

---

**DIABETES INSIPIDA COMO FORMA DE PRESENTACION DE GRANULOMATOSIS DE WEGENER**

(INSIPID DIABETES AS INITIAL PRESENTATION OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS)

Lorena Narváez Ponce, Judith Carrió, Enrique R. Soriano, Carlos D. Santos, Patricia M. Imamura y Luis J. Catoggio.

**Resumen:**

La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta preferentemente al aparato respiratorio, riñón y menos frecuentemente a otros sistemas como el nervioso. Esto último ocurre hasta en el 54 % de los casos, siendo mas frecuente el compromiso del sistema nervioso periférico.

Presentamos el caso de una mujer de 19 años que debuta con compromiso de senos paranasales, pulmón, riñón y que desarrolla además, de inicio, diabetes insípida central ( D.I.C ). Este cuadro persiste aún luego de recibir tratamiento inmunosupresor que logra revertir el compromiso de los otros sistemas. La aparición de un cuadro de DIC en el contexto de una vasculitis debe sugerir a ésta como posible mecanismo causal.

**Palabras claves:** Granulomatosis de Wegener, diabetes insípida, compromiso neurológico

**Abstract:**

Wegener's granulomatosis is a granulomatous necrotizing vasculitis which predominantly affects the respiratory tract, kidney, and less frequently other organs such as the nervous system. The latter may occur in up to 54% of cases and when it does it is more frequently of the peripheral nerves. We present a 19 year old woman who commenced her disease with involvement of respiratory sinuses, lungs and kidney and who developed central insipid diabetes (CID) at onset. The CID persisted in spite of adequate response of the other organs and systems with immunosuppressor treatment. The development of CID in the context of vasculitis should suggest this as a possible mechanism.

**Key words:** Wegener's granulomatosis, insipid diabetes, neurologic involvement.

---

Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires y Fundación Dr. Pedro M. Catoggio para el Progreso de la Reumatología.

Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires

Contacto: Dr. Luis J. Catoggio

Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica

Gascón 450. Capital Federal (1181).

Teléfono: 4959-0378

[luis.catoggio@hospitalitaliano.org.ar](mailto:luis.catoggio@hospitalitaliano.org.ar)

Enviado: 29 de noviembre 2008

Aceptado: 01 de marzo 2009

### Introducción:

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta clásicamente al tracto respiratorio y al riñón, aunque puede involucrar a cualquier otro órgano. Si bien es una enfermedad poco frecuente, debe ser reconocida precozmente, hecho crucial para evitar el daño irreversible del parénquima afectado y las consiguientes secuelas funcionales a largo plazo (1).

Además del pulmón y el riñón, esta vasculitis puede afectar otros sistemas, incluyendo el Sistema Nervioso. Pueden presentarse complicaciones neurológicas en el 15-54 % de los pacientes, siendo más frecuente el compromiso a nivel del sistema nervioso periférico (2,3). Aproximadamente 12 % de los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central que se expresa como accidentes cerebrovasculares, meningitis, cerebritis, convulsiones y neuropatías craneales: parálisis facial, hipoacusia por compromiso del VIII par, disfunción del nervio óptico (1,2,5).

La afección de la glándula hipófisis es sumamente infrecuente, y en caso de serlo, la manifestación clínica más habitual es la Diabetes Insípida Central (DIC) (1,2,4,7,9).

Las manifestaciones del Sistema Nervioso se producen debido a tres mecanismos: 1) extensión directa del proceso granulomatoso proveniente de los senos paranasales, orbitas o celdas etmoidales; 2) formación in-situ del granuloma; 3) por vasculitis de los pequeños vasos (4).

En la literatura existen pocos casos descritos de DIC en pacientes con GW.

Presentamos el caso de una paciente con GW con afectación de los senos paranasales, pulmón, riñón, y que además desarrolla al inicio de la enfermedad un cuadro de DIC, el cual persiste a pesar del adecuado tratamiento y del control de la actividad de la enfermedad de base.

### Caso:

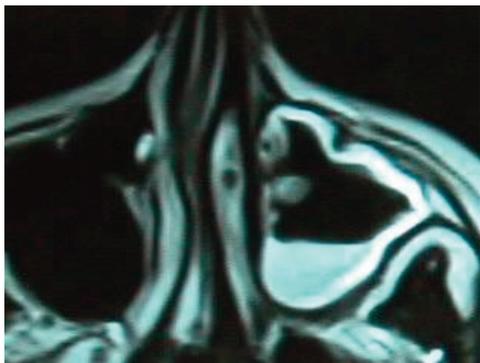
Mujer de 19 años que consulta a la Sección

Reumatología por presentar fiebre, epistaxis y poliartralgias de un mes de evolución. Al examen físico se encontraba febril y presentaba púrpura palpable en extremidades. Los hallazgos de laboratorio fueron los siguientes: hematocrito: 35,4%, glóbulos blancos: 16.600 por mm<sup>3</sup> (con fórmula normal), plaquetas 336000/mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación (VSG): 117mm en 1 hora, urea 22mg/dl, creatinina 0,6 g/l, anticuerpos antinucleares (FAN) negativos, anti ADN nativo negativo, Factor reumatoideo (FR) negativo, ANCA C: positivo 1/160, proteinuria de 1 gr/24 hs, microhematuria con hematíes dismórficos (20% en microscopía por contraste de fase 400x). Radiografía de tórax con informe radiológico normal, pero que impresionaba tener imágenes nodulares pre cardíacas en la incidencia de perfil (Figura 1 muestra el frente informado como normal, flecha sobre área sospechosa).

