

Granulomatosis de Wegener. Un nuevo caso clínico de inicio nasal

L. Uceda / J. A. Rosell / J. Puertas / F. Ramiro / L. Ortega

Introducción

La granulomatosis de Wegener fue descrita en el año 1936 por este autor, como una triada patológica que incluía granulomatosis necrotizante de las vías respiratorias superiores e inferiores, glomerulonefritis necrotizante y vasculitis en arterias y venas de pequeño tamaño (1).

En 1966, CARRINGTON y LIEBOW, propusieron el concepto de «granulomatosis de Wegener limitada» para casos sin afectación renal y de mejor pronóstico (2). Posiblemente se trataba de pacientes en etapa precoz que más adelante completarían su semiología.

La incidencia de esta patología es de 0,4 casos/100.000 habitantes, con ligera predominancia masculina. La edad media de presentación es de 40 años. La localización de inicio más habitual la constituyen los senos

paranasales (90%) y fosas nasales (75%) (3). Debido a la baja frecuencia de esta enfermedad, junto con la importancia de la afectación O.R.L., creemos que es fundamental para el otorrinolaringólogo sospechar clínicamente la enfermedad de Wegener y conocer sus técnicas de diagnóstico, con la finalidad de iniciar un tratamiento precoz de la misma. La detección de ANCA (anticuerpos anticitoplasmáticos neutrófilos) mediante inmunofluorescencia indirecta, orientan el diagnóstico en pacientes con enfermedad limitada y ausencia de datos histopatológicos típicos (4).

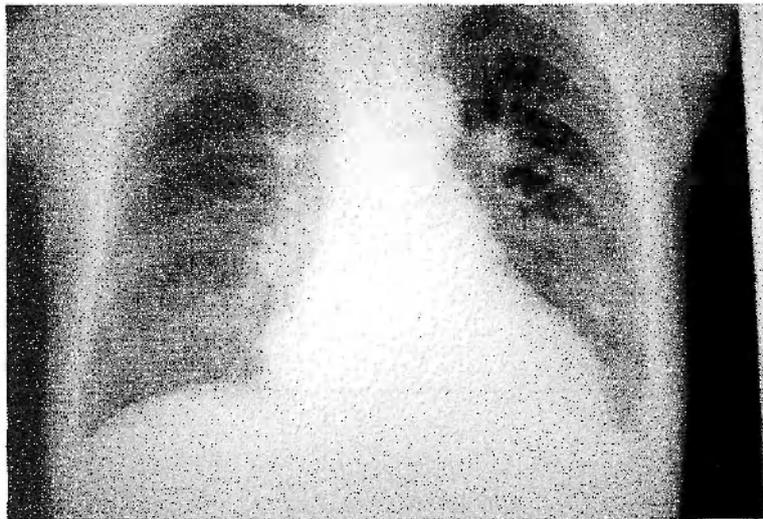
Presentamos un caso de granulomatosis de Wegener en una mujer de 66 años. La manifestación clínica inicial en el tracto respiratorio superior nos orientó hacia otra entidad patológica más habitual. Posteriormente la detección de ANCA (anticuerpos anticitoplasmáticos neutrófilos), junto con otros hallazgos de laboratorio y la presentación de patología renal y pulmonar cambiaron la orientación diagnóstica, siendo necesaria la práctica de repetidas biopsias para la confirmación definitiva como enfermedad de Wegener.

Revisamos el diagnóstico de esta patología y discutimos los aspectos de interés en nuestro caso clínico. Aludimos, finalmente, al manejo terapéutico de la enfermedad de Wegener tal y como se acepta actualmente.

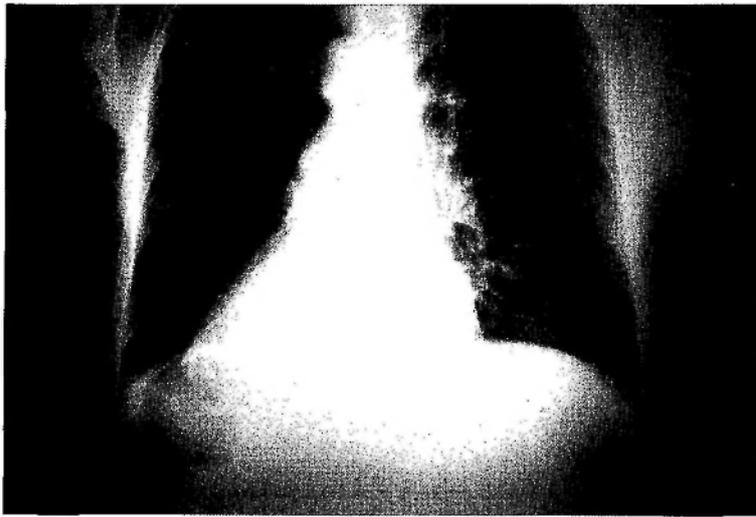
Presentamos el caso clínico de una mujer de 66 años que comenzó con patología a nivel de vías respiratorias superiores. En esta paciente fue fundamental para orientar el diagnóstico la detección de ANCA y la pre-

