

NEUTROPENIA Y LESION ULCERONECROTICA EN LA BOCA

Dres. G. Pereira, M. T. G. de Dávila (editores)

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta un paciente varón de once años de edad, proveniente de Bolivia, que ingresó por lesión úlcero-necrótica y fétida que comprometía labios, mejillas y paladar, con infiltración violácea en su periferia. Como único antecedente patológico, el niño presentó dos años antes una lesión similar con cultivos positivos para *Coccidiomycosis* y que curó con ketoconazol.

Al examen físico: Peso 22,300 kilogramos (percentilo <3); talla 119 cm (percentilo <3); frecuencia cardíaca 110 por minuto; frecuencia respiratoria 20 por minuto; temperatura 36,5 °C; en buen estado general; lesiones cicatrizales de diferentes formas y tamaños en tronco y miembros; lesión úlcero-necrótica en labio inferior, con pérdida de sustancia en comisura derecha, maloliente, rodeada de una zona tumefacta, eritematosa y dolorosa que afectaba mentón y mejilla derecha; lesiones eritematosas en pabellones auriculares y punta de la nariz; adenomegalias submaxilares bilaterales; dentadura en mal estado con pérdida de piezas. Además se observaban lesiones cicatrizales, algunas de ellas retráctiles, en otras áreas del cuerpo: tórax, muslos, rodillas.

Se realizaron los siguientes estudios complementarios: Hemoglobina 11,9 g/dl; hematocrito 35 %; leucocitos 4400 por mm³ (S 40 %, L 58 %, M 2 %); plaquetas 438.000 por mm³; Quick 75 %; KPTT 41 seg. ; Eritrosedimentación (ESD) 90 mm/1ra hora; albuminemia 2,9 g/dl; gammaglobulinemia 2,5 g/dl. Se tomaron hemocultivos y se medicó con ceftriaxone y metronidazol.

Durante el segundo día de internación, se tomó biopsia de la lesión del labio para examen histológico y cultivo; se envió serología para *Coccidiomycosis* y *Paracoccidiomycosis*. El cultivo de la primera y los resultados de las serologías fueron negativos.

Al décimo día se observó en la lesión tejido de granulación en el fondo y ausencia de secreciones. Se rotó a ampicilina-sulbactam por vía oral.

Al decimocuarto día comenzó con fiebre, se observó una tumoración roja, dura y caliente en el mentón, y se hizo un hemograma: Hemoglobina 10,4 g/dl; hematocrito 33 %; VCM 70 fentolitros (fl.) ; leucocitos 4400 por mm³ (S 18 %, L 40 %, M 42 %); plaquetas 112.000 por mm³; y ESD 125 mm/1ra hora. Se indicó tratamiento con ceftazidime y amikacina.

Al decimosexto día con un recuento de 1700 leucocitos con 72 % de linfocitos, se realizó un estudio de poblaciones linfocitarias que fueron normales: CD3 86 %; CD4 38 %; CD8 47 %; CD 16 +533 %; CD 19 10 %; y CD 3 Dr 25 %. Se hizo dosaje de inmunoglobulinas: Ig G 1878 mg/dl; Ig A 447 mg/dl; e Ig M aumentada. Las determinaciones de FAN y ANCA fueron negativas y los dosajes de C3 y C4 estuvieron dentro de límites normales.

Al decimoséptimo día, se hizo biopsia de la lesión. La inmunomarcación del tejido biopsiado fue negativa para linfoma y el cultivo desarrolló *Pseudomona*. La punción de la médula ósea mostró hipoplasia medular, con 40 % de adipocitos, inversión de la arquitectura topográfica medular, áreas con mielofibrosis grado III, aumento parcelar de la trama reticulínica, cambios displásicos en los megacariocitos, y localización anómala de los precursores inmaduros de la serie blanca (signo de mielodisplasia).

Al día 27, con buena evolución de la lesión, se realizó un centellograma óseo del maxilar inferior, que fue normal. El examen histológico de la biopsia se informó como vasculitis linfocítica en la dermis superficial con infiltrado linfoplasmocitario; y en la hipodermis había una arteritis de las arterias musculares que tomaba toda la pared con miocitolisis y polimorfonucleares con leucocitoclasia en algunos de ellos. No hubo evidencias de granulomas ni patología tumoral maligna. (Figura 1).

