

SÍNDROME DE WEGENER

Dr. Enrique Aguilar-Paz(*)

HISTORIA

1866: Kausssmaul y Maier (25, 33, 35) al publicar por vez primera la observación de nódulos visibles en el curso de ciertas arterias del calibre de las arterias hepáticas y de las ramas primarias de las arterias coronarias del corazón, introducen el término de "periarteritis nodosa".

1887: Eppi

1897: McBride (5, 24, 27, 32) publicó "Un caso de rápida destrucción de la nariz y de la cara", siendo ésta la primer referencia que tiene la literatura médica sobre un granuloma necrotizante de la cara. Sin embargo, este prístino informe no incluye virtualmente descripciones microscópicas.

1903: Veszpremi y Jancso (25) verifican por vez primera el diagnóstico histológico de periarteritis nodosa en un caso que no presentaba lesiones macroscópicas.

1905: Moenckeburg- (25) describe por primera vez lesiones de periarteritis en los pulmones.

1921: Hasta esta fecha, Sir Robert Woods (24, 37) vuelve a presentar 2 casos en la literatura bajo el título de "Granuloma maligno de la cara".

1923: Ophuls (25) presenta el segundo caso universal de periarteritis nodosa pulmonar, con la característica de presentar lesiones granulomatosas de las membranas serosas.

1925: Grubert (33, 35) sugiere que la periarteritis nodosa puede representar una "reacción hiperérgica sistémica general" a un agente tóxico o infeccioso al cual han estado previamente expuestas las paredes de los vasos. Esta tesis de Gruber es confirmada subsecuentemente por la producción experimental de "hipersensibilidad" en animales que **revelaron** lesiones inflamatorias necrosantes de los vasos sanguíneos.

1929: Kraus (27) al presentar un caso introduce el término de "granuloma gangraenescens".

1931: Voss (27) introduce el término de "**granuloma** maligno extensivo", al referirse al granuloma letal de la cara.

1931: Klínger (16, 25, 5) describe un paciente con "sinusitis severamente destructiva", que se acompañó de nefritis y uremia, y en el cual la autopsia evidenció granulomatosis del bazo, arteritis y lesiones glomerulares.

(*) Profesor Titular de Clínica Otorrinolaringológica
(Universidad Nacional Autónoma de Honduras)
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General de Tegucigalpa,
Honduras, Centroamérica.

1933: Klinge (34) publica que los primeros cambios orgánicos que se observan en animales sometidos a reacciones alérgicas es una degeneración fibrosa en el colágeno de las paredes de los capilares y en la capa media de las paredes arteriales. Debido a esta reacción del colágeno, introduce el término de "Enfermedades del colágeno", para referirse a las afecciones por hipersensibilidad.

1933: Stewart (24, 26, 5) hace la primera colección de casos hasta esa fecha, diez en total, y señala enfáticamente la evolución fatal comprobada en ocho de ellos. Escribe un trabajo, clásico ahora, sobre las etapas clínicas sobre la "ulceración granuloma tosa letal progresiva de la nariz". El consideró que la enfermedad era un proceso inflamatorio crónico piógeno, determinado por una "ausencia de resistencia" a la infección por parte del paciente.

1936: F. Wegener (33) asistente del Instituto de Patología de la Universidad de Breslau, Alemania, presenta al 29 Congreso de la Sociedad Alemana de Patología 3 casos sobre una peculiar enfermedad, llamando la atención sobre un granuloma rínógeno que se difunde a los pulmones, altera el sistema arterial y compromete los riñones. Tres años después publica su trabajo con mayores detalles, ilustrado con 27 fotograbados y lo intitula "Sobre una peculiar granulomatosis rínógena con lesiones especialmente en el sistema arterial y los riñones". Sus tres casos fueron sometidos a un minucioso estudio necrópsico señalando Wegener que en los dos primeros se presentaron grandes lesiones necrosantes de la nariz y los senos, así como también granulomas pulmonares. En cambio en el tercer caso, se observó una estomatitis ulceronecrosante y laringotraqueitis. En todos los casos llamó la atención el compromiso general del sistema arterial, que daña los riñones; en los dos primeros casos ampliamente los pulmones, y en los dos últimos extensamente el bazo. Puntualizó que en todos los casos juegan un rol importante las lesiones de periarteritis nodosa, y al referirse a la etiología de esta enfermedad, señala que sus observaciones microscópicas inclinan a creer en una reacción alérgica del organismo en forma "hiperérgica" ante un proceso toxico infeccioso.

1937: Clark y Kaplan (5, 35) describen lesiones vasculares necrosantes en asociación con la enfermedad del suero, e indican cierta similitud entre estas lesiones y los cambios vasculares que se observan tanto en la periarteritis nodosa como en la fiebre reumática.

1942: Rich (5, 35), informa sobre lesiones de periarteritis nodosa, no sólo en la enfermedad del suero, sino además en la hipersensibilidad de sulfonamidas.

1943: Rich y Gregory (5) después de producir experimentalmente enfermedad del suero en animales, obtuvieron resultados de lesiones esenciales de periarteritis nodosa. Concluyeron de su demostración que la periarteritis nodosa era un hipersensibilidad anafiláctica y que concordaba ésto con el hecho ya largamente conocido que los vasos sanguíneos son susceptibles a los fenómenos anafilácticos.

1946: Duff (5) revisaron 375 casos estudiados con autopsia. De estos pacientes había un gran monto que habían recibido sulfonamidas antes de su muerte. En 22 de ellos se encontraron lesiones que se atribuyeron a la administración de esas drogas. Lesiones granulomatosas, especialmente del corazón, hígado y riñones .se encontraron en 13 casos. Se pre-

sentó **arteritis** necrotizante acucia en 7 casos. En 4 había lesiones de arteritis y **granulomas** muy similares a la periarteritis nodosa. Cualquiera que fuese la etiología o la patogenia, Duff considera que hay evidencias bastante fuertes para sostener la idea de que las reacciones granulomatosas encontradas en algunos casos de periarteritis nodosa pertenecen a la misma enfermedad, o al menos, son parte de la enfermedad.

1948: Zeek et al. (16, 25, 35) describe la forma "microscópica" de la periarteritis nodosa, y la diferencia de la forma clásica.

1951: Churg y Strauss (5) informan sobre 13 casos de asma con granulomatosis y lesiones extravasculares, 10 de ellos fueron examinados en autopsia; de éstos, 7 presentaron evidencia de alergia; igualmente 7 tuvieron hipertensión arterial y antecedentes de sinusitis u otras infecciones se encontraron en todos los 10 casos. "Rashes" cutáneos y eosinofilia habían presentado casi-todos; nódulos profundos subcutáneos se encontraron en 7 casos. La lesión característica fue un nódulo granulomatoso con infiltración eosinófila y disposición radiada de macrófagos y células gigantes. Lesiones similares fueron encontradas en todos los 10 casos. Ellos sugirieron que ésta era la forma maligna de una misma enfermedad alérgica, cuyas expresiones benignas serían ciertos síndromes alérgicos, como la neumonía de Loeffler.

1952: Zeek (5) establece el concepto de que la hipersensibilidad era capaz de producir cambios inflamatorios necrotizantes en pequeñas arterias y venas. un año más tarde, la misma autora, subdivide el proceso patológico en cinco tipos: 1) Periarteritis nodosa; 2) Angeítis por hipersensibilidad; 3) Arteritis reumatoidea; 4) granulomatosis alérgica; 5) Arteritis temporal.

NOMENCLATURA Y NOSOLOGÍA

La literatura universal presenta una serie de afecciones afines con las cuales se podría formar un espectro que iría desde los procesos puros de necrosis o procesos granulosos, **sin angeítis** a través de formas mixtas, hasta la forma pura de arteritis sin granuloma, incluyendo: el Granuloma Letal de Línea Media Facial, el Sarcoide de Boeck, el Síndrome de Loeffler, la Granulomatosis Alérgica de Churg y Strauss, la Angeítis por hipersensibilidad de Zeek y formas microscópicas de periarteritis nodosa, el granuloma de Wegener, además de las formas clásicas de periarteritis nodosa.

En el granuloma letal de la línea media facial, no ocurre diseminación de lesiones como en el Granuloma de Wegener. Sin embargo, Blatt et. al. (20) asocian estas dos afecciones diciendo que se trata de una misma enfermedad que presenta dos cuadros: uno **generalizado** (Granulomatosis de Wegener), y otro localizado (granuloma de la línea media facial). Esta última afección ha recibido múltiples denominaciones que han creado cierta confusión en la identificación de la enfermedad (granuloma gangrenoso, granuloma maligno de la cara, granuloma fatal, granuloma letal, granuloma necrotizante de-la nariz, etc.)