paranasales (90%) y fosas nasales (75%) (3). Debido a la baja frecuencia de esta enfermedad, junto con la importancia de la afectación O.R.L., creemos que es fundamental para el otorrinolaringólogo sospechar clínicamente la enfermedad de Wegener y conocer sus técnicas de diagnóstico, con la finalidad de iniciar un tratamiento precoz de la misma. La detección de ANCA (anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos) mediante





A



sentación de diversas manifestaciones clínicas del Wegener, siendo las primeras biopsias realizadas negativas.

Caso clínico

Mujer de 66 años que, hace 10, comenzó con clínica de sequedad de fosas nasales, leve insuficiencia respiratoria nasal bilateral y xerofthalmia de varios meses de evolución. La exploración O.R.L. reveló una rinitis seca y el oftalmólogo diagnosticó una hiperemia conjuntival. La sintomatología cedió parcialmente con tratamiento sintomático. Meses después, la paciente refería parestesias y dolor facial, con empeoramiento de los síntomas oculares. La rinoscopia describía una rinitis seca y una perforación septal de varios mm de diámetro. El resto de la exploración O.R.L. era normal así como la exploración general.

En el T.A.C de senos paranasales se observaba una ocupación del seno maxilar, frontal, esfenoidal y etmoidales izquierdos, con una destrucción de las paredes internas de los senos maxilares y septos etmoidales y lisis ósea del tabique nasal. (Figs. 1 y 2).

La biopsia nasal descartó neoplasia. Los cultivos nasales fueron negativos para Micobacterias y hongos. Los marcadores de la hepatitis B, C, VIH, y sífilis fueron negativos, así como los ANA, Anti DNA, Anti ENA, Anti Sm, Anti RNP, Ac SS-A, Ac SS-B. Los parámetros bioquímicos y el Hemograma estaban dentro de la normalidad. VSC: 100/lth y proteína C reactiva elevada (10 mg/dl). La Radiografía de tórax no presentaba hallazgos patológicos.

La paciente recibió tratamiento sintomático con mejoría parcial de la clínica.

En una revisión posterior la paciente refería crisis de dificultad respiratoria, dolor nasal y ocular bilateral además de pérdida progresiva de audición. La exploración O.R.L. reveló un aumento de la perforación septal de unos 4 cm de diámetro y un hundimiento del dorso nasal, junto a un exoftalmos que afectaba a ambos ojos (Fig. 3). En la otoscopia se observó una otitis me-

dia serosa bilateral, siendo los resultados de la audiometría una hipoacusia de transmisión en oído derecho y mixta en el izquierdo. La radiografía de tórax revelaba un edema intersticial pulmonar perihilar y basal derecho con aumento de densidad en el pulmón izquierdo (Figs. 4, 5 y 6).