Al día 33 persistió con neutropenia absoluta (0 fagos) con hematocrito 32 %, hemoglobina 10 gr./dl, VCM 70 fl. y plaquetas 204.000 por mm³. Se realizó punción de médula ósea: hiper celularidad franca con persistencia de los cambios displásicos, una gran disminución de la serie blanca con aumento de la serie roja. Se inició tratamiento con hierro 3 mg/kg./día y ácido fólico 2 mg/día por vía oral.

Al día 50, en buen estado general, inició tratamiento con factor estimulante de colonias, aumentando progresivamente la dosis hasta 600 ugr/día por falta de respuesta.

Al día 59 aparecieron lesiones eritemato-nodulares dolorosas en cara y en miembros inferiores. Se practica biopsia de estas lesiones, la cual mostró vasculitis linfocítica con hipodermis leve.

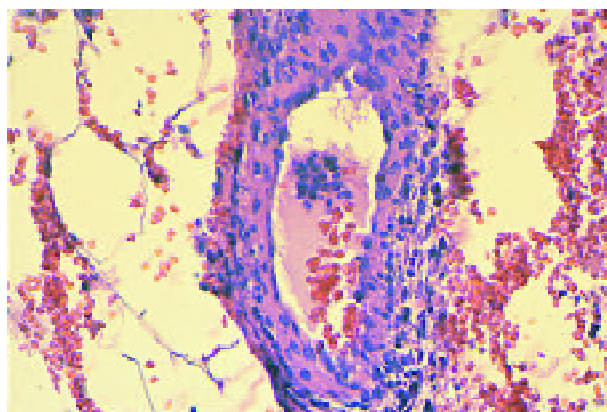


Figura 1: Biopsia cutánea. Arteritis en arteria muscular hipodérmica.

Al día 63 el paciente se recuperó de la neutropenia (1100 fagos), persistió con hipergammaglobulinemia (2,3 g/dl) y se recibieron resultados de prueba de Coombs directa levemente positiva (no patognomónica de anemia hemolítica autoinmune); ANCAc ++++ (patrón citoplasmático); NBT basal y estimulado normales; punción de médula ósea con celularidad conservada. Se suspendió el factor estimulante de colonias (Neupogen NR) e inició tratamiento con prednisona 2 mg/kg./día V.O. Se da de alta con signos progresivos de toxicidad por corticoesteroides.

Al cuarto mes presentó un nuevo cuadro de neutropenia febril (0 fagos) con foco gastrointestinal y coprocultivo con flora habitual. Hemoglobina 8,7 g/dl, VCM 73 fl. y Eritrosedimentación 160 mm/1ra hora. La biopsia de médula ósea tomada se informó como hipoplasia con cambios displásicos y mielofibrosis moderada (Figuras 2 y 3). La determinación de anticuerpos antineutrófilos fue negativa; las serologías para toxoplasmosis y Chagas fueron negativas; y las serologías para Citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) positivas. Fue dado de alta de internación.

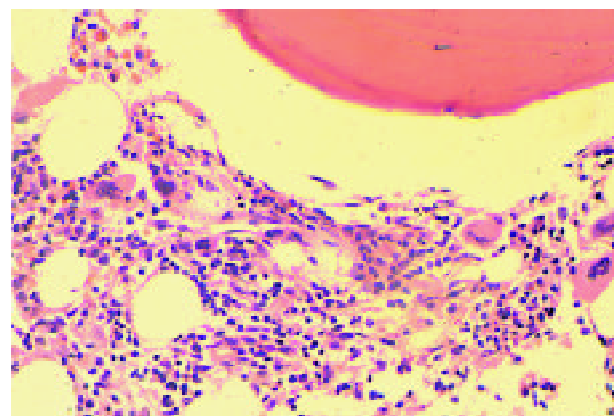


Figura 2: Biopsia de médula ósea con cambios displásicos. Distorsión topográfica con megacariocito y un foco eritroide paratrabecular y un micromegacariocito.

Durante el seguimiento ambulatorio presentó un episodio de artritis de codo durante tres días que resolvió espontáneamente. Los neutrófilos aumentaron a 660 por mm^3 .