Fienberg (20) utilizando el término "Patérgico" de Kossle, ha sugerido el nombre de "Granulomatosis Patérgica" ya sea localizada o generalizada para denominar a estos dos fenómenos mórbidos.

Como existen en la literatura varios casos informados de lesiones que originalmente presentaron un granuloma localizado en la cara, y después se extendieron a vísceras, con evidentes lesiones de Periarteritis, resulta difícil establecer límites absolutos entre uno y otro proceso, Milner (25), refirió en 1955 un caso con un granuloma del tracto respiratorio superior, con numerosas células gigantes, que presentó 8 semanas después una periarteritis nodosa. En el caso 3 de Williams (1949), así como el 1 de Woodburn y Harris (1951), presentaron ulteriormente lesiones renales y manifestaciones típicas de periarteritis nodosa.

Godman y Churg (16) relatan haber observado un caso clínicamente típico de granuloma gangrenoso de la cara con un curso prolongado, en el cual la autopsia demostró lesiones arteríticas recientes. Estos mismos autores son de la opinión que el granuloma letal de la línea media facial y el granuloma de Wegener guardan entre sí íntima relación, y que incluso, el primero, al generalizarse por el organismo, se convierte en el segundo.

En 1944, Lindsay et. al. (25) informan sobre un caso con lesión destructiva de la cara, la cual le duró en forma localizada un año, antes de desarrollar una periarteritis nodosa fatal aguda.

Ante esa situación en la cual falta aún definir muchas relaciones entre uno y otro estado mórbido, mantendremos en el ulterior desarrollo de este trabajo la amplia nomenclatura propuesta por Fienberg de "granulomatosis patérgica".

ETIOPATOGENIA

Todavía no se conocen una causa y un mecanismo absolutamente definidas para explicar la granulomatosis patérgica. Los diversos autores han esbozado causales infecciosos, vasculares degenerativos, fenómenos de autoinmunidad o formas especiales neoplásicas.

Stewart (26) considera estas afecciones como un proceso crónico inflamatorio.

Sneddon y Colquhoun (26) concluyen que la enfermedad es debida a un organismo todavía no descubierto, o como respuesta tisular anormal a una infección producida por alguno de los organismos piógenos conocidos. Consideran en *los* pacientes observados por ellos el hallazgo constante de estafilococos, al cual le atribuyen etiopatogenia en la formación de granulomas.

Sin embargo, Paterson (26) pone en duda que la granulomatosis patérgica sea de origen bacteriano, en base a las observaciones sobre 6 casos en los cuales se usaron diversos antibióticos. Señala la ausencia de leucocitos, así como la falta de puohemia en las fases terminales. Por otra parte, en los 6 casos presentados por él, con excepción del caso I, en el cual una biopsia surgió la posibilidad de un carcinoma de células basales, en todos los demás se descartó categóricamente la existencia de células neoplásicas. Por otra parte en los casos de forma localizada, al contrario de lo que se observa en las neoplasias, no hay invasión linfática, ni metástasis ganglionares. De los 6 casos de Paterson, tres tuvieron exámenes postmortem que comprobaron una enfermedad vascular primaria de la naturaleza de una angeítis por "hipersensibilidad".

Blatt et. al, (2) dice que el inicio de la afección puede ser desencadenado por cualquier clase de noxa: factores infecciosos, físicos, químicos, y que las lesiones diseminadas que luego se producen son debidas a un mecanismo tisular de autoantígeno-anticuerpo.

Goldman y Churg (16) para explicar la concentración de lesiones en el tracto respiratorio, consideran los siguientes factores: a) este es el lugar primario de ataque de muchos agentes patógenos, particularmente microbianos que localmente están presentes, con mayor duración y concentración; y b) los tejidos del tracto respiratorio son más altamente sensible? y susceptibles al ataque de microorganismos extraños y patógenos. Las lesiones ulteriores (vasculitis generalizada, nefritis y granulomatosis generalizada) pueden depender de un estado de hipersensibilidad vascular generalizada, o bien, de súbitos e intermitentes irrupciones a la circulación general de sustancias alergénicas desde el foco primario respiratorio, de algún producto de los tejidos originalmente lesionados, o de ambos a la vez.

Williams y Hochfilzer (26) señalan que la lesión fundamental de [los granulomas patérgicos es una reacción estereotipada de la red vascular periférica, consistente en un espasmo arteriolar con dilatación de los capilares y vénulas. Esta reacción es dependiente del sistema nervioso autónomo, y puede ocurrir este stress por cambios atmosféricos, de la temperatura, invasión de microorganismos, por la inyección de proteínas no tóxicas o por cambios en la composición química u hormonal de los fluidos tisulares. Es importante señalar que este espasmo puede estar limitado a cierta región anatómica, a un órgano o a parte de éste, e incluso a una sola arteria. Esta sensibilidad parece ser inherente a una tendencia constitucional que parece depender de una labilidad hereditaria del sistema nervioso autónomo. Ciertos tejidos como los de la parte media de la cara en donde piel y mucosa están en íntima relación, son los más susceptibles de desarrollar esa hipersensibilidad. El espasmo arteriolar y la dilatación capilar causarían una anoxia localizada, seguida de lesión en las células. Según la clase de células lesionadas se desprenderían sustancias como histamina, heparina, necrosina, leucosina, etc., y en ese momento podría establecerse un mecanismo antígeno-anticuerpo, o puede no desarrollarse.

Las reglas generales de la inmunidad evidencian que cuando un organismo queda expuesto a una proteína extraña a su constitución, se producirán anticuerpos de algún tipo contra esa proteína.

El organismo defiende su propia integridad contra la invasión de material extraño, y puede distinguir su propia sustancia de cualquier otra sustancia química extraña. Esta función tan importante en todo ser, constituye la inmunidad. Sin embargo, como función que es, puede presentar alteraciones como se observa en la restante fisiología del organismo. En otras palabras pueden algunas células desarrollar la capacidad inmunológica de formar anticuerpos contra algún componente normal del organismo. Este mecanismo patológico regiría a las llamadas "enfermedades por auto inmunidad".

Según Burnet (8), estudiando los trastornos en los cuales las células de un individuo entran en contacto con células o anticuerpos dirigidos contra sus constituyentes, pueden producirse lesiones por varias maneras:

- 1) Por la formación de complejos de antígenos y anticuerpo en la circulación, con efectos secundarios sobre ciertos tejidos especiales, como el glomérulo renal.
Tal se observa cuando se introducen complejos solubles de antígeno-anticuerpo en el conejo y ratón, siendo la lesión renal la más conspicua.
- 2) Lesión directa de las células por reacción entre anticuerpos circulantes y antígenos localizados en la periferia del protoplasma celular.
El mejor ejemplo de este fenómeno lo constituye la nefritis de Masugi, que se observa cuando se le inyecta a la rata un anticuerpo que ha producido el conejo cuando a éste se le inyectó extracto de riñón de rata. En el campo de la clínica, el ejemplo está dado cuando la madre es inmunizada por las células del feto, formando anticuerpos que luego penetran a la circulación fetal produciendo enfermedad hemolítica del recién nacido.
- 3) Lesión directa por contacto entre células con capacidad inmunológica y células huéspedes portadoras del antígeno correspondiente.
Una comunicación reciente describe las modificaciones patológicas que se observan en las células tumorales cultivadas, cuando los linfocitos inmunizados contra ellas se les adhieren. Los experimentos efectuados por Algire (8) indican que el rechazo de injertos homoplásticos se debe directamente a la acción de células inmunizadas.
- 4) Lesión de una célula con capacidad inmunológica por contacto con un antígeno soluble o celular.
El ejemplo clásico es la lesión de las células esplénicas provenientes de animales tuberculosos, cuando en cultivo se colocan ante la acción de la tuberculina; este fenómeno sin embargo no se observa en células corneales u otras epiteliales provenientes de los mismos animales.
- 5) Lesión indirecta de las células por acción de los agentes liberados de células próximas lesionadas por los mecanismos de antígeno-anticuerpo.
En la actualidad se acepta que la reacción antígeno-anticuerpo en la superficie celular produce una variedad de efectos, entre los que se encuentran el aumento de la permeabilidad de la membrana celular, con la consiguiente liberación de constituyentes celulares. El proceso es siempre complejo y pueden participar en él varios constituyentes de complemento. Hay indicios de que en condiciones adecuadas se libera histamina, serotonina, proteasas, hemoglobina y sustancias pirógenas.

Cualquiera de estos procesos puede participar en las enfermedades por autoinmunidad. Es probable que las células tengan mayor importancia en el mecanismo de la lesión que el anticuerpo, pero como es mucho más fácil descubrir un anticuerpo que demostrar que determinada célula o grupo de células tiene capacidad inmunológica, la mayoría de los estudios de laboratorio se han orientado hacia el anticuerpo.