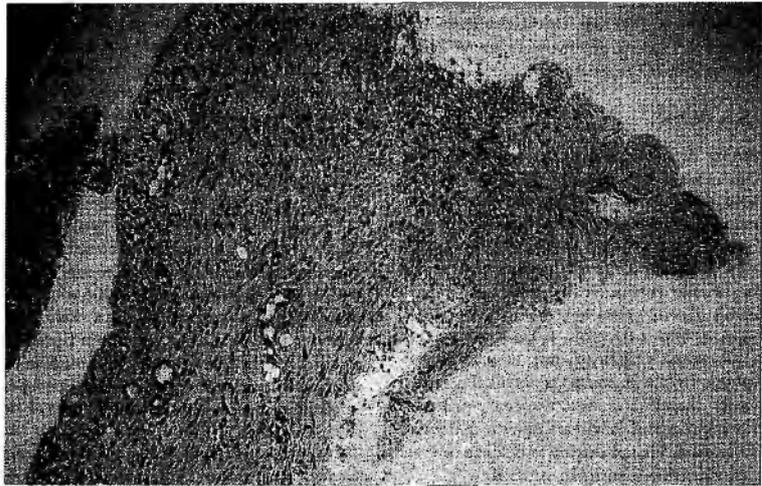
Datos complementarios: Anemia normocítica (Hematocrito: 31%) Aumento de la urea (127 mg/dl) y creatinina (5 mg/dl). Sedimento de orina: proteinuria y hematuria microscópica. Proteínograma: Normoproteínea con disminución de la Albúmina. Los ANCA-C se detectaron positivos a título 1/20. La nueva biopsia nasal realizada fue inespecífica. Se practicó una tercera biopsia de senos paranasales confirmándose la sospecha clínica y serológica de enfermedad de Wegener. (Figs. 7 y 8).

En el estudio histopatológico se observó una importante respuesta fibrótica a nivel de lámina propia, donde había un intenso infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario, focos de necrosis y degeneración fibrinoide a nivel extravascular, con una importante infiltración de polimorfonucleares neutrófilos y presencia de fragmentos nucleares. El hallazgo más característico era la presencia alrededor de áreas necróticas de células de estirpe histiocítica que se disponían formando empalizadas nucleares. Una de las características más llamativas fue un intenso infiltrado inflamatorio constituido por eosinófilos. A nivel vascular, los cambios destacados fueron la presencia de aislados trombos intravasculares, así como proliferación subintimal.

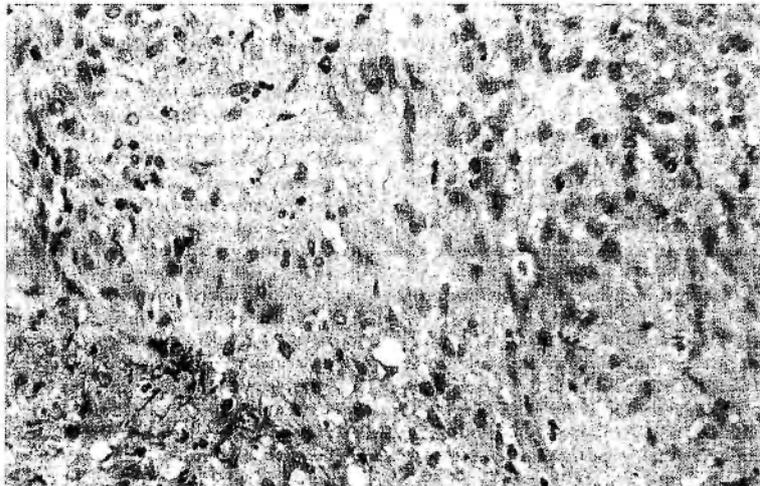
La paciente fue tratada con ciclofosfamida (2mg/kg/día) y prednisona (1mg/kg/día), mejorando la sintomatología a las pocas semanas del inicio del tratamiento.

Meses después de la afectación renal y por deterioro progresivo, la paciente entró en un programa hemodiálisis.

En el momento actual presenta una evolución del exoftalmos, con el desarrollo de neuropatía óptica isquémica, precisando de diálisis por la progresión de la insuficiencia renal.



78



Discusión

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica, clasificada dentro de las vasculitis y de etiología desconocida.

La asociación de esta patología con HLA tipo DR-2 y B-8 puede evidenciar una predisposición familiar (5).

Algunos autores han descrito el hallazgo de alteraciones inmunológicas como aumento de los linfocitos CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 (6). La detección de inmunocomplejos circulantes y su acumulo en tejidos, junto con los granulomas perivascuales sugieren la mediación de mecanismos de hipersensibilidad tipo III y IV (7). Es posible que un antígeno, localizado por inhalación en vías respiratorias superiores, sea el desencadenante de la reacción inmune (8).

La enfermedad puede afectar a cualquier edad, con una media de 40 años y con una predominancia masculina 1,5:1, como se ha comentado en el resumen.

La histopatología característica describe: granulomas necrosantes, infiltrado de células mononucleares, vasculitis en arterias y venas de pequeño calibre y una glomerulonefritis segmentaria y focal.