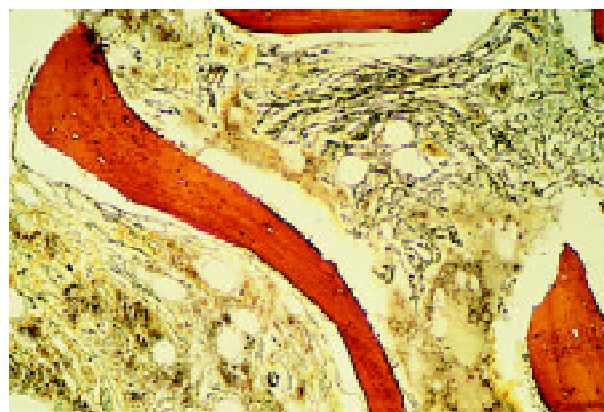


Figura 3: Misma biopsia. Incremento difuso moderado de la trama reticulínica.

Al 5° mes abandonó la medicación durante una semana y reaparecieron lesiones eritemato-nodulares en mejillas. Se internó durante 13 días, permaneció afebril, se observó una fisura anal y se le realizaron los siguientes exámenes complementarios: Persistencia de neutropenia, ESD 100 mm/1ra hora, aumento de alfa y gammaglobulinas, CIC 56 %, C3 150, C4 23 y ANCAc ++++. Fue dado de alta con prednisona.

Entre el sexto y el décimo mes presentó lesiones en mejillas y miembros inferiores, y un exantema macular evanescente. Se empezó a notar un aspecto cushing. Se realizaron estudios de CIC 34 %, C3 mayor de 150, C4 16, ANCAc ++++, y anticuerpos antineutrófilos + por primera vez. Persistió neutropénico durante el sexto mes, los neutrófilos subieron a 1155 por mm^3 al séptimo, 1190 por mm^3 al octavo, 2400 por mm^3 al noveno mes y disminuyeron a 22 por mm^3 al décimo mes.

Al año comenzó con ciclosporina. Se suspendió al quinto día por descenso de fagos (100 por mm^3). Se reinició tratamiento con prednisona, observando mejoría de las lesiones cutáneas, descenso de la ESD (30 mm/1ra hora) y de las gammaglobulinas, y negativización de ANCA.

Durante el segundo año de seguimiento el paciente tuvo varias prolongadas internaciones, generalmente por intercurridas infecciosas, con breves periodos de alta. La ausencia de una familia continente fue una constante durante todo este tiempo, obligando a una permanente intervención de las asistentes sociales.

Al 13° mes presentó una celulitis orbitaria preseptal y aparición de lesiones violáceas de contornos irregulares en la garganta de pie derecho. Se tomó biopsia de esa zona que mostró: microangiopatía trombótica sin vasculitis ni inflamación. Continuó el tratamiento con corticoides. (Figura 4) Tuvo proctorragia y, diez días después, presentó fiebre y dolor en hipogastrio y fosa ilíaca con deposiciones desligadas. La ecografía abdominal mostró dilatación de asas con contenido líquido. Inició tratamiento con ceftriaxone, amikacina y metronidazol; luego se rotó a eritromicina al desarrollar *Campilobacter* en el coprocultivo.

Al 14° mes normalizó las deposiciones. Persistió ligero dolor a la palpación profunda en fosa ilíaca izquierda. La punción de médula ósea mostró conservación de la celularidad con hipoplasia severa de la serie mieloide. Comenzó nuevamente tratamiento con factor estimulante

te de colonias. Diez días después, cambios displásicos con mielofibrosis fue el informe de la nueva punción biopsia de médula ósea. Un nuevo episodio de neutropenia febril sin foco fue tratado con imipenem.

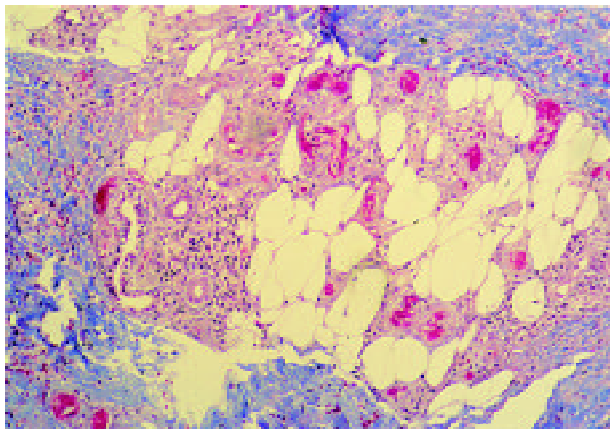


Figura 4: Biopsia cutánea. Microangiopatía trombótica en pequeños vasos.

Al decimoquinto mes disminuyó la velocidad de crecimiento, perdió tres kilos de peso y se halló absceso perianal. Se implementó apoyo nutricional por gastroclisis y se tomó biopsia de la mucosa nasal por perforación del tabique. Durante el procedimiento hizo una fibrilación ventricular, que revirtió con lidocaína.

