

Granulomatosis de Wegener, una entidad a tener en cuenta en la esfera ORL

Wegener's granulomatosis of the upper airways

RESUMEN

Es una vasculitis necrotizante sistémica que debuta hasta en el 90% de los casos con clínica de la esfera ORL, de ahí la importancia de nuestra especialidad en la realización de un diagnóstico temprano y un correcto tratamiento para evitar la evolución hacia la afectación renal, principal causa de muerte. La biopsia de las lesiones es punto clave del diagnóstico debido a que los C-ANCA no son siempre positivos.

Revisamos tres casos vistos en nuestro servicio con distinto origen y evolución.

PALABRAS CLAVE:

Diagnóstico Wegener, vías respiratoria superior, C-ANCA.

SUMMARY

Wegener's Granulomatosis is a necrotizing systemic vasculitis, which used to present with clinical predilection for involvement of the upper airways and then is important the figure of the otolaryngologist who must maintain a high degree of suspicion for disease in the evaluation of airway lesions in order to early diagnosis and treatment to avoid further complications.

The biopsy of the lesions is the main diagnosis method, we must remain that C-ANCA are not always positive.

KEY WORDS:

Wegener diagnosis, upper airway tract, C-ANCA.

Introducción

La Granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrotizante sistémica, que debuta, hasta en el 90% de los casos, con una afectación de las vías respiratorias superiores que no cede con los tratamientos habituales, motivo por el cual los pacientes son enviados a la consulta de ORL. De aquí deriva la importancia del otorrinolaringólogo en su pronto y correcto diagnóstico y tratamiento, evitando la progresión natural hacia los estadios avanzados de enfermedad, y el exitus por insuficiencia renal.

La triada clásica de la enfermedad incluye sintomatología de vías respiratorias superiores, inferiores y renal.

La etiología de esta enfermedad no es del todo bien conocida; las teorías más aceptadas son dos: una posible base genética, o una relación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) HLA. La única etiología que a día de hoy ha quedado testada ha sido una alteración en el sistema inmunitario del paciente que, ante un anfitrión, bien de las propias vías respiratorias, o bien inhalado del exterior, reacciona de forma anómala dando lugar a una a una reacción inflamatoria, tanto local como sistémica, con la formación de los tan característicos granulomas perivasculares, que no son patognomónicos, y la síntesis de C-ANCA.(1)

El hallazgo en las biopsias de granulomas perivasculares necrotizantes de células gigantes multinucleadas confirman el diagnóstico. Además existen otros hallazgos anatomopatológicos como son las vasculitis necrotizantes y la afectación renal en sus distintos estadios: desde una glomerulonefritis focal necrosante y segmentaria hasta una proliferativa extracapilar.

En la mayoría de los casos esta enfermedad se desarrolla en pacientes caucásicos del sexo masculino (frecuencia 2:1 sobre el femenino). La edad media de debut se sitúa entre los 30 y los 50 años.

Clínica de la enfermedad

- **CLÍNICA DEBUT:** Cuadro de afectación de vías respiratorias superiores que no han cedido con los tratamientos habituales, acompañado o no de un cuadro sistémico de astenia, anorexia y pérdida de peso (2).
- **CLÍNICA ORL:** Se considera la clínica debut hasta en el 90% de estos pacientes, hay que tener en cuenta esta enfermedad ante toda sinusitis de repetición, otitis media o rinitis que no mejoran al instaurar el tratamiento específico. Dentro de la esfera ORL no nos debemos limitar a sospecharla ante esta sintomatología, también puede debutar con epistaxis de repetición, perforaciones septales (Foto 1), úlceras nasales, deformidades septales en silla de montar, y hasta en un 25% de los casos puede existir una estenosis subglótica (3).
- **CLÍNICA VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES:** Tos, disnea, dolor torácico con hemoptisis. La Rx de tórax estará afectada hasta en el 85% de los casos, aun cuando todavía no se ha manifestado clínica a este nivel. La afectación radiológica característica es de una infiltración pulmonar múltiple, con nódulos con tendencia a la cavitación. También podemos encontrarlos hasta en un 25% de los casos con un inespecífico derrame pleural (Foto 2) (4).

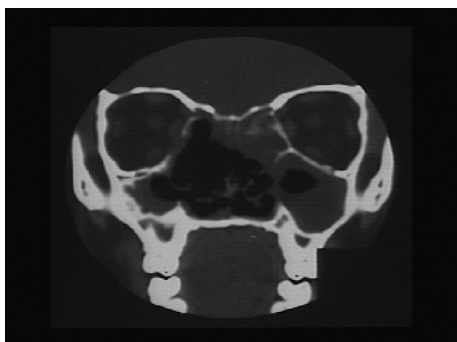


Foto 1: TAC de senos paranasales en proyección coronal con afectación de senos maxilares, tabique nasal y celdas etmoidales.