Hargrove et al (26) establece que la patogenia de la granulomatosis patérgica puede ser explicada por dos cambios patológicos: primeramente, una formación local granulomatosa o neoplásica, y secundariamente una arteritis obliterativa que puede ser atribuible a una degeneración fibrinoide del tejido conectivo.

Varios autores como Kraus, Joisten, Woods, McArthur, Knapp, Bayer, Kanas (27) consideran el granuloma gangrenoso de la cara como tipo especial de "sarcomatosis".

Mittermaier (27) ha enunciado la hipótesis de que e) granuloma necrotizante de la cara es un "reticulosarcoma".

Greifenstein, Schmalix, Pothoven (27) creen que la granulomatosis patérgica es un tipo especial de "linfoma", similar a la micosis fungoide.

Piquet y Tupín (27) consideran esta afección como un tipo de tumor de la serie conjuntiva, una "reticuloendoteliosis".

EDAD

Durham (11) informa que el granuloma patérgico localizado en la cara se ha visto en pacientes cuyas edades han vanado de 11 a 74 años. La forma generalizada (Wegener) es más frecuente entre los 30 y los 50 años.

La serie de casos de McCart (24), un total de 17, están distribuidos en la siguiente manera:

2 casos.....	menos de 30 años
8 casos.....	30 a 40
1 caso	40 a 50
4 casos	50 a 60
2 casos	60 a 70

La serie de 7 casos de Goldman y Churg (16) tenían una edad que variaba de 12 a 50 años. Pero 6 de ellos eran mayores de 35 años.

La serie de Paterson (26) sobre 6 casos, dos eran jóvenes de 22 y 24 años. Los restantes 4 eran mayores de 39 años.

Los casos informado? por Alajmo y Fusi (1), Alexander (2) y Kinney et. al. (20) todos eran mayores de 35 años.

Los casos observados en Honduras, con excepción de un joven de 15 años, los restantes tres eran mayores de 30 años.

Una de las más extensas revisiones que se han verificado sobre esta enfermedad es la de Blatt et al (1959), en donde se demuestra que esta afección puede presentarse desde la segunda década de la vida hasta la octava, pero que los casos son más frecuentes en personas mayores de 30 años.

SEXO

Durham (11) concluye que en la forma localizada la relación de hombres a mujeres es de 3:1. En cambio en la forma generalizada la casuística es casi igual en ambos sexos.

De la serie de 10 casos de Edinburg, 9 eran varones.

De los 17 casos de McCart (24), 12 fueron varones y 5 mujeres.

De los casos observados en Honduras, todos han sido del sexo masculino.

CAZA

Se han informado casos a la literatura universal que pertenecían a las razas blanca (los casos más frecuentes), pero también a la negra y a la mongólica. En resumen, *se* han presentado en todos los tres primordiales troncos raciales del hombre.

SINTOMATOLOGIA

Aunque la mayoría de los autores distinguen dos formas clínicas: I.—La forma naso-facial localizada y II.—La forma generalizada o Síndrome de Wegener, Aljmo y Fusi (1) agregan una III forma clínica mixta, el tipo nasc-facial asociado con lesiones de la piel) y ciertas visceras.

Refiriéndose a la forma localizada, Stewart (24) divide los síntomas en 3 etapas: prodromal activa y terminal.

a) Etapa predromal: Dura a lo más 4 años. En este período no hay enfermedad activa. El paciente puede presentar una obstrucción nasal con rinorrea serasanguinolenta. Si se realiza una resección submucosa del septum, puede originarse una perforación anterior del tabique sin motivo aparente.

b) Etapa activa: La obstrucción nasal es definitiva. Hay rinorrea purulenta o sanguinopurulenta. La enfermedad es progresiva y tiende a difundirse hacia las regiones vecinas. La ulceración del velo del paladar e> frecuente. La inflamación es dolorosa. Uno de los primeros síntomas de ia enfermedad es una úlcera café obscura en el tabique, que luego perfora la sección cartilaginosa y produce ligera hemorragia. Luego la nariz se cubre de costras fétidas, las cuales al quitarlas evidencian zonas ulceradas. A veces hay secuestros nasales. Pueden formarse abscesos en la mejilla. Hay fiebre irregular con moderada leucocitosis, aunque puede haber leucopenia. Nunca se ha observado agranulocitosis. Los cultivos de la sangre son negativos. Son comunes las hemorragias de las arterias vecinas.

c) Etapa Terminal: el paciente entra en caquexia. Puede morir de inanición, por hemorragia intensa, por complicación infecciosa endocraneal, (al erosionarse el cráneo y exponer la fosa anterior), por infección intercurrente (generalmente complicaciones infecciosas pulmonares). La continua invasión del proceso hace al individuo monstruoso. Llega a haber destrucción casi completa del paladar duro y suave, así como de la pared externa nasal.

La evolución de toda la enfermedad dura de 12 a 18 meses por lo general. Henning y Wirth, así como Joisten (27) han informado haber encontrado los cornetes inferiores hipertróficos, y las fosas nasales repletas de pólipos. La afección a veces se inicia con fuertes dolores dentarios, como refiere Kanas (27). Puede haber dolor maxilar continuo o intermitente, y por presentarse secreción purulenta en la fosa nasal respectiva se ha diagnosticado una sinusitis crónica, se ha verificado una punción del antro y se ha obtenido pus (Easmussen, 27). Puede haber tumefacción facial, con cambio de color de la piel a un aspecto violáceo. Pueden aparecer vesículas y luego fístulas. Otras veces el aspecto general impresiona como si hubiese una infiltración difusa en las partes blandas.

Al proceso **infiltrativo** edematoso sigue un proceso necrótico ulcerativo. Puede haber destrucción del ala y de la pirámide nasal, así como del paladar o de la faringe. Al obstruirse los conductos lagrimales se forma una dacriocistitis.

Greifenstein (27) relata que después de la lesión original nasal pueden aparecer nuevas masas granulomatosas a distancia, invadiendo la rinofaringe, la epiglotis, la región aritenoidea, bandas ventriculares y seno piriforme. Voss, así como Hesse (27) han observado esas masas también en los bronquios. Es interesante señalar que no se han informado lesiones de la lengua, ni de la mandíbula, ni del piso de la boca.

El carácter de la **fiebre** ha sido irregular. A veces se manifiesta en una forma de ligera elevación térmica. Pero gran mayoría de autores (Stewart, Sturm, Bergqvist y Koch, Gibson, Wood 27), han descrito fiebres con grandes oscilaciones, con accesos que pueden alcanzar hasta 40°C, y que atribuyen a episodios sepsémicos o toxémicos.

Los diversos autores siempre insisten sobre la ausencia de adenopatías. Los exámenes de la citología sanguínea han sido normales en la mayoría de los casos, así como los de la médula ósea. Varios autores remarcan que los leucocitos pueden estar disminuidos.

Los exámenes bacteriológicos evidencian generalmente gérmenes de infección banal Estreptococos, estafilococos, etc.

En la forma generalizada, además de los **síntomas** que se describen en la necrosis facial, el paciente presenta debilidad, pérdida de peso, fiebre, postración. La patología pulmonar está condicionada al grado de granulomatosis pulmonar que se presenta, pudiendo llegar a producir serio compromiso de la hematosis. Las lesiones renales rápidamente se evidencian por albuminuria, hematuria y cilindraría. El proceso conduce rápidamente a una insuficiencia renal, que es la más común causa directa de muerte. Como la enfermedad es sistémica se pueden presentar artritis, carditis, parotiditis, prostatitis.

PATOLOGÍA

Godman y Churg (16) han verificado una minuciosa descripción de los caracteres patológicos de esta afección:

í. Tracto respiratorio superior

Es común encontrar lesiones en las cavidades nasal, oral, senos paranasales, laringe y traquea.

- a) En los senos paranasales hay acumulación de pus espeso, engrosamiento de la mucosa, destrucción del hueso vecino, pudiendo haber destrucción del proceso a la fosa temporal izquierda.
- b) Estomatitis ulcerosa.
- c) En la laringe hay edema, congestión y ulceración de la mucosa.
- d) Se han observado -pequeños granulomas de células gigantes en la laringe y traquea.

Microscópicamente se observa una inflamación severa que involucra tanto a arterias como a venas. Los procesos ulcerativos se extienden a

veces profundamente hasta la submucosa. Se ha visto extensas necrosis con muchas células gigantes.

II. Pulmones

En uno o en ambos pulmones pueden haber masas inflamatorias dentro del parénquima pulmonar. Si se encuentran cerca de la pleura pueden ocasionar deposición de fibrina en la superficie. Las masas pueden producir compresión del lumen bronquial y ulceración de la mucosa. Pueden haber infartos pulmonares, firmes, de color rojo oscuro. Hay obstrucción de las arterias por trombos.