El factor estimulante de colonias se suspendió por no haber ascenso de los neutrófilos; se intentó un nuevo ciclo de ciclosporina pero debió interrumpirse por ascenso de la creatinemia.

Al decimoctavo mes tuvo un episodio de neutropenia febril con dolor abdominal sin alteraciones ecográficas. Se trató empíricamente con anfotericina B ante la persistencia de la fiebre.

Al vigésimo mes cursó un síndrome febril prolongado. Desarrolló *Estafilococo aureus* en los hemocultivos, recibiendo vancomicina durante tres días y luego ciprofloxacina más fluconazol. Se transfundió ante un descenso brusco del hematocrito (18 %) y prueba directa de Coombs positiva. Las poblaciones linfocitarias: CD4 440/mm³ y CD8 678/mm³. Dolor al defecar y eritema anal obligaron a tratarle con ceftazidime, amikacina y metronidazol durante 10 días.

Al vigésimo primer mes, un absceso dentario fue tratado con antibióticos y luego dado de alta.

Al vigésimo segundo mes, ingresó en grave estado general, en shock séptico a punto de partida enteral. Tenía dolor abdominal, eritema y flictenas perianales y una fisura anal en hora 7. Hemoglobina 9,9 g/dl, VCM 90 fl., leucocitos 1000 por mm³ (L 80 %, M 20 %) y plaquetas 79.000 por mm³. Ecográficamente, el parénquima hepático y el bazo eran homogéneos, la vesícula biliar tenía sus paredes engrosadas con barro biliar en su interior, el colon tenía sus paredes engrosadas desde el ciego hasta el colon descendente. Ingresó a asistencia respiratoria mecánica. A pesar de un agresivo soporte hemodinámico con coloides e inotrópicos, el paciente rápidamente desmejoró hasta presentar un paro cardiopulmonar.

DISCUSIÓN CLÍNICA

*Dr. Guillermo Chantada**

Resumiendo, se trata de un niño de 11 años de edad que al ingreso presentaba una enfermedad caracterizada por lesiones úlcero-necróticas en el labio inferior y evidencias de compromiso sistémico: elevación de la eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia. Durante sus dos años de evolución en el hospital persistieron las lesiones dermatológicas, agregándose manifestaciones otorrinolaringológicas, la aparición de una neutropenia severa y fenómenos autoinmunes confirmados por los exámenes de laboratorio. Fue tratado con factores estimulantes de colonias, con pobre respuesta; y recibió tratamiento inmunosupresor con corticoides y ciclosporina, con respuesta parcial. Presentó complicaciones infecciosas asociadas a su neutropenia severa, con foco frecuente intestinal, deteriorándose paulatinamente. Una sepsis a punto de partida enteral fue el evento final. Falleció por una arritmia ventricular.

Asumiré la **neutropenia** como el signo cardinal para comenzar con la discusión de la enfermedad de este paciente. Existen dos grandes grupos etiológicos de neutropenia: uno, de origen intrínseco a la serie mieloide, y el otro, de origen extrínseco, ajeno a las células hematopoyéticas (Tabla 1).

Dentro del primer grupo, la primera entidad en que se puede pensar es la Agranulocitosis Infantil Congénita o Enfermedad de Kostmann. Esta rara enfermedad tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por una neutropenia profunda y persistente durante los primeros meses de vida e infecciones bacterianas frecuentes, que causan la muerte hacia el tercer año de vida. La morfología de la médula ósea sugiere una interrupción de la maduración de los precursores de los neutrófilos en la etapa de promielocito. Sin embargo, este diagnóstico parece poco probable para nuestro paciente porque suele debutar durante los primeros meses de la vida y carece de remisiones espontáneas. El niño no tuvo complicaciones infecciosas supurativas durante su primera infancia, y tampoco desarrolló tumores, hecho habitual en esa entidad pre-neoplásica. La falta de respuesta a los factores estimulantes de colonias granulocíticos (FEC-G) es otro dato en contra de este diagnóstico porque la enfermedad de Kostmann responde generalmente a ellos.