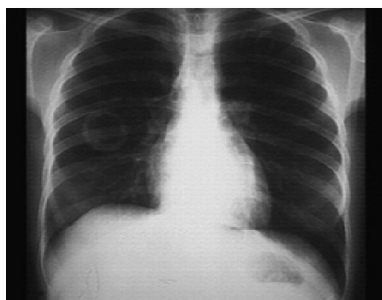


Foto 2: Imagen de radiografía de tórax con imagen de nódulo cavitado.

- **CLÍNICA DE AFECTACIÓN RENAL:** Se desarrolla de forma tardía, pero inevitable hasta en el 80% de los casos en los dos primeros años de evolución de la enfermedad, si no ha sido correctamente diagnosticada, y por lo tanto no se ha instaurado el tratamiento de forma precoz. No olvidar que la importancia de esta afectación radica en ser la principal causa de muerte. La afectación clínica cursa principalmente con proteinuria, acompañada de otras alteraciones en el sedimento urinario, como son la presencia de hematuria o cilindros hemáticos.

Otras manifestaciones a nivel sistémico

- **ARTICULAR:** 70%, artralgias no deformantes, con afectación poliarticular simétrica, principalmente de las EEII.
- **OCULAR:** 60% No olvidar la proptosis ocular por ocupación orbitaria de tejido inflamatorio, escleritis con o sin queratitis, uveítis o incluso afectación vascular retiniana.
- **PIEL Y MUCOSAS:** 50%, púrpura localizada en extremidades inferiores, úlceras cutáneas y nódulos subcutáneos. La existencia de clínica por afectación gingival es un dato de buen pronóstico para la evolución del paciente ya que denota que la enfermedad está todavía en sus estadios iniciales.
- **AFECTACIÓN NEUROLÓGICA:** Afectación del sistema nervioso central y periférico, con episodios de mononeuritis múltiple o de polineuritis. También afectación de la glándula hipófisis y de los pares craneales (3)

Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de la Granulomatosis de Wegener se basa en la confirmación anatomopatológica de la existencia de granulomas necrotizantes perivascular, por lo tanto la prueba principal en el diagnóstico de la enfermedad es la realización de biopsias de las lesiones. (Foto 3).

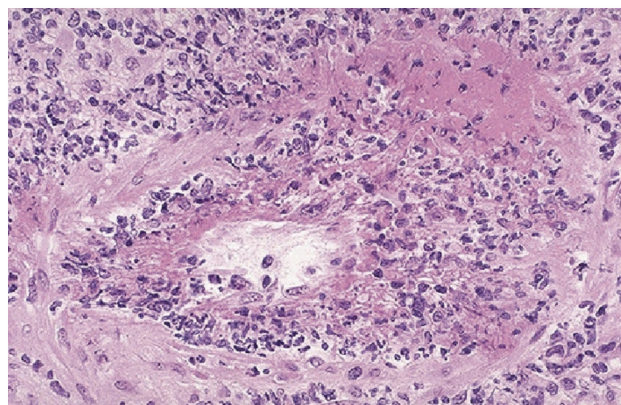


Foto 3: Tinción con hematoxilina-eosina de granuloma perivascular.

Métodos diagnósticos

BIOPSIAS:

- Biopsia de la mucosa nasal y de los senos paranasales que si es positiva confirma el diagnóstico.
- Biopsia renal, que no es específica de la enfermedad, pero que nos ayuda a conocer, una vez establecido el diagnóstico, en que fase de la enfermedad nos encontramos.
- Biopsia pulmonar, que es la de mayor rentabilidad diagnóstica.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

Las alteraciones pueden ser inespecíficas y no orientarnos hacia el diagnóstico de esta entidad nosológica si no pensamos en ella. Las alteraciones mas frecuentes son:

- Aumento del VSG
- Anemia normocítica normocrómica
- Leucocitosis neutrofilica sin eosinofilia
- Hipergammaglobulinemia
- Trombocitosis
- Aumento del FR con ANA (-)
- C-ANCA (+) (*)

(*) **Interpretación de los C-ANCA (anticuerpos contracitoplasma del neutrófilo):**

Son anticuerpos frente a una proteinasa 3, clasificada dentro del grupo de serinproteasas que se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos.

En la enfermedad activa, los porcentajes de positividad oscilan entre el 95% en el caso de una enfermedad ya generalizada, frente al 70% en el caso de que se tratara de una enfermedad aún localizada.