Microscópicamente las masas consisten en áreas de necrosis de diverso tamaño, a veces confluentes, rodeadas de tejido de granulación. Este tejido de granulación contiene leucocitos polimorfonucleados, linfocitos, células plasmáticas y raramente eosinófilos. El tejido de granulación con células gigantes se pueden extender dentro de los bronquios y bronquiolos, obstruyendo el lumen. Se observan úlceras de la mucosa de los bronquios. Es común la arteritis necrosante del mismo tipo visto en la periarteritis nodosa.

III. Riñones

Moderadamente agrandados con punteado hemorrágico en la superficie. Se observan infartos recientes o antiguos.

Microscópicamente hay glomerulitis necrotizante. El número de glomérulos afectados es variable (del 10 al 70%).

El proceso necrotizante se puede extender fuera de la cápsula de Bowman, a la zona periglomerular. El área afectada puede presentar necrosis eosinófila "fibrinoide". Se pueden ver focos de inflamación granulomatosa con células gigantes alrededor de los glomérulos afectados.

IV. Bazo

Se encuentra moderadamente agrandado, cubierto de adherencias. Se pueden observar focos de necrosis en formas múltiples, del tamaño de cabezas de alfileres, de color amarillento; pueden comprender desde la tercera parte hasta cerca de todo el bazo. Se han encontrado trombosis de la arteria y vena esplénica, así como de las venas porta y mesentérica.

Microscópicamente se ha encontrado trabeculitis focal. Pueden observarse procesos necrotizantes con células epitelioides y células gigantes. Pueden haber infartos.

V. Vasos sanguíneos

Además de los vasos del tracto respiratorio, riñones y bazo, las lesiones vasculares pueden ocurrir en otros órganos. Hay inflamación ayuda de las paredes con necrosis fibrinoide, trombosis y eventualmente áreas cicatrizadas de fibrosis. Se ha observado una inflamación lomatosa con muchas células gigantes en un segmento de la arteria y vena ilíaca común y de los tejidos adyacentes.

VI. Otros órganos

Se han encontrado nódulos granulomatosos con células gigantes en próstata y en el epidídimo, así como en los ganglios linfáticos. Se han observado lesiones en la válvula mitral, así como inflamación granulomatosa superficial en el epicardio y cicatrices del miocardio, debido a focos de arteritis coronaria necrotizante aguda. También se han visto arteritis coronaria extensa, con necrosis del miocardio, pericarditis focal y trombos mural del endocardio.

Paterson (26) refiere que se han descrito cicatrices de áreas focales de necrosis en el hígado, aunque usualmente este órgano sólo refleja una ligera inflamación. El caso II y VI de Paterson presentaron lesiones oculares en su período prodrómico; el primero úlcera de la córnea, y el otro inflamación de ambas regiones orbitarias, siendo éste el motivo de la consulta al médico.

Se han informado lesiones del hueso temporal, aunque esta localización es muy rara. Blatt (6) refiere dos casos; en uno sólo encontró un exudado seroso en el oído medio con infiltración de células redondas en la mastoídes y en las celdas; en el otro sí se encontró un proceso granulomatoso y reacción osteoide inflamatoria de la cápsula del oído interno.

Kraus (27) ha señalado que en la forma localizada de la granulomatosis patérgica, microscópicamente se observan elementos de tejido conectivo incluyendo fibroblastos jóvenes; así como numerosos vasos con elementos inflamatorios. Los vasos de calibre variable están rodeados de una reacción celular inflamatoria con polinucleares, linfocitos, células plasmáticas y rara vez eosinófilos. Pero el elemento característico de la enfermedad está constituido por un tejido de **granulación** de pequeñas células **conjuntivas** redondas. Se observan también células gigantes de tipo Langhans o Stenberg, así como formas de transición con células epitelioides.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad presenta una serie de características, que asociadas a su evolución inducen rápidamente al diagnóstico correcto. Vale la pena señalar que es el clínico quien tiene la más grande responsabilidad en la elaboración de dicho diagnóstico. Sin embargo conviene considerar una serie de enfermedades que en uno u otro aspecto pueden confundirse:

I. Enfermedades infecciosas específicas granulomatosas:

Lepra, Tuberculosis, Sífilis, Tularemia, Glanders, Escleroma, Linfo-granuloma venéreo, Leishmaniasis, Osteomielitis, Abscesos pulmonares piógenos. Micosis profundas (blastomicosis), Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Actinomicosis, Criptococosis).

El diagnóstico diferencial se establecerá por el aislamiento del respectivo agente etiológico, por estudios inmunológicos o por respuestas favorables a tratamientos específicos.

II. Sarcoidosis

Esta enfermedad puede invadir las paredes de los vasos sanguíneos y afectar los mismos sitios del síndrome de Wegener. Pero la distinción se establece por la naturaleza esencialmente no necrotizante de la lesión sarcoidea.

III. Granuloma alérgico y Síndrome de Loeffler

Las lesiones granulomatosas o infiltrados eosinófilos de estas afecciones ocurren independientemente de lesiones vasculares. Hay antecedentes alérgicos en los pacientes (asma, eosinofilia). En las lesiones del "pulmón reumático de Masson", se encuentran los llamados "cuerpos de Masson" en una **gran** proporción de los casos de granulomatosis alérgica, que sin embargo están ausentes en los granulomas patérgicos.

IV. Angiitis

Aunque para muchos autores, la misma granulomatosis patérgica puede **presentar** en su fase terminal lesiones típicas de angiitis, por razones académicas mencionamos este capítulo:

a) Periarteritis nodosa clásica.

Se debe atribuir esta nomenclatura a los cuadros de la enfermedad descrita por Kussmaul y **Maier**, y que se caracteriza por la formación de nódulos macroscópicos en las paredes de las arterias de mediano calibre. Comúnmente se asocia con hipertensión arterial. Se pueden presentar infartos consecuentes a interrupciones de la suplenencia sanguínea.

b) Forma microscópica de la periarteritis nodosa.

Ha sido descrita por Zeek (35) con la designación de "angiitis por **hipersensibilidad**". Se caracteriza por una forma microscópica de periarteritis, observándose lesiones en los riñones y en el bazo muy similares a las que se observan en el síndrome de Wegener, pero en este último hay necrosis, y además mayor concentración de lesiones en el sistema respiratorio.

V. Angiitis alérgica con Granulomatosis (formas mixtas)

Este grupo ha sido descrito por Churg y Strauss. En un síndrome bien definido con asma, fiebre y eosinofilia. Estos antecedentes alérgicos no han sido descritos en la granulomatosis patérgica. Sin embargo, Godman y Churg (16) relatan un caso con antecedentes alérgicos y con las características de un cuadro de síndrome de Wegener, lo cual hace pensar en la posibilidad de existir cierta relación patogenética y morfológica entre las dos afecciones.

VI. Neoplasias

Varios autores han relatado asociaciones entre la granulomatosis patérgica y diversas neoplasias. Incluso algunos como se ha expuesto anteriormente consideran a aquella como una forma especial de tumor. Los casos, cada vez menos raros de neoplasias "injertadas" en pacientes que originalmente presentaron una granulomatosis patérgica llaman enormemente la atención. Conviene, por consiguiente, establecer diagnóstico diferencial con ciertas afecciones neoplásicas, como los carcinomas de rápido crecimiento, los linfomas y leucemias, plasmocitomas, la sarcomatosis difusa, reticuloendotelomas.

PRONOSTICO

Todos los 8 casos informados por Stewart (26) fatalmente murieron igual que todos los casos del grupo de Edinburg- (24) ; por efectos directos de la enfermedad 8 de ellos; uno que había logrado sobrevivir 7 meses después de una aparente mejoría de su lesión nasal, murió de sarcoma cutis; y el otro caso, que había sobrevivido 4 años, murió después de una afección pulmonar, la cual fue considerada por McArthur y Dew (13, 24) como una sarcomatosis pulmonar.

Wood (13) informa en 1921 sobre un caso que mejoró con irradiaciones, pero sin embargo el paciente muere dos años después con sarcomatosis generalizada.

Ellis (13) informa en 1955 sobre un caso de granuloma maligno de la nariz con una sobrevivencia de 5 años.

En 1941 Hoover (13) describe un caso atípico que aparentemente curó con excisión quirúrgica, seguida de tratamiento antisifilítico.

Sneddon y Colquhoun (13) en 1952 refieren un caso curado con clortetraciclina y cloranfenicol, pero el paciente murió un año después, y la naturaleza de la lesión nunca fue precisada por biopsia.

Schutíz y luego Strang (27) informan sobre dos casos excepcionales de "curación espontánea". El caso de Strang sobrevivió 19 años, y el paciente pudo ser tratado finalmente de una estenosis faríngea.