El diagnóstico de la enfermedad de Wegener requiere al menos dos de los siguientes criterios, con una sensibilidad del 88,2% y especificidad del 92%. (American College of Rheumatology, 1990):

- 1) Inflamación nasal u oral: úlceras orales o secreción nasal purulenta o hemorrágica.
- 2) Alteraciones radiológicas torácicas: nodulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces en la radiografía de tórax.
- 3) Alteraciones en el sedimento urinario: microhematuria o cilindros hemáticos.
- 4) Biopsia con presencia de inflamación granulomatosa: En la pared de un vaso, en la región perivascular o extravascular.

La paciente de nuestro caso clínico cumplía en un principio el criterio 1, sumando posteriormente, el 2 y 3.

Las manifestaciones clínicas iniciales en esta paciente orientaron hacia un síndrome de Sjogren (hipertrofia lagrimal, xeroftalmia).

La evolución de la enfermedad hizo que la paciente presentara una facies leonina, típica de la lepra. Ambos diagnósticos fueron descartados. En la enfermedad de Wegener se debe hacer un diagnóstico diferencial con neoplasias, vasculitis, y enfermedades infecciosas de la misma localización. Los más importantes son: la tuberculosis, lepra, blastomycosis, histoplasmosis, lues, sarcoidosis, panarteritis nodosa, enfermedad de Churg-Strauss, síndrome de Goodpasture, LES (que también puede producir perforación del tabique nasal), granuloma maligno centofacial (que parece tratarse de un linfoma T periférico), sarcoma y carcinoma de células escamosas indiferenciado. Los estudios biopsicos, inmunológicos y cultivos fueron negativos para todas las patologías anteriores en el caso que presentamos. Las manifestaciones clínicas iniciales son más habituales a nivel de senos y fosas nasales (3), con ulceraciones de la mucosa nasal, perforación septal y deformación nasal en «silla de montar» (9) dolor y sinusitis crónica, fundamentalmente en seno maxilar, y con menor frecuencia se afectan senos etmoidales, frontales y esfenoidales. La presentación de otitis media serosa o supurativa (35% de los pacientes) puede hacerlo como manifestación inicial y producir una hipoacusia de transmisión o mixta, como describimos en nuestra paciente. La localización laríngea (8,5% de los pacientes) suele afectar la región subglótica (10), siendo la clínica de disfonía y disnea. Se describen también laringitis debido a la irritación de las cuerdas vocales por la mucosidad faríngea y rinorrea posterior.

Las manifestaciones oftalmológicas aparecen en un 60% de los pacientes describiéndose: uveítis, escleritis, queratitis, diplopia, exoftalmos (11) y neuritis óptica (12). Nuestra paciente presentaba las dos últimas afectaciones.

Las manifestaciones extracraneales más características del Wegener están a nivel renal (83%) y pulmonar. La afectación renal suele presentarse en fases avanzadas de la enfermedad y es el factor determinante de

la mortalidad (13). El diagnóstico precoz, seguido de tratamiento mejora el pronóstico de esta patología (14).

En la tabla anexa, tomada de FAUCI y HAYNES, se especifican los porcentajes respectivos de las diversas afectaciones orgánicas en esta granulomatosis.

Sistema orgánico	%
Pulmón	94
Senos paranasales	91
Riñón	85
Articulaciones	67
Nariz y nasofaringe	64
Oído	61
Ojo	58
Piel	45
Sistema nervioso	22
Corazón	12

En relación con los datos de laboratorio del Wegener, el más específico y sensible es la titulación de ANCA (Anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos). Los ANCA, detectados por inmunofluorescencia indirecta, producen dos tipos de patrones: citoplasmático (ANCA-C), que es más común en la patología de Wegener, y perinuclear (ANCA-p). RAO y cols. (1995), presentan un meta-análisis acerca del valor diagnóstico de los ANCA-C en la enfermedad de Wegener, concluyendo que la sensibilidad de la prueba oscila entre un 34% y 92%, y la especificidad entre 88% y 100%. La titulación de ANCA-C ayuda al diagnóstico precoz en pacientes con enfermedad limitada y ausencia de datos histopatológicos típicos (4), siendo útil para el diagnóstico de las recidivas (15) y la extensión de la patología. La titulación de estos anticuerpos y los niveles de VSC, están relacionados con la actividad clínica de la enfermedad y con la eficacia del tratamiento. En nuestra paciente, la detección de los ANCA-C nos permitió orientar el diagnóstico (aunque las primeras biopsias fueron negativas como lesiones típicas del Wegener). Otros datos de laboratorio inespecíficos son: la elevación