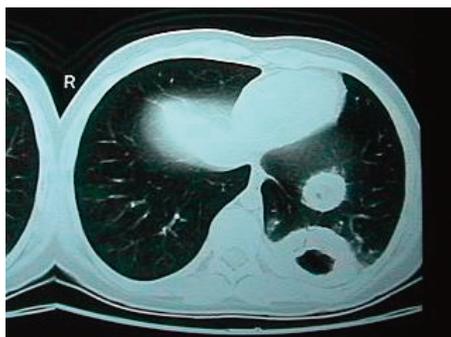


Figura 1: Radiografía de tórax de frente, informada como normal. Imagen redondeada sospechosa en base izquierda (flecha)

En la tomografía axial computada (TAC) de los senos paranasales se observó a nivel del seno maxilar izquierdo un nivel líquido (Figura 2). La tomografía axial computada (TAC) de tórax mostró imágenes nodulares en ambos campos pulmonares, cavitadas, de paredes gruesas, con estructuras bronquiales interiores (Fig. 3). Ingresó al hospital para la realización de biopsia pulmonar, procedimiento que no fue realizado debido a profuso sangrado al realizar la fibrobroncoscopía con lavado broncoalveolar. Se realizó biopsia de las lesiones cutáneas que



**Figura 2:** Senos paranasales con engrosamiento de mucosa y nivel líquido.



**Figura 3:** TAC de tórax, base izquierda. Nódulo central y otro cavitado contra parrilla en cara posterior.

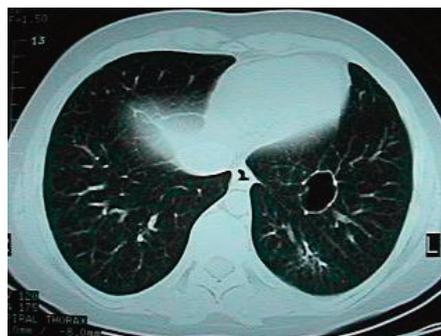
mostraron vasculitis leucocitoclástica purpúrica aguda.

Se realizaron cultivos de sangre, no desarrollando gérmenes. Durante la internación se detecta poliuria de 6,8 litros /día con descenso de peso de 2 kg en 3 horas. En los laboratorios se constató normoglucemia, hiponatremia, osmolaridad plasmática de 292 mOsm/l (valor normal; 285-295 mOsm /l), orinas hipostenúricas, osmolaridad urinaria de 79 mOsm/l (valor normal: 600 mosm/l). Se realizó prueba de supresión hídrica que mostró aumento de la osmolaridad plasmática de 292 a 300 mOsm/ Kg, con aumento leve de la osmolaridad urinaria, de 79 a 133 mOsm/l. La prueba de estimulación con 1 mg de vasopresina endovenosa mostró un aumento de la osmolaridad urinaria a 331 mOsm/l, con disminución de la diuresis en 2 horas a 50ml/h. Se

realizó dosaje de TSH, prolactina, FSH y LH, obteniéndose resultados normales.

Se solicitó RMN de cerebro con Gadolinio, en la que se observó ausencia de la imagen intensa-brillante correspondiente a la postero-hipófisis, en la secuencia T1. Se observó también el nivel líquido que afectaba el seno maxilar izquierdo. Se inició tratamiento con prednisona 1mg/Kg/d, ciclofosfamida 2mg/Kg/d y vasopresina 0,1 mg administrado 4 veces por día.

Dos meses posteriores la TAC de tórax mostró una disminución marcada de las imágenes nodulares y cavidades (Figura 4), con desaparición de la imagen en senos paranasales. Se observó reducción de la microhematuria y proteinuria.



**Figura 4:** TAC de tórax con franca mejoría de lesiones luego de meses de tratamiento

La paciente evolucionó en forma favorable con remisión clínica y negativización de ANCA a los tres meses de iniciado el tratamiento. Recibió tratamiento con ciclofosfamida y corticoides durante un año, continuando posteriormente metotrexato 7,5 mg/ semana y ácido fólico. La diabetes insípida no mejoró a pesar de estar en remisión clínica con respecto al resto de los parénquimas afectados, por lo que la paciente continúa con vasopresina, aunque en menor dosis.

#### Discusion

La GW es una vasculitis granulomatosa que clásicamente afecta el tracto respiratorio superior e inferior y al riñón. Los pacientes con GW se presentan con síntomas y signos no específicos de

enfermedad sistémica, tales como fiebre, artralgias, mialgias, como es el caso de esta paciente. El compromiso de los senos paranasales es frecuente presentándolo hasta el 91% de los pacientes afectados. En este caso la paciente consultó por epistaxis, síntoma presente en el 11-32% de los pacientes (1,13). El 45% de los pacientes presenta síntomas pulmonares al momento del diagnóstico, sin embargo cerca de un tercio de los pacientes con lesiones pulmonares demostrables por radiología, pueden estar asintomáticos, como es el caso de nuestra paciente (8).