También en la categoría de las causas intrínsecas, la Neutropenia Cíclica ó Hematopoyesis Cíclica queda descartada. Esta rara enfermedad sanguínea se caracteriza por fluctuaciones cíclicas regulares en el número de neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, reticulocitos y plaquetas en san-

* Médico Asistente del Servicio de Hemato-Oncología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

TABLA N° 1: CLASIFICACIÓN DE NEUTROPENIAS

<p>1) Neutropenia causada por defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores.</p> <ul style="list-style-type: none">- Disgenesia reticular.- Neutropenia asociada con linfocitos T y B anormales.- Neutropenia Cíclica ó Hematopoyesis Cíclica.- Agranulocitosis Infantil Congénita ó Neutropenia Congénita Severa (Síndrome de Kostmann).- Mielokathexis.- Síndrome de Shwachman-Diamond.- Condrodisplasia Metafisaria ó Hipoplasia de Cartílago y Pelo.- Miopatía Cardioesquelética (Síndrome de Barth).- Disqueratosis congénita.- Onicotricodisplasia y Neutropenia.- Neutropenia Crónica Idiopática. <p>2) Neutropenia causada por factores extrínsecos a la médula ósea.</p> <ul style="list-style-type: none">- Neutropenia Transitoria <p><i>Viral</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Hepatitis A y B..• Virus Sincitial Respiratorio.• Influenza A y B.• Sarampión.• Rubéola.• Varicela. <p><i>Nutricional</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Déficit de vitamina B12 (Granulopoyesis inefectiva).• Déficit de ácido fólico (Granulopoyesis inefectiva).• Déficit de Cobre. <p><i>Bacteriana</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Estafilococo dorado.• Salmonella typhi.• Shigella sonnei.• Mycobacterium tuberculosis. <p><i>Inducida por fármacos</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Fenotiazinas.• Penicilinas Semisintéticas.• Antiinflamatorios no Esteroides.• Derivados de la Aminopirina.• Fármacos Antitiroideos. <p><i>Neonatal con Hipertensión Materna.</i></p> <p><i>Neonatal con Sepsis.</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Neutropenia asociada a Disturbios Metabólicos <p><i>Hiperglicinemia.</i></p> <p><i>Acidemia Isovalérica.</i></p> <p><i>Acidemia Propiónica.</i></p> <p><i>Acidemia Metilmalónica.</i></p> <p><i>Glucogenosis tipo IV B.</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Reemplazo medular: Leucemia, linfoma, infecciones granulomatosas, enfermedad de Gaucher, osteopetrosis, irradiación.- Neutropenia Neonatal Isoinmune.- Neutropenia Autoinmunitaria Materna Neonatal.- Neutropenia Autoinmunitaria de la Infancia ó Neutropenia Autoinmune.- Secuestro reticuloendotelial ó Hiperesplenismo: Síndrome de Hipertensión Portal.
--

gre, generalmente en ciclos de 18 a 21 días. Se suele presentar con fiebre recurrente, dolores difusos, úlceras mucosas, infecciones periodontales

graves, infecciones cutáneas y, en raras ocasiones, infecciones potencialmente mortales durante el nadir de la neutropenia. Suele responder al FEC-G, si bien persiste el patrón de hematopoyesis cíclica. El recuento de glóbulos blancos del paciente en discusión no mostró ninguna modificación cíclica a través de la evolución.

Tampoco hay evidencias clínicas que permitan sostener que el paciente pudiera tener el Síndrome de Shwachman-Diamond, la Disqueratosis Congénita, el Síndrome de Chédiak-Higashi o la Enfermedad de Fanconi incluidos todos ellos dentro de las causas intrínsecas de neutropenia.

También en este primer grupo se deben considerar los síndromes asociados a insuficiencia medular. El paciente no reúne criterios hematológicos en sangre periférica, ni en el aspirado ni en la biopsia de médula ósea para una Aplasia Medular Severa. En esta entidad la anemia suele ser macrocítica. En nuestro paciente la anemia fue siempre microcítica e hipocrómica y durante la evolución, las determinaciones realizadas de ferremia, transferrina y saturación de transferrina en el paciente mostraron un patrón de anemia ferropénica ó de anemia de los trastornos crónicos. En algún momento, una prueba de Coombs positiva señaló hemólisis autoinmune, que contribuyó a la anemia que padeció el niño. Sin embargo, la anemia en el paciente nunca fue severa, salvo cuando se asoció a interurrencias infecciosas.