Sin embargo, los casos informados como aparentemente curados son la excepción de la regla, y los estudios más serios evidencian que la evolución de la granulomatosis es muy mala, tal como para hacerla merecedora de su nomenclatura letal o fatal.

TRATAMIENTO

Por desgracia, hasta el actual momento no existe un tratamiento que radicalmente cure la granulomatosis patérgica.

Se ha fracasado con antibióticos y quimioterápicos; con radium y radioterapia. La terapia, con ACTH y corticoides ha producido alivio temporal en la evolución de la enfermedad, pero también se informan grandes frustraciones con estos productos.

Moore et al. (26) informaron sobre el caso de una señora con un granuloma letal idiopático de la nariz, que secundariamente desarrolló una artritis reumatoidea de las rodillas y tobillos, así como lesiones cutáneas que semejaban un lupus eritematoso en los codos, manos y pies. Se estableció un curso prolongado con cortisona y ACTH, habiendo presentado un alivio moderado de su lesión nasal, pero esta lesión regresaba cada vez que se suspendía su tratamiento con cortisona. No fue sino hasta después de seis meses continuos de tratamiento que su granuloma facial y las lesiones cutáneas aparentemente curaron. Sin embargo este caso fue observado después por Alexander (26) quien refirió que la paciente murió de la misma enfermedad.

Hargens et al. informaron sobre un caso tratado con cortisona durante 25 días consecutivos el cual aparentemente mantenía una curación de su lesión 7 meses después. Sin embargo Alexander (26) después de una

experiencia con dos casos que se trataron infructuosamente con cortisona, establecen serias dudas respecto a la real efectividad de esta droga con este tipo de afección. Magalan (26) informa sobre un caso fatal de evolución rápida y estableció que el progreso de la enfermedad materialmente no se afectó con el uso de antibióticos ni de cortisona.

De los 4 casos observados en Honduras, en dos de ellos que fueron sometidos a tratamiento con cortisona, no se logró mejoría alguna, y la evolución fue indefectiblemente fatal.

CASUÍSTICA

Resumen de los casos de síndrome de Wegener observados en Honduras, Centroamérica).

Caso 1

Observado en 1960.

Edad: 36 años. Sexo: Masculino.

Lesión necrotizante del maxilar superior izquierdo, con formación de amplia fístula antrobucaal.

Ulteriormente desarrolló artritis en la rodilla derecha, y más tarde tromboflebitis femoral derecha.

Pulmones y riñones normales.

Tratamientos: Caldwell-Luc izquierda. Antibióticos.

No se aplicó terapia con corticoesteroides.

Evolución: Un año y seis meses. Murió de caquexia.

Caso 2

Observado en 1962.

Edad: 32 años. Sexo: Masculino.

Lesión en fosa nasal derecha, que ulteriormente necrotizó la región etmoidal derecha, formando varias fístulas con acentuado edema infiltrativo en la región orbitaria derecha.

Pulmones y riñones: normales.

Ulteriormente desarrolló una artritis reumatoidea generalizada.

Evolución: Solamente tres meses.

Tratamiento: Antibióticos. Analgésicos. Antiartríticos (que incluyeron dosis moderadas de corticoesteroides que no influyeron en la evolución del caso).

Murió de caquexia.

Caso 3

Observado en 1964.

Edad: 41 años. Sexo: Masculino.

Lesión necrotizante en fosa nasal izquierda con necrosis del ala de la nariz respectiva y con amplia necrosis del velo del paladar duro y blando. Típico edema infiltrativo en región orbitaria izquierda, así como en el surco nasogeniano.

Pulmones y riñones sanos.

No presentó artritis.

Evolución: 4 meses.

Tratado con altas dosis de prednisona (45 mg. diarios) sin haber obtenido cambios en la evolución fatal de la enfermedad.

Murió de caquexia.

... , --

Caso 4

Observado en **1965**.**15** años de edad. Sexo: Masculino.

Se inicia el proceso por una necrosis del ala de la nariz derecha. En un término de un mes y medio desarrolla un proceso necrotizante en la hemifacies derecha y dorso de la nariz. Desde un principio se presenta el característico edema infiltrativo en párpados del lado derecho, respectivo de la lesión. El aspecto clínico es muy peculiar y da la impresión de que el paciente estuviera "guiñando un ojo hinchado". Este edema se extendió en una fase ulterior a la región orbitaria del otro lado, produciendo una facies monstruosa. Pulmones y riñones: sanos. No desarrolló artritis.

Tratamiento: Intensivo con altas dosis de prednisolona (60 mg. diarios). Sin embargo esta terapia no influyó en absoluto en el desenvolvimiento de la enfermedad.

Dos **meses** después de estar interno en nuestro hospital, es llevado por sus familiares a su casa, en la región sur del país. Fue imposible obtener información sobre la evolución de la etapa terminal.

De las observaciones de nuestra casuística deducimos que la afección sólo se ha presentado en el sexo masculino. Sólo hemos observado un joven menor de 30 años. Dos de los casos han presentado artritis. Llamamos enfáticamente la atención sobre el edema de tipo infiltrativo que 3 de estos pacientes presentaron, dando una fisonomía muy peculiar. A este signo le hemos bautizado "Signo de! ojo hinchado", y estableciendo comparaciones con otras **enfermedades** necrotizantes de la cara, consideramos que tiene un **alto** valor en el diagnóstico clínico de la granulomatosis patérgica. Hemos observado la evolución fatal y relativamente rápida de esta enfermedad. A pesar de haber administrado corticoesteroides en altas dosis a dos de nuestros casos, hemos experimentado que no se **logró** ningún efecto favorable en la evolución de esta afección.

Caso 5

Se adjunta a este trabajo, aunque no se incluye con el diagnóstico de verdadera granulomatosis patérgica. Pero las características clínicas que este caso presentó, su evolución con respuesta favorable temporal al tratamiento con Corticoesteroides, nos permiten establecer algunas consideraciones y comentarios de la relación que pueda existir entre la granulomatosis patérgica y el cáncer.

Protocolo de conferencia y autopsia (Dr. R. A. Durón M. (*) R. G. P. 14 años, sexo masculino; Originario de Olanchito, Yoro. Ingresó el 8 de agosto de 1961. Murió el 30 de noviembre de 1961. Total: 15 semanas de hospitalización.

SÍNTOMA PRINCIPAL: Ulceración región nasal:

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD: En abril de 1961 le apareció una tumoración en la fosa nasal izquierda, indolora, la cual fue creciendo acompañándose de edema de la mitad izquierda de la nariz y hemicara de] mismo lado con cambios azulados de la piel vecina al foco tumoral. Se expulsaba abundante pus fétido por la ventana nasal izquierda. Fue internado en un hospital departamental donde se hicieron varios exámenes

(*) Jefe Servicio de Patología, Hospital General, Tegueigalpa, Honduras.

encontrándose solamente una leucocitosis de 13.450 con neutrofilia de 67%. Se hizo un frotis investigando leishmanias con resultado negativo. Luego desarrolló fiebre. Se intentó drenar la tumefacción mediante incisión en la mucosa nasal, notándose consistencia dura de dicha masa, sin encontrarse pus. En el mes de mayo la tumoración estaba desapareciendo, drenaba pus fétido y se notó adenopatía cervical. Se **instaló** diarrea con dolor abdominal. En la radiografía se notaba una sombra difusa e irregular que pacificaba el seno maxilar izquierdo y que también hacía prominencia en la fosa nasal izquierda. La sombra aumentó de tamaño en radiografías subsiguientes. Se tomó una biopsia que fue examinada en Panamá, informándose un cuadro compatible con leishmaniasis. Se administró repodral y Juego tártaro emético sin resultados alentadores. Para finales de mayo la tumoración comenzó a ulcerarse creciendo la úlcera paulatina y rápidamente destruyendo todas las partes blandas de las regiones **nasal** y malar izquierda quedando al descubierto las partes óseas y arcadas dentarias, todo esto acompañado de dolores agudos y abundante secreción purulenta, fiebre cotidiana y escalofríos. Fue necesario recurrir a la morfina para calmar el dolor. En vista de la gravedad del caso se decidió enviarlo al Hospital General de Tegucigalpa.

ANTECEDENTES: Sarampión, ascariasis, paludismo, gripes, otros, sin importancia.