de la PCR, leucocitosis moderada, trombocitosis y una hiper-gammaglobulinemia a expensas de IgA. La máxima rentabilidad diagnóstica se obtiene del tejido pulmonar, mediante biopsia a cielo abierto. En cabeza y cuello son los senos paranasales donde, con mayor frecuencia, se consiguen resultados histopatológicos con las características del Wegener. En nuestra paciente fue la biopsia del seno maxilar la que nos confirmó la enfermedad. El diagnóstico siempre debe completarse con el estudio anatomopatológico de la lesión, encontrándose muchos casos de biopsias de fosas nasales negativas, descritas como necrosis e inflamación inespecífica (21).

El tratamiento de elección es la ciclofosfamida asociada a prednisona. La ciclofosfamida se administrará a dosis de 2mg/Kg y día aunque, en las formas de mayor severidad (enfermedad pulmonar hemorrágica o glomerulonefritis rápidamente progresiva), puede iniciarse la medicación con 4 mg. La ciclofosfamida es mantenida al menos 1 año una vez alcanzada la remisión clínica y la desaparición de los ANCA. La prednisona se administrará a dosis de 1mg/kg y día durante el primer mes, disminuyendo paulatinamente y se suprime aproximadamente entre los tres y los seis meses. Con este tratamiento se describen remisiones a largo término en, aproximadamente, el 90% de los pacientes (13), frente a una mortalidad del 93% previa al uso de la ciclofosfamida. Debido a la toxicidad de este fármaco, es necesario el control de la cifra de leucocitos, que debe mantenerse por encima de 3.000/mm³. En relación con otros efectos secundarios de la ciclofosfamida, el Instituto Nacional de Salud de Bethesda (TALAR-WILLIAMS et al.) publica la necesidad de una vigilancia vesical citoscópica, cada uno o dos años en pacientes tratados con ciclofosfamida, por la posibilidad de desarrollo de cáncer vesical cuando rebasan una dosis total acumulativa de 100 g. El estudio se realizó con 145 pacientes, presentando, la mitad del grupo y a largo plazo (8,5 años de promedio), hematuria

micro o macroscópica y, un 5% de éstos, un carcinoma vesical de células transicionales. El cotrimoxazol se utiliza con buenos resultados en las formas localizadas de la enfermedad, y en el mantenimiento de las formas generalizadas (16). Se ha comunicado que el empleo del cotrimoxazol oral es capaz de reducir el número de recaídas en pacientes que han sido tratados previamente con la pauta habitual hasta conseguir una remisión estable. STEGEMAN y colaboradores comprueban, en un estudio aleatorizado doble ciego con placebo, el papel del cotrimoxazol en la prevención de las recaídas de esta vasculitis, en base a un grupo de 81 pacientes seguidos durante dos años. La conclusión es que el cotrimoxazol tiene eficacia preventiva, quizá por su papel como antiinfeccioso, disminuyendo el número de episodios infecciosos, especialmente los respiratorios, no descartándose una actividad inmunosupresiva del fármaco. Las cifras de

remisión completa con el empleo del cotrimoxazol, en los casos indicados, están alrededor del 93% (17). Se han realizado estudios donde se compara el tratamiento combinado de ciclofosfamida y cotrimoxazol en las formas generalizadas, en relación con el tratamiento con ciclofosfamida y prednisona (18, 19), obteniéndose buenos resultados. También se están realizando ensayos con otros fármacos, como el metrotexate, siendo necesario contrastar en un futuro todos estos estudios. ◀

J. A. Rosell, Jefe de Servicio ORL. L. Uceda, Médico Adjunto ORL. J. Puertas, Médico Adjunto ORL. F. Ramiro, Jefe de Sección ORL. L. Ortega, Médico Adjunto A. Patológica.