Por último, las enfermedades que pueden correlacionarse con los hallazgos anatomopatológicos del paciente son los Síndromes Mielodisplásicos (SM). Es interesante diferenciar a éstos de los cambios displásicos observados en la médula ósea. Los Síndromes Mielodisplásicos son enfermedades clonales, generalmente preleucémicas, con alteraciones citogenéticas no azarosas en los cromosomas 5, 7 ó 21 generalmente. Todos los estudios citogenéticos de las biopsias de la médula ósea de nuestro paciente fueron normales. Estos síndromes cursan con bicitopenias periféricas con una presencia variable de blastos, que el paciente nunca tuvo. Sin embargo, según la clasificación FAB, existe un subtipo de mielodisplasia con anemia refractaria que no cursa con blastos en sangre periférica. En la médula ósea se pueden hallar sideroblastos en anillo, no observados en el paciente. Por todo lo expuesto, en mi opinión el niño no puede ser incluido dentro de los Síndromes Mielodisplásicos Primarios. Yo creo que los cambios displásicos señalados en este paciente tienen un origen extramedular.

Pasando al segundo grupo de causas, las de origen extrínseco, las infecciones son la causa más frecuente de neutropenia en pediatría. La causa más habitual de neutropenia transitoria en la infancia es la infección viral, pero generalmente la disminución de los neutrófilos es leve y transitoria. Los

virus de la hepatitis A y B, el virus sincitial respiratorio, los de la gripe A y B, el del sarampión, el de la rubéola y el de la varicela, son los reportados con más frecuencia.

Los lactantes y niños con infección por el VIH pueden presentar neutropenia, bien como resultado directo de la infección o bien como consecuencia del tratamiento antiretroviral. Las serologías para estos agentes etiológicos han sido negativas en nuestro paciente.

La neutropenia suele corresponderse con el período de viremia aguda y puede estar en relación con la redistribución de los neutrófilos inducida por el virus desde la circulación hacia la reserva marginal, con el secuestro en el bazo u otros órganos reticuloendoteliales o con un mayor consumo en los tejidos extravasculares dañados por el virus.

Dentro de los agentes infecciosos que pueden causar neutropenia severa está la tuberculosis, siendo su mecanismo la infiltración medular. El paciente nunca desarrolló el bacilo de Koch en los cultivos de ninguna de las múltiples muestras enviadas.

Las infecciones micóticas se descartaron por la negatividad en los cultivos y en las serologías remitidas.

El paciente vivió en un área endémica de leishmaniasis, siendo la forma clínica mucocutánea o espundia la prevalente. La leishmaniasis visceral o kala-azar es la asociada a neutropenia por hiperesplenismo, no siendo reportada habitualmente en el área de residencia del niño. También ha quedado descartada por los estudios microbiológicos de la lesión oral y de los aspirados de médula ósea, segundo procedimiento más útil para recuperar las leishmanias (54-86 % positivos).

Las lesiones orales del paciente podrían corresponder a una rara enfermedad conocida como Noma. Se presume su etiología infecciosa, aunque hasta el momento no pudo ser identificada. En la escasa bibliografía sobre esta entidad, no se reportó neutropenia severa y persistente asociada.

La lepra es una enfermedad infecciosa que he considerado como probable, especialmente por la localización de las lesiones faciales y por la asociación con vasculitis (fenómeno de Luzio), más frecuentemente descrita en los países latinoamericanos. Nuestro paciente nunca presentó engrosamiento nodular de los nervios periféricos ni polineuropatía ni evidencias anatomopatológicas de polineuritis. La lepra se asocia a amiloidosis durante su evolución, pudiendo explicar las gastroenteritis y las manifestaciones cardiológicas del niño. La tinción de Ziehl-Neelsen buscando el bacilo de Hansen no fue positiva en ninguna de las biopsias estudiadas.

La neutropenia por fármacos es poco probable también. Las drogas implicadas con mayor frecuencia son las fenotiazinas, las penicilinas semisintéti-

cas, los antiinflamatorios no esteroideos, los derivados de la aminopirina y los fármacos antitiroideos. Se deben a una supresión de la médula ósea dependiente de la dosis o a la inducción de anticuerpos antineutrófilos asociada a haptenos.

La neutropenia causada por una enfermedad neoplásica es otra de las etiologías a considerar. Se puede descartar la presencia de leucemia, tanto aguda como crónica, con las múltiples biopsias de médula ósea y los estudios citogénéticos que el paciente tuvo en su seguimiento. Sin embargo, los linfomas T periféricos deben ser considerados. Tienen compromiso de la línea media, afectan la cara, pueden invadir la médula ósea, presentan hemofagocitosis, y desarrollan fenómenos autoinmunes como anemia, neutropenia y/o trombocitopenia. No hay datos histológicos para sostener el diagnóstico de linfoma T periférico en las biopsias orofaciales tomadas.