EXAMEN FÍSICO: T. 39. P: 98. R: 20 P. A. 100/60-Psiquismo despejado. Cooperación al interrogatorio. Párpado inferior izquierdo edematoso. Secreción purulenta en ángulo interno ojo izquierdo. El edema en comisura interna daba al ojo aspecto mongoloide. Había destrucción de casi toda la nariz quedando únicamente parte de la fosa derecha y raíz de la pirámide nasal. La ulceración abarcaba región nasogeniana y labial izquierdas quedando expuestos los músculos de la región y partes óseas. Había en el fondo depósito fibrinopurulento fétido. Los bordes de la misma eran irregulares. La mitad izquierda del labio superior estaba tomada por la ulceración. El resto de los labios **edematosos**. Lengua enrojecida con motilidad disminuida. Caries múltiples. Erupción cutánea en región submaxilar y tercio superior del cuello con descamación furfurácea en cuello y parte superior del tórax. Área cardíaca aumentada con extrasístoles esporádicas y soplo diastólico en foco aórtico. Campos pulmonares libres. Abdomen plano, sin puntos dolorosos. Hígado y bazo dentro de límites normales. Microadenopatías cervicales. Estado general de desnutrición.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS: (Ingreso): G. B. 7.100. N: 68%. L. 32%. Hg: 14.5 gr. V.D.R.L. Positivo. Heces: Negativo por parásitos. Orina: con 69 mgr. Albúmina: Rx región facial, engrosamiento redondeado de partes blandas sobre seno maxilar izquierdo. No hay destrucción ósea. Rx manos, pies, pelvis: No hay alteraciones óseas ni articulares. Ligero grado de Osteoporosis en manos y pies. Rx de pulmones: Sin evidencia de alteraciones pleuropulmonares.

CURSO HOSPITALARIO: Se inició tratamiento antisifilítico con penicilina. Durante la primera semana se presentó dolor en ojo izquierdo, el edema facial aumentaba, había dolor nocturno y aparecían ampollas purulentas en varias partes del cuerpo. La temperatura subía hasta 39.C. Durante la segunda semana hubo hemorragia severa en el área ulcerada que

sólo logró controlarse mediante taponamiento. Había dificultad para ingerir alimentos. Los leucocitos eran 6.700 por mm^3 y las plaquetas 236.000 mm^3 . En la última semana de agosto se observó fistula en el velo del paladar. No había anorexia. Se practicaron biopsias en los bordes de la úlcera informándose infiltrado inflamatorio polimorfo. No se observaron lesiones vasculares. En la orina había hematíes (+), cilindros granulados (+) y 58 mgrs. de albúmina. I.I.: 4.6 unidades. Hanger (+++); N.P.N. 23.5 mgrs. Creatinina: 1.85 mgrs. Proteínas totales: 6.7 gms. Hemocultivo negativo. Micocultivo: Negativo. Píocultivo: Positivo por *Staphylococcus aureus*. La fiebre persistía. A mediados de septiembre se inició tratamiento con parametasona, a razón de 18 mgrs. al día. B.S.P. 18.5% retención a los 30 minutos. Fosfatasa alcalina: 17 unidades Bodansky. La biopsia hepática reveló comienzo de metamorfosis adiposa del hígado. Rx de pulmones reveló condensación de hilio pulmonar derecho. No había evidencia de patología en esófago, estómago ni duodeno. Eliminación de P.S.P. a las 2 horas: 40%. Apareció anorexia y marcado decaimiento general. La fiebre persistía. Con el tratamiento corticoide bajó completamente la temperatura y comenzó a sentirse mejor. Apareció una pelotita dolorosa a nivel de la 6ª costilla, línea axilar media. Reapareció el apetito y la úlcera comenzó a cicatrizar, desapareciendo la secreción purulenta de la misma. La condensación parahiliar informada previamente disminuyó. Había 83 mgrs. de albúmina en la orina. Fuera de ocasionales cefaleas y dolor con los movimientos de masticación, era notoria la buena respuesta al tratamiento instituido. A mediados de octubre, cuando ya había completado un mes de tratamiento, tuvo que suspenderse éste por agotamiento de las reservas de la medicina. Se repitieron pruebas de funcionamiento hepático: Bilirrubina directa 7 mgrs. Bilirrubina indirecta 4.5 mgrs. Hanger + + +, I.I. 25 unidades. B.S.P.: 37.5% retención a los 30 minutos. P, T. 5.6 gms. Fosfatasa alcalina: 19.6 unidades B. El paciente volvió a ponerse mal, apareció dolor tipo cólico en el abdomen, fiebre precedida de escalofríos y evacuaciones diarreicas mezcladas con moco. Se reanudó la terapia con parametasona el 7 de noviembre con 12 mgrs. diarios en vez de 18 mgrs. como en la primera vez. En vista de que el cuadro abdominal no cedía tuvo que suspenderse nuevamente el tratamiento a la semana de haberse iniciado. Los síntomas y signos sugerían una apendicitis aguda. Le apareció un tumorcito en la axila izquierda. Los G.B eran de 4.000 por mm^3 con 76% N. Fue imposible practicar un tránsito gastro-duodenal pues el paciente vomitaba incesantemente la papilla de bario. Rx del 22 de noviembre mostró una condensación redondeada parahiliar derecha y otra igual por fuera de ésta, velo difuso en base pulmonar izquierda. Radiografía *simple de* abdomen el 25 de noviembre no evidenció ninguna anormalidad. Se instaló ileo paralítico, había cierto grado de distensión abdominal y moderada rigidez muscular. El tratamiento en los últimos días fue a base de antiácidos, anticolinérgicos y sintomático contra el dolor. Finalmente el paciente murió en estado de caquexia el 30 de noviembre, casi 4 meses después de su ingreso al Hospital.

RESUMEN DE AUTOPSIA N° 23

Nombre del paciente: Ricardo Galo Peralta. Edad: 14 años. Fecha de autopsia: 30 de noviembre de 1961. Asistentes: Dr. E. Aguilar Paz y Jesús Pineda E.

RESUMEN DEL HISTORIAL CLÍNICO

En marzo de 1961 le apareció un furúnculo en fosa nasal izquierda, con dolor y edema en la región nasogeniana de ese lado. Empezó después a exudar líquido seropurulento por la fosa nasal izquierda. Ingresó al Hospital de La Lima donde estuvo interno durante cuatro meses. La tumoración fue creciendo, se instaló fiebre, fetidez y secreción seropurulenta. Luego comenzó a ulcerarse y a finales del mes de mayo ya había perdido casi toda la mitad izquierda de la cara. Un estudio histopatológico practicado en Panamá fue reportado como compatible con Leishmaniasis. Fue enviado luego al Hospital "San Felipe" donde ingresó en agosto de 1961. Se practicaron dos biopsias: Una de ellas (B-1552), de borde de la úlcera fue reportado como proceso granulomatoso inespecífico. La otra (B-S647), obtenida por punción biopsia del hígado mostró cambios de metamorfosis adiposa. La impresión clínica fue de granuloma de la línea media (enfermedad de Wegener), se instituyó tratamiento con aldrona y hubo una mejoría aparente. Sin embargo el estado general fue decayendo progresivamente, se instaló íleo-paralítico y el paciente murió en estado de caquexia el 29 de noviembre a las 6:20 p. m. La autopsia se practicó el 30 de noviembre a las 9:45 a. m.

RECONOCIMIENTO EXTERNO DEL CADÁVER

Peso aproximado: 90 libras. Talla aproximada: 140 cms. La rigidez cadavérica ha desaparecido en los miembros superiores y aún persiste en los miembros inferiores. El cráneo es simétrico. Hay una enorme pérdida de tejido en la cara debido a proceso ulcerativo de 5x4 cms. que ha interesado el ala de la nariz dejando al descubierto el maxilar superior. No se observan anomalías en las regiones auriculares y cervicales. El tórax está distendido en su base. El abdomen es globuloso y distendido. No se observan anomalías en miembros superiores e inferiores, genitales externos, regiones lumbar, sacra y coxígea. Existe un estado marcado de desnutrición.

CAVIDADES

PLEURALES: La izquierda contiene 500 cc de líquido seroso y la derecha 300 cc. aproximadamente. No hay adherencias.

PERICARDIO A: Contiene aproximadamente 30 cc de líquido seroso amarillento. No hay anomalías de las hojas pericárdicas.

PERITONEAL: Contiene aproximadamente dos litros de líquido seroso amarillento. Las superficies peritoneales son lisas, brillantes, sin gránulos.

ENCEFÁLICA: Sin anomalías.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE ÓRGANOS Y LESIONES ENCONTRADAS

Corazón: 135 gms. No se observan anomalías en pericardio, miocardio ni endocardio. Las medidas de las válvulas son: **VT:** 8 cm, **VP:** 4.5 cms. **VM:** 6.5 cms. **VA:** 5 cms.

Pulmones: El derecho pesa 370 gms. y el izquierdo 270 gms. Las superficies pleurales son lisas, notándose las bases ligeramente promin-

tes debido a nódulos parenquimatosos que hacen proyección en la pleura. Estos nódulos miden hasta 3 cms. La superficie de corte en ambos pulmones muestra ligera consolidación del parénquima y la presencia de múltiples áreas nodulares, algunas de ellas confluentes, irregulares que miden hasta 6 cms. Algunas de ellas se extienden hasta la pleura. El tejido de estos nódulos es bastante rosado, contrastando con el del resto del parénquima el cual es de color amarillento. La expresión de este parénquima produce líquido espumoso.