La especificidad de estos anticuerpos es del 95% y la sensibilidad del 88% y adoptan, mediante técnicas de inmunofluorescencia directa, un patrón de tinción granular. Hay que tener en cuenta que la positividad no se considera un criterio único para el diagnostico del Wegener.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

El cuadro diagnóstico de esta enfermedad, según recoge la Sociedad Americana de Reumatología, tiene como criterios principales los siguientes:

- Inflamación nasal u oral
- Alteraciones en la Rx tórax
- Alteraciones en el sedimento urinario
- Presencia de inflamación granulomatosa en el sedimento urinario

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Se debe realizar con las siguientes enfermedades:

- Enfermedades granulomatosas:
 - Sarcoidosis
 - Beriliosis
 - TBC
 - Lepra
 - Micosis profunda
 - Granuloma de la línea media
 - Granulomatosis linfomatoide
- Enfermedades inflamatorias vasculares sistémicas:
 - L.E.S
 - P.A.N
 - Enfermedad de CHURG STRAUSS

Pronóstico

La labor principal del otorrinolaringólogo en el manejo de esta entidad es el diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que si no se instaura un tratamiento temprano la afectación renal aparece hasta en el 90% de los casos en los dos primeros años de evolución, con una posterior supervivencia máxima, sin correcto tratamiento, de tan solo cinco meses más.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la asociación de ciclofosfamida y corticoides, (5) ambos fármacos a dosis de inicio de 1mg/kg/día durante un año, subsidiaria de aumento de la dosificación en dependencia de la evolución, puede conseguir una mejoría clínica hasta el 91% de los casos, con remisión completa de la enfermedad en el 75% de ellos.

Se puede utilizar como alternativa la azatioprina en los casos que la ciclofosfamida no se tolera bien o está contraindicada.

Casos Clínicos**CASO 1: WEGENER DE INICIO OTOLÓGICO:**

Mujer de 62 años de edad, que acude al servicio de ORL de urgencias de nuestro hospital, con una clínica de parálisis facial derecha e hipoacusia bilateral.

Antecedentes personales:

Brucelosis en su infancia. Diagnosticada de Otitis Media Serosa bilateral, motivo por el cual fueron colocados dos drenajes transtimpánicos. Posteriormente la paciente relataba una otorrea crónica en oído derecho, más una hipoacusia progresiva del mismo, y una hipoacusia brusca en oído izquierdo.

Las analíticas sanguíneas eran de total normalidad, salvo una elevación de la VSG de 84 mm en la primera hora.

Exploración ORL:

Otoscoopia oído derecho: perforación posteroinferior con escasa otorrea, y dentro de caja a nivel de promontorio se visualiza masa de aspecto organizado denso.

Otoscoopia oído izquierdo: imagen de tímpano hiperémico y ligeramente abombado.

Diagnóstico y tratamiento:

Se solicitó una TAC de peñascos de forma urgente, en el que se informaba de una ocupación de oído medio derecho, antro y ático por masa compatible con colesteatoma, motivo por el cual se decidió la realización de una mastoiectomía radical de forma urgente.

Los hallazgos intraoperatorios fueron de masa fibrosa adhesiva que ocupaba caja envolviendo tímpano y huesecillos, penetrando por ventanas oval y redonda y afectando al nervio facial en su segunda porción.

El resultado anatomopatológico fue inflamación granulomatosa necrotizante compatible con Granulomatosis de Wegener.

Posteriormente se realizaron tomas de biopsias de mucosa nasal y sinusal siendo ambos resultados compatibles con la normalidad.

Se realizaron analíticas sanguíneas incluyendo función renal y estudios de autoinmunidad en las que se halló, como único parámetro repetidamente alterado, el aumento de la velocidad de sedimentación globular. Los C-ANCA fueron negativos, y afortunadamente para la paciente la función renal estaba perfectamente conservada.

Se instauró tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, siendo la situación actual de la paciente de normalización de los parámetros analíticos, persistencia de la hipoacusia bilateral y mejoría sin curación de la parálisis facial.

CASO 2: WEGENER DE INICIO OTOLÓGICO:

Paciente varón de 62 años de edad que acude a las consultas de nuestro servicio de ORL, procedente de otro centro hospitalario, para valoración de hipoacusia neurosensorial profunda bilateral.

Antecedentes personales:

En Febrero de 2002 el paciente sufre hipoacusia OD, parálisis facial derecha, otorrea OD, y neuralgia hemicara derecha. Se le practica analítica sanguínea, serología, TAC, RNM y punción lumbar sin hallazgos patológicos a excepción de serología positiva para brucella, por lo que se le diagnostica de neurobrucelosis instaurando tratamiento pero sin mejoría.