Por último, quiero considerar el diagnóstico de Neutropenia Autoinmunitaria de la Infancia para este paciente. Es la forma más frecuente de neutropenia crónica de la infancia. Las infecciones virales son su causa más frecuente; en este caso son difíciles de sustentar. La patogenia es la presencia de autoanticuerpos que se fijan a la membrana de los leucocitos que son capturados luego por el bazo. La neutropenia suele ser moderada; a menudo se observa una eosinofilia o una monocitosis discretas. No suelen desarrollar infecciones graves. La severidad de las infecciones no guarda relación con la profundidad de la neutropenia. Su forma clínica clásica es el Síndrome de Felty de la artritis reumatoide juvenil, caracterizado por esplenomegalia, artritis y anemia autoinmune. El paciente nunca presentó esplenomegalia, el episodio de artritis fue autolimitado y no tuvo datos positivos a su favor en los exámenes complementarios.

No se pueden sostener por clínica ni por laboratorio, los diagnósticos de Lupus Eritematoso Diseminado Agudo, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Evans, o Esclerodermia.

Yo creo que el niño padeció una Neutropenia Autoinmunitaria en el contexto de una enfermedad inflamatoria sistémica no determinada. Existen algunas características que nos pueden ayudar.

Una de ellas es la presencia permanente de los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA). Luego de un primer dosaje negativo, el paciente tuvo varias determinaciones intensamente positivas con un patrón citoplasmático. Cuando el niño estuvo en remisión hematológica y con eritrosedimentación baja, no tuvo ANCAc en la determinación efectuada, coincidiendo con lo descrito en la bibliografía.

Los ANCA fueron descriptos en la década del 80. Se distinguen dos patrones, relacionados con grupos de enfermedades diferentes: el citoplasmático

y el perinuclear. El patrón citoplasmático está asociado a un anticuerpo contra la enzima proteinasa 3; mientras el perinuclear lo está a la mieloperoxidasa. Inicialmente se los describió como patognómicos de la Granulomatosis de Wegener; posteriores estudios demostraron su presencia en otras entidades. El patrón citoplasmático, como el de nuestro paciente, es el característico de la Granulomatosis de Wegener. También se lo puede encontrar en procesos inflamatorios crónicos, como la tuberculosis, y en mielodisplasias, aunque en éstas se suelen presentar con un patrón atípico. El patrón perinuclear está asociado a otras vasculitis y es difícil su diferenciación en el laboratorio del factor antinuclear.

La presencia de los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos, y el compromiso de la vía aérea superior, obligan a considerar la Granulomatosis de Wegener. En la actualidad hay criterios diagnósticos para esta enfermedad, sin que existan diferencias entre los adultos afectados y los pacientes pediátricos. El 95 % de los pacientes tienen afectación de las vías aéreas superiores, comprometiendo la línea media, perforando el tabique nasal, perdiendo piezas dentarias. Solamente en dos tercios de las biopsias de piel y partes blandas aparece la vasculitis de los vasos pequeños y medianos con formación de granulomas. Este patrón histológico no fue descrito en ninguna de las biopsias de nuestro paciente.

Hay varias consideraciones para poner en duda el diagnóstico de enfermedad de Wegener. Dos tercios de los pacientes presentan compromiso de la vía aérea baja. El paciente en discusión nunca tuvo clínica de compromiso broncopulmonar en su evolución, ni en sus radiografías de tórax presentó patrón nodular. También reconozco que la tomografía de tórax - no realizada en el paciente - es el estudio patrón para evaluar estos enfermos, sabiendo que el 40 % de ellos tiene radiografías normales con vasculitis pulmonar documentada histológicamente. Por último, si bien la Granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica, el compromiso renal es muy frecuente. Se presenta en forma cíclica o en forma progresiva. Se caracteriza por una glomeruloesclerosis focal y segmentaria. El paciente tuvo proteinuria, leucocituria y un recuento límite de eritrocitos en orina en dos registros. Ello puede ser explicado por la variedad de drogas nefrotóxicas recibidas por el paciente.

Ninguno de los argumentos esgrimidos hasta el momento explica la neutropenia de nuestro paciente. Los ANCA no provocan descenso del recuento de neutrófilos. La Granulomatosis de Wegener cursa con leucocitosis. El único diagnóstico que puede explicarlo es una Neutropenia Autoinmunitaria con vasculitis sistémica asociada. No puedo descartar una Granulomatosis de Wegener a pesar de la

ausencia de compromiso pulmonar, renal y leucocitosis; tiene a favor el compromiso de la vía aérea superior y la presencia de los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos.