Hasta un 54 % de los pacientes presentan complicaciones neurológicas en el curso de la enfermedad. El compromiso del sistema nervioso central es poco frecuente, menos del 12 %, (9) y clínicamente puede tener diversas manifestaciones: accidentes cerebrovasculares isquémicos, meningitis, convulsiones neuropatías craneales (1,4,5)

La DIC se debe al déficit de hormona antidiurética y se caracteriza por poliuria con orinas muy diluidas. Como síntoma de presentación de una GW es rara. Es difícil establecer su prevalencia ya que existen pocos casos publicados en la literatura. Se han comunicado 12 casos, en tres de los cuales la DIC fue la forma de debut de la enfermedad y 9 de ellos desarrollaron este cuadro luego de haber comprometido inicialmente el riñón y el pulmón. La mitad de estos pacientes tenían además compromiso de la hipófisis anterior (1-6). En nuestro caso la indemnidad de la hipófisis anterior se confirmó por los valores normales de TSH, FSH, LH y Prolactina.

La RNM de cerebro, en condiciones normales, muestra a nivel de la neurohipófisis una imagen hiperintensa en la secuencia T1, la que puede ser atribuida a la producción de la hormona antidiurética (1,10). En la RNM realizada a nuestra pa-

ciente no se observó dicha imagen hiperintensa en T1, lo que probablemente traduce la falta de producción de esta hormona por daño de la neurohipófisis causada por vasculitis de pequeños vasos, ya que no se observaron ranulomas.

La persistencia de poliuria y el requerimiento de hormona antidiurética dos años después de realizado el diagnóstico y de iniciado el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener, sugiere un daño permanente de la neurohipófisis.

La determinación de los ANCA-C tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad mayor al 90 % para GW. Los títulos de este anticuerpo se correlacionan temporalmente con la actividad de la enfermedad en el 64% de los pacientes (11,12), aunque la utilidad en el seguimiento permanece debatida. Al momento del diagnóstico la paciente tenía títulos elevados de ANCA-C, negativizándose el mismo al poco tiempo de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

Si bien el diagnóstico de certeza es a través del hallazgo histológico de infiltrados granulomatosos en la pared de las arterias o en áreas extra o perivasculares (13), los datos clínicos y de laboratorio en este caso se consideraron suficientes para asumir el diagnóstico e iniciar un tratamiento agresivo, sin recurrir a la biopsia dado el riesgo que la misma implicaba.

Este caso muestra a la DIC como forma de presentación de una GW, cuadro muy poco frecuente en la práctica clínica y a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, ya que su adecuado tratamiento puede resultar en la recuperación de la función de dicha glándula. Además confirma la utilidad del ANCA-C como elemento auxiliar de diagnóstico y plantea la posibilidad de prescindir del uso de métodos invasivos si hay riesgo aumentado, cuando los hallazgos clínicos, de laboratorio y las imágenes halladas sean características de la enfermedad.

**Bibliografía**

- 1 - Wolfgang L.Gross. Wegener's granulomatosis. Oxford Textbook of Rheumatology. Second edition. Vol:2, 1998; 1331-1351.
- 2 -Barton F, Haynes MD, Fauci MD. Diabetes insipidus associated with Wegener's granulomatosis successfully treated with cyclophosphamide. N Engl J Med 1978; 299:764-770.
- 3 - Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RI, et al. Wegener's granulomatosis : an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116: 448-58
- 4 -Jaroen Miesen WMA, Janssens NW, Bommel EFH. Diabetes insipidus as the presenting symptom of Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant 1999;14:426-429.
- 5 - Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS, Specks U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. Am J of Kidney Dis 2001. 37;1:1-3.
- 6 - Roberts GA, Eren E, Sinclair H, Pelling M, Burns A, Bradford R, Maurice-Williams R, Black CM, Finer N, Bouloux P-MG: Two cases of Wegener's granulomatosis involving the pituitary. Clin Endocrinol 42:323-328.
- 7 - Lohr KM, Ryan LM, Toohill RJ, Anderson T. Anterior pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 1988; 15:855-857.
- 8 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience for 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98:76-80.
- 9 - Nishino H, Rubino FA, De Remee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurologic involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo clinic. Ann Neurol 1993;33:4-9.
- 10 - Yamada Y, Murate T, Shimokata K. A case of clinically suggested Wegener's granulomatosis complicated by diabetes insipidus. Nippon Hyoku Shikkan Gakkai Zasshi 1987; 25:668-674.
- 11- Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, Groot J, Larson T, Norman D, Mewton T. Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states. Radiology 1987;165:481-485.
- 12 - Kerr GS, Fleischer TA, Hallahan CW, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1993;36:365-368.
- 13 - Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Arthritis Rheum 1998, 41:1521-1525