Posteriormente, en Junio 03 sufre episodio de hipoacusia brusca izquierda, con neuralgia trigeminal izquierda y amaurosis fugaz homolateral. Se le practica TAC craneal en el que se visualiza imagen de captación difusa del contraste en tienda del cerebelo, compatible con reacción inflamatoria, siendo diagnosticado de Paquimeningitis linfocitaria. En el estudio radiológico de tórax se aprecia imagen apical residual en pulmón izquierdo.

En Agosto de 2003 el paciente presenta un exoftalmos izquierdo, por lo que se realiza una TAC centrada de órbita en la que se descubre una ocupación de fosa orbitaria bilateral posterior con compresión del nervio óptico y ocupación también de celdas etmoidales y techo fosa nasal.

Se practica biopsia de dicha tumoración siendo el resultado AP: Granuloma necrotizante compatible con Granulomatosis de Wegener.

Las secuelas de la enfermedad en este paciente fueron hipoacusia neurosensorial profunda con componente retrococlear y amaurosis bilateral.

Tratamiento:

El paciente fue incluido en el Programa de implantes cocleares y, tras considerarlo candidato válido, se realizó con éxito en el oído derecho en el año 2003 suponiendo una mejoría evidente en la calidad de vida para el paciente a pesar de las secuelas ya irreversibles de su enfermedad.

CASO 3 : WEGENER DE INICIO RINOLÓGICO

Mujer de 29 años de edad, remitida desde el servicio de neurología por cefalea hemisférica paroxística, sinusitis de repetición, hemoptisis no filiada y astenia generalizada.

Antecedentes personales:

Sacroileitis y poliartralgias.

Exploración ORL:

Por fibroendoscopia nasal se aprecia un meato inferior con abundantes costras y un meato medio desestructurado con un cornete medio engrosado y granujiento en la fosa nasal derecha, tomándose biopsia de dichas lesiones.

El resto de la exploración ORL es completamente normal.

Pruebas complementarias:

TAC macizo facial: Sinusopatía maxiloetmoidal derecha.

Radiografía de tórax: Opacidad pulmonar con afectación intersticial.

Función renal: Hematuria, proteinuria y cilindruria.

Análisis Sanguíneo: Hto. 22,2%, Hb. 7,6g/dl, leucocitos 13700/mm³ con 74% neutrófilos, VSG 137 mm/ hora, plaquetas 417000/ mm³ y ANCA >100.

El resultado de la biopsia fue de lesión granulomatosa compatible con Granulomatosis de Wegener.

Tratamiento:

La paciente fue remitida al servicio de Medicina Interna para instauración de tratamiento, realizando nuestro Servicio revisiones periódicas de forma trimestral en las que se realiza fibroendoscopia nasal y laríngea, hemograma, VSG, proteinograma, función renal y C- ANCA.

Conclusiones

Somos con frecuencia el primer facultativo especialista que atiende al paciente, por lo que, para diagnosticar esta enfermedad, hay que sospecharla, sobre todo ante pacientes con clínica en la esfera ORL que no responden a tratamiento.(6)

Debemos solicitar para un correcto diagnóstico analítica general con estudio de inmunidad prestando especial interés en el hemograma y VSG.

Hay que recordar que los C-ANCA no son siempre positivos ni patogénicos.

Ante una biopsia de mucosa nasal negativa, deberemos repetirla.

Si la biopsia de la lesión sospechosa es negativa de forma repetida, y tenemos alta sospecha de esta entidad, deberíamos derivar al paciente a un Servicio de Medicina Interna para un estudio más detallado, anotando cual ha sido nuestra impresión diagnóstica.(7)

No podemos olvidar que son pacientes con enfermedad crónica y generalizada, con marcada afectación ORL, a los que, por lo tanto, se les debe someter a controles periódicos.

Bibliografía

1. Hewins P, Tervaert JW, Savage CO, Kallenberg CG. Is Wegener's granulomatosis an autoimmune disease? *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 3-10.
2. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
3. Finley JC, Bloom DC, Thiringer JK. Wegener granulomatosis presenting as an infiltrative retropharyngeal with syncope and hypoglossal paresis. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Mar; 130(3):361-5.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
5. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-27.
6. Vega Gutierrez, J. Reumatología, curso intensivo MIR Asturias, vasculitis necrotizantes, Oviedo 2000; pág.180-4.
7. Khaled Shafiei, MD, Euil Luther, MD, Michael Archie, MD, Janis Gulick, MD and Marjorie R. Wegener Granulomatosis: Case Report and Brief Literature Review. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2003;16:555-9.

Correspondencia

Amaya Lázaro Sánchez
Escosura, 43 - 5.º A
50005 Zaragoza