*Dra. Marta Zelasko**

Después de descartar las causas infecciosas, considerando el área de procedencia del niño, la enfermedad de Wegener es el diagnóstico más probable. A pesar del ANCA reiteradamente positivo, reunió pocos criterios clínicos diagnósticos para esta enfermedad. Nunca desarrolló compromiso pulmonar ni renal en dos años de seguimiento. Al mismo tiempo no se pudo caracterizar histológicamente el compromiso vasculítico como granulomatoso típico de la Enfermedad de Wegener, sino como linfocítico. Creo que el niño tenía una vasculitis linfocitaria, tal vez como epifenómeno de una enfermedad neoplásica oculta.

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

- 1° Neutropenia Autoinmunitaria de la Infancia con vasculitis.
- 2° Granulomatosis de Wegener.
- 3° Vasculitis linfocitaria secundaria a enfermedad neoplásica oculta.

INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

*Dr. Guillermo Gallo***

En primer lugar quería comentar los hallazgos en las biopsias de piel. El paciente tuvo dos biopsias representativas ya que las dos restantes tomaban material necrótico. Tuvo una poliarteritis con arteritis de las arterias musculares y vasculitis linfocítica de los vasos de la dermis superficial.

Se realizó una minuciosa autopsia que incluyó sistema nervioso central.

La causa inmediata de la muerte fue una hemorragia pulmonar masiva. No había evidencias de daño pulmonar crónico.

Había lesiones en el intestino grueso. Macroscópicamente se encontraron en el colon lesiones necróticas y ulceradas, predominando en el ciego y en el colon proximal, sin evidencia de peritonitis. Microscópicamente las úlceras estaban cubiertas por bacterias con escaso infiltrado linfocítico en su periferia, lo que constituye una colitis necrotizante vinculable a la neutropenia severa. Se puede pensar en un corto tiempo de evolución al no haber desarrollado una perforación ni una peritonitis.

En los riñones se halló una necrosis tubular aguda final y una nefritis intersticial linfocitaria. No se documentó glomerulopatía ni arteriopatía.

* Jefa del Servicio de Inmunología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

** Jefe del Servicio de Patología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

En el corazón había infiltrados linfocíticos subendocárdicos. Idénticos infiltrados se encontraron en los espacios porta del hígado

No se encontró arteritis en ningún órgano fuera de la piel.

¿Se puede haber curado una enfermedad de Wegener con corticoides únicamente?

Dra. Marta Zelasko

En primer lugar, la Granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara en pediatría. En segundo lugar, se ha incorporado la ciclofosfamida a los corticoides para su tratamiento en los protocolos actuales. Ello hace poco probable que la enfermedad hubiera remitido sin recibir ciclofosfamida. Quiero comentar que el paciente recibió esta droga durante un muy corto intervalo de tiempo. Se suspendió su administración por cursar una profunda neutropenia con fiebre.

Dr. Guillermo Chantada

Descartada la granulomatosis de Wegener, resta reconocer entonces que el paciente tuvo una neutropenia autoinmune; sin poder determinar su causa.

REFERENCIAS

1. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ: Autoimmune neutropenia in children. *N Engl J Med.* 1975; 293: 748.
2. Pincus SH, Boxer LA, Slossel TP: Chronic neutropenia in childhood *An J Med.* 1976; 61: 849.
3. Pearson RD, Queros Sousa A: Especies de Leishmania: Leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa. *Cn Maudell 1 Deuglas/ Bernnet Enfermedades Infecciosas (3° ed) 1991; tomo II: 2193.*
4. Dale DC, aud Hammond WP: Cyclic neutropenia: A clinical review. *Blood Rev.* 1988; 2: 178.
5. Zuelrer WW: Myelokathexis - a new form of chronic granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1970; 282: 231.
6. Lalerari P, Khorsfridi M, et al: Autoimmune neutropenia in infancy *J Pediatría.* 1986; 109: 764.
7. Bhaxn AE: Neutropenia fever and infection *An J Med.* 1984; 76: 421.
8. Curnutte J: Disorders of granulocyte fuction and granulopoiesis. *GW Nathan and Oski Hematology of infancy and Childhood (4° ed). 1992; tomo 1: 904.*