener's granulomatosis. *Rev Esp Cardiol* 51: 336-9, 1998.
11. Gurevich MA, Tikhmanova LG: Myocardial infarct in a patient with Wegener's granulomatosis. *Kardiologiia* 13: 124-7, 1973.
12. Hashimoto K, Hamamoto Y, Taniguchi T, Kumon M, Osako T, Kim Y: Wegener's granulomatosis-report of four cases including two in patients who died of myocardial infarction. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 32: 888-92, 1994.