Hígado: 1.790 gms. La superficie externa es lisa, notándose la presencia de escasos nódulos blanquecinos, umbilicados, que miden hasta 0.7 cms. La superficie de corte muestra un tinte amarillento marcado por todos lados. Ocasionalmente dentro de este parénquima se observan áreas nodulares semejantes a las descritas en la superficie externa.

Bazo: 175 gms. La superficie externa es lisa. La consistencia es algo sólida. Se observan escasas proyecciones nodulares, de tinte rojizo, que miden hasta 1 cm. La superficie de corte muestra intensa congestión del parénquima.

...Páncreas: 120 gms. Superficie de corte muestra pequeñas áreas de necrosis algo nodulares en la cabeza.

Riñones: El derecho pesa 140 gms. La cápsula despega con facilidad dejando una superficie lisa. Superficie de corte revela un pequeño nódulo amarillento, subcapsular, de 0.3 cms. El riñón izquierdo está atrofiado, midiendo 7x4x1.5 cms. Tiene aspecto poliquístico. No se observan particularidades en uréter ni en vejiga urinaria.

Suprarrenales: De forma, tamaño y posición normales. Están autolisadas en la porción medular.

Sistema gastrointestinal: Se observan tres ulceraciones superficiales a diferentes niveles de la mucosa gástrica. Se palpan nódulos difusos de induración en la submucosa. En la porción terminal del duodeno, se observa también otra úlcera superficial pequeña. También en yeyuno e ileon se observan escasas úlceras pequeñas.

Glándula tiroides: Sin particularidades.

Sistema Linfático: Solamente se observan ganglios linfáticos amalgamados en el mesenterio, los cuales miden hasta 3 cms. Se observan también escasos ganglios pararrenales un poco grandes (1 cm.)

Sistema nervioso: No se encontraron anomalías en la meninges. La hipófisis pequeña. El cerebro, cerebelo y bulbo raquídeo no **muestran** anomalías y pesan en conjunto 1.180 gms.

NOTA: Se encontró un bazo supernumerario de 1 cm.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Corazón: Cortes de miocardio a diferentes niveles no muestran alteraciones microscópicas.

Pulmones: Las lesiones nodulares descritas muestran zonas de intensa necrosis que interesan todos los elementos del parénquima pulmonar. En la periferia de estos nódulos se observan células mononucleadas, de núcleos

hipercromáticos, muchos de ellos deformes, infiltrado difusamente, sin agruparse para formar estructuras reconocibles. En algunos nódulos se **observan** múltiples agrupaciones de estas células, muchas de ellas también en vías de necrosis. El parénquima pulmonar periférico muestra marcados cambios de pneumonitis, con masas amorfas fibrinoides intra-alveolares. Se observan células macrófagas y células idénticas a las anteriormente descritas, de tipo tumoral. En muchas áreas, el epitelio alveolar muestra marcados cambios **hiperplásicos** con pseudoestratificación, llegando uno de ellos a estar revestidos hasta por cuatro capas de células.

Hígado: Revisión de B. 1647 muestra un hígado donde se inician cambios de metamorfosis adiposa. No se observan en estos cortes células de tipo neoplásico ni lesiones vasculares. En los cortes postmortem la metamorfosis es bastante manifiesta y de un grado bastante elevado. Hay áreas de necrosis del parénquima hepático, en las cuales se observan infiltrados algo nodulares por células mononucleadas, idénticas a las descritas en pulmón. Los núcleos de estas células son algo arriñonadas. Es notoria la presencia de células más pequeñas, de morfología variada, acompañando a las células mencionadas. Algunas células muestran núcleos dobles y muchos de ellos son deformes. Estos cambios son más manifiestos en las áreas nodulares, mencionadas en la descripción macroscópica. En algunas áreas se observa intenso depósito de pigmento biliar en los hepatocitos.

Bazo: El parénquima esplénico está difusamente infiltrado por células neoplásicas mononucleadas idénticas a las descritas en el pulmón e hígado. Aquí son de morfología más regular y los núcleos se muestran más redondeados. Como en los órganos anteriores hay múltiples áreas de necrosis del parénquima. Tampoco se observan lesiones de tipo vascular. Cortes del bazo supernumerario muestran estructura esplénica normal, con formación de múltiples folículos con su arteriola central. Aquí no hay infiltrado de células neoplásicas pero por fuera de su cápsula, en la grasa periesplénica se observa infiltrado difuso por dichas células.

Páncreas: Se observan áreas de necrosis pequeñas en el páncreas y un infiltrado difuso con el mismo tipo de células descritas en los otros órganos. Este infiltrado es más manifiesto en las septas fibroadposas que separan los diferentes lobulillos pancreáticos.

Suprarrenales: N.D.P.

Ganglios linfáticos: (Mesentérico y para-renal) se encuentran totalmente reemplazados por células neoplásicas de idéntica características a las descritas en los otros órganos. Hay extensas áreas de necrosis y las **células** tumorales invaden la grasa periférica.

Riñones: Los nódulos descritos muestran extensa área de necrosis. En la periferia de estas áreas se observan infiltrados difusos de células neoplásicas de idénticas características a las descritas en los otros órganos.

Intestino Delgado: Corte de las úlceras mencionadas muestran en las bases de las mismas infiltrados con células neoplásicas de iguales características a las mencionadas en los otros órganos.

Sistema nervioso central: No se observan lesiones en cortes de cerebro y cerebelo. Tampoco se observan lesiones en los espacios meníngeos. Cortes de hipófisis tampoco muestran alteraciones. Aparentemente hay un incremento de las células basofílicas.

Piel: Región nasal. Se revisan los cortes (B-1552). Además de] infiltrado inflamatorio y necrosis se observa un infiltrado con células neoplásicas que presentan las mismas características del tumor descrito en si curso de la autopsia. Este infiltrado invade por todos lados incluyendo músculo. Las células aquí son más de carácter mononuclear. EJ núcleo es bastante redondo, el protoplasma es escaso acidofílico, con membrana celular bien aparente. Hay extensas áreas con necrosis.

DIAGNÓSTICOS FINALES

INMEDIATOS: LEUCEMIA tipo inclasificado (Mielomonocitario) generalizada.

INVASIÓN A: Pie] región nasal, pulmones, hígado, páncreas, bazo, riñones y ganglios linfáticos, mesentéricos y para-renales, estómago e intestino delgado.

MIELOBLASTOMA REGIÓN NASAL (Leucosarcomatosis).

CONTRIBUTORIOS: Pneumonitis bilateral, metamorfosis adiposa del hígado.

INCIDENTALES: Bazo supernumerario.

HISTÓRICOS: síndrome de Wegener.

OTROS: Corticoterapia.

COMENTARIO: GRANULOMATOSIS PATERGÍCA O CÁNCER?

En consideración a los hallazgos histopatológicos de autopsia del caso 5 de este trabajo, el cual clínicamente presentó un cuadro de Síndrome de Wegener, así como lesiones "macroscópicas" similares y que por otra parte hubo una respuesta favorable al tratamiento con corticoesteroides que llegaron a cicatrizar su lesión facial, conviene revisar la literatura universal sobre este aspecto.

Bonne y Lodder (32) describieron un caso de granuloma letal de línea media facial, en cuya autopsia encontraron lesiones en pulmones, corazón, hígado, bazo, riñones, suprarrenales, pia madre, hipófisis, ganglios linfáticos mesentéricos, estómago e intestino delgado. El aspecto microscópico consistía esencialmente en una infiltración de células redondas con núcleos irregulares, con gran variedad en las formas y en la intensidad de coloración con mitosis numerosas y ocasionalmente necrosis. Los autores enfatizaron la similitud de las sesiones de ese granuloma letal con las observadas en la linfogranulomatosis maligna y en la micosis fungoide.

Greifenstein (32) informó sobre un caso que por mucho tiempo se consideró micosis fungoide, el cual simuló un granuloma letal de línea media facial y que en la autopsia presentó lesiones muy similares a las observadas en esta última afección.

Hall (32) describe un caso cuya piel del tórax mostró edema y vesiculación superficial con numerosos y grandes agregados de células de diversos tamaños, muchas de las cuales presentaban mitosis. Igualmente presentaban estas células varios nódulos encontrados en los riñones y pul-

mones, cuyo tipo primitivo y mitosis indicaban considerable actividad. Estas células de tamaño y forma variable recordaban algunas que se originaron en la médula ósea similares a las del mieloma múltiple o a la linfogranulomatosis maligna (Hodgkin). Sin embargo en cada nódulo se observaba una definitiva tendencia a la necrosis.

En el caso 2 de Bergqvist y Kock, se describen lesiones en la piel, pulmones, ganglios linfáticos abdominales y músculos, las cuales al examen microscópico mostraban principalmente elementos celulares estrellados, que recordaban las células reticulares, con núcleos moderadamente ricos en cromatina y en algunas partes con nucléolos grandes. Todas las células mostraban un moderado polimorfismo y regular número de mitosis. Estos hechos sugerían cierto parecido al sarcoma de células reticulares, pero el tejido presentaba necrosis focal y abundantes leucocitos.

Spear y Walker (32) describen meticulosamente un caso observado en el John Hopkins Hospital, con un granuloma letal de la línea media facial que se extendía por la nariz, rinofaringe, senos esfenoidales, epiglottis, laringe, traquea, pulmones, ganglios linfáticos ilíacos y piel. En este caso, ciertas áreas en los ganglios linfáticos ilíacos presentaban gran número de células conteniendo núcleos grandes y multilobulados, que semejaban a la enfermedad de Hodgkin o a la micosis fungoide. A la vez, áreas en la nariz, el seno esfenoidal derecho, la laringe y la piel presentaban necrosis de pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas, que simulaban una enfermedad vascular primaria.

Es muy significativo que la proliferación maligna de células plasmáticas en la mielomatosis múltiples tiene algunas de las cualidades de las enfermedades por autoinmunidad (8). En la mielomatosis múltiple parece haber una clona de células que se multiplican sin restricciones y liberan sin consideración de las necesidades del organismo grandes cantidades de una globulina de características moleculares uniformes. En una enfermedad por autoinmunidad típica, como el lupus eritematoso diseminado parece haber varios linajes de células que producen anticuerpos contra distintos constituyentes celulares, sin obedecer a los mecanismos homeostáticos; esta falta de obediencia es casi con seguridad de origen genético.

RESUMEN

Se expone una revisión general de la literatura universal sobre esta afección. El autor agrega a la casuística mundial cuatro casos observados en el Hospital General de Tegucigalpa, en Centroamérica. Presenta un quinto caso, con estudio necrótico, el cual permite establecer algunas consideraciones sobre el diagnóstico diferencial de esta enfermedad.

SUMMARY

This paper deals with a literature review of Wegener's Syndrome, adding 4 cases studied in Honduras, Central America. A fifth case with necropsic data allows to establish some speculations about the differential diagnoses of this entity.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—ALAJMO, E. y FUSI, G.; Il granuloma gangraenescens. Parte seconda. *Boil. Mal. Orecchio.* 73: 262, 1965.
- 2.—ALEXANDER, F. W.: Lethal granuloma of the nose and face *Ann Otol. Rhin & Laryng.* 63: 171, 1954.
- 3.—ASH, J. E. y RAUM, M.: AFIP An atlas of Otolaryngic. Pathology p. 180, 1949.
- 4.—BIGNAMI, A. y FICARI, A.: Sulla Granulomatosi de Wegener. *Arch. Ital. Anat. Istol. Pat.* 30: 75, 1956.
- 5.—NIERBERDING, P. H., SCHIFF, M. y HAMELING, J. G.: **Periar-**teritis nodosa. *A.M.A. Arch. Otolaryng.* 77: 512, 1963.
- 6.—BLATT, I. M. y LAWRENCE, M.: Otologic Manifestations of fatal **granulomatosis** of the Respiratory Tract. *A.M.A. Arch Otolaryng.* 73: 639, 1961.
- 7.—BRECKENRIDGE, R. L., WAGERS, A. J. y BATZELL, W. H., Lethal granuloma of the Midline Facial Tissues: Granuloma **gangra-**enescens. *Ann. Otol. Rhin & Laryng.* 63: 278, 1954.
- 8.—BURNET, Sir Me. Walter and Eliza: Autoinmunidad. *Not. Terap.* 6: 181, 1962.
- 9.—CUTLEP, W. M. y BLATT, I. M.: "The ocular manifestations of letal Midline granuloma (Wegener's Granulomatosis) *A.M. J. Ophth.* 42: 21, 1956.
- 10.—CHATILLON, J., RUTISHAUSER, E. y MORAD, J. CL: L Angéite de Wegener. *Rev. Fanc. Estud. Clinet Biol.* 1: 418, 1956.
- 11.—DURHAM, R. H.: *Encyclopedia of Medical Syndromes.* Paul B. Hoeber, Inc. 1960.
- 12.—EDGERTON, M. T. y DESPREZ, J. D.: Lethal Midline Granuloma of the face. *Brit. J. Plast. Surg.* 9: 200, 1956.
- 13.—ELLIS, M.: Malignant Granuloma of the Nose. *Brit. Med. J.* 1: 1251, 1955.
- 14.—GEIST, R. M. y MULLEN, W. H.: Roentgenologic aspect of Lethal Granulomatous Ulceration of the Midline Facial Tissues. *Am. J. Roentgenol.* 70: 566, 1953.
- 15.—GLASS, E. J. G.: Malignant Granuloma. *J. Laryng. & Otol.* 69: 315, 1955.
- 16.—GODMAN, G. C. y CHURG J.: Wegener's Granulomatosis. Pathology and Review of the Literature. *A.M.A. Arch. Path.* 58: 533, 1954.
- 17.—GOGL, Von H.: Ungewöhnliche Befunde beim Granuloma gangraenescens. *Pract. Oto-Rhinolaryng.* 13: 177, 1951.
- 18.—HAGENS, E. W.; PARRY, N. y MARKSON, D.: Corticotropin (ACTH) in Lethal Granuloma of the Nose and Face. *A.M.A. Arch. Otolaryng.* 57: 516, 1953.
- 19.—HOWELLS, G. H.; Malignant Granuloma. *J. Laryng & Otol.* 69: 309, 1955.

- 20.—KINNEY, B. R. ; HEPPER, N.G.C. y HARRISON Jr., E. G.: Wegener's Granulomatosis. *A.M.A. Arch. inter. Med.* 108: 269, 1961.
- 21.—LAÑE, H. C. y DODD, K. : Diopathic Lethal Granuloma of the Nose and Face. *Pediatric.* 16: 461, 1955.
- 22.—LEGAT, P. O. y WALTON, E. W. : Wegener's Granulomatosis. *Thorax*, **11**: 94, 1956.
- 23.—MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CASE RECORDS N<? 23 The New England J. Med. 265: Dic. 1961.
- 24.—McCART, H. : Malignant Granuloma of the Nose. *Canad M.A.J.* 63: 357, 1950.
- 25.—MILNER, P. F.: Nasal Granuloma and Periarthritis Nodosa. *Brit. M. J.* 2: 1597, 1955.
- 26.—PATERSON, W.: Malignant Granuloma of the Nose. *Acta Oto-Laryng.* 46: 43, 1956.
- 27.—PIQUET, J. y TUPÍN, M.: Le Granulome Malin de la Face et du Pharynx. *Ann. Otoi-Laringol.* 68: 451, 1951.
- 28.—PORTMANN, M.; GARLES J. y CHAUVAC, E.: A propos d'un cas de Granulome Extensif de la Face. *Rev. Laryng.* 76: 601, 1955.
- 29.—RINGERTZ, N.: En Egeneratad Form av. Periarthritis Nodosa (Wegener's Granulomatos). *Nord. Med.* 36: 2252, 1947.
- 30.—RIX, E.: Generalisierere Endarteritis (mit besonderer Bevorzugung der pialen urie **intracerebralen** Gefasse und ausgedehnten Nekrosen and Nase, Mundhohle, Rachen un Kehlkopf). *Franwfurt, Ztschr. Path.* 54: 532, 1940.
- 31.—ROGER, J. V. y ROBERTO, A. E.: Circumscribed Pulmonary Lesions in Periarthritis Nodosa and Wegener's Granulomatosis. *Am. J. Roentgenol.* 76: 88, 1956.
- 32.—SPEAR, G. S. y WALKER, Jr. W. G. : Lethal Midline Granuloma (Granuloma Gangraenescens) *Boll. Johns Hopkins Hosp.* 99: 313, 1956.
- 33.—WEGENER, F.: Uber eine eigenartigerhinogene granulomatose mit besonderer Beteiligung des arteriensystems un der Nieren. *Beitr. Path. Anat.* **102**: 36, 1939.
- 34.—WILLIAMS, H. L. y HOCFILZER, J. J. : Effect of cortisone on Idiopathic Granuloma of the Midline Tissues of the face. *Ann. Otol. Rhinol & Laryngol.* 59: 518, 1950.
- 35.—ZEEK, P. M.: Periarthritis Nodosa and other forms of necrotizing angeitis. *New England J. M.* 248: 764, 1953.