Bibliografía

1. WEGENER, F.: «Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen». *Verh Dtsch Pathol Ges*, 1936. 29:202.
2. CARRINGTON, CB.; LIEBOW, AA.: «Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type». *Clinical Studies*, 1966. 41:497-527.
3. Fireside Conference 19. «Wegener's granulomatosis and letal midline granuloma». *Rhinol*, 1992 (suppl. 14):269-273.
4. MAGUCHI, S.; TAKIZAWA, M.; RYU, T.: «Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibody for the diagnosis of Wegener's granulomatosis in early stage». *Nippon Jibinkoka Gakkai Kaiho*, 1993. 96(8):15-29.
5. GROSS, WL.: «Wegener's granulomatosis. New aspects of the disease course, immunologic procedures and stage adapted treatment». *Sarcoidosis*, 1989. 6:15-29.
6. RASMUSSEN, N.; PETERSEN, J.: «Cellular immune responses and pathogenesis in c-ANCA positive vasculitides». *J. Autoimmun.*, 1993. 6(2):227-36.
7. FAUCCI, AS.: *Vasculitis. Harrison. Principios de Medicina Interna*, 7.ª ed. 1987. 1762-1764.
8. FAUCCI, AS.; LEAVITT, RV.: «Wegener's granulomatosis». McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 11 edition. Lea y Febiger. London 1989. 1170-1180.
9. KORNBLUT, A.; WOLFF, SM.; DE FRIES, HO., et al.: «Wegener's granulomatosis». *Otolaryngol. Clin. North America*, 1982. 15,3:673-683.

10. MC DONALD, T.J.; NEEL, H.B.; DEREMEE, R.A.: «Wegener's granulomatosis of the subglottis and the upper portion of the trachea». *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1982. 91:588-592.
11. DUNCKER, G.; GROSS, W.L.; NOLLE, B.: «Orbital involvement in Wegener's granulomatosis». *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1992, 201 (5): 309-316.
12. BELDEN, C.J.; HAMMED, L.M.; MANCUSO, A.A.: «Bilateral isolated retrobulbar optic neuropathy in limited Wegener's granulomatosis». *J. Clin Neuroophthalmol*, 1993. 13(2):119-123.
13. ROCA TORRENT, J.; RUIZ MANZANO, J.: *Enfermedades vasculares del pulmón*. Farreras. Ed. 13.º. 833-834.
14. MAGIAS, J.D.; WACKYM, P.; MC CABE, B.: «Early diagnosis of otologic Wegener's granulomatosis using the serologic marker c-ANCA». *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993. 102 (5):337-341.
15. RODRIGUEZ SÁNCHEZ, J.L.: *Enfermedades autoinmunes*. Farreras. Ed. 13.º. 2737.
16. MC RAE, D.; BUCHANAN, G.: «Long-term sulfamethoxazole-trimethoprim in Wegener's granulomatosis». *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993. 119:103-5.
17. SOTO, A.; LOZANO, A.; MÍNGUEZ, L., et al.: «Granulomatosis de Wegener. A propósito de 5 casos clínicos». *An ORL Iber-Amer*, 1994. Xx(3): 231-245.
18. HIRSCH, M.M.; HOUSSEAL, F.A.; COLLARD, P., et al.: «A rare case of bronchial stenosis in Wegener's granulomatosis. Dramatic response to intravenous cyclophosphamide and oral cotrimoxazole». *J. Rheumatol*, 1992. 19:821-824.
19. BRIEDIGKEIT, L.; ULMER, M.; RHEINHOLD-KELLER, E., et al.: «Die therapie der Wegenerschen granulomatose. Erfahrungen mit der konventionellen und der stadienadaptierten Behandlung bei 11 patienten während 24 Jahren». *Z Gesamte Inn Med*, 1993. 48:183-189.
20. MÁRQUEZ, F.J.; SANABRIA, E.; CENJOR, C., et al.: «Manifestaciones O.R.L. de la enfermedad de Wegener». *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 1992. 43(5):355-360.
21. IBÁÑEZ-BERMÚDEZ, F.; CASTILLO CEBALLOS, A.; GALLARDO, A., et al.: «Granulomatosis de Wegener localizada en fosas nasales». *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 1995. 46, 5:361-364.
22. GUTIÉRREZ TRIGUERO, M.; RAMOS MARTÍNEZ, M.A.; BODOQUE CANO, M., et al.: «Granulomatosis de Wegener: revisión diagnóstica a propósito de un caso». *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 1995. 46,6:447-452.
23. GRIJALBA UCHE, M.; LÓPEZ COUSILLAS, A.; MEDINA SOLA, J.J., et al.: «Afectación laríngea aislada como primera manifestación de la enfermedad de Wegener. A propósito de un caso». *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 1997. 48,3:239-241.
24. FAUCCI, A.S.; HAYNES, B.F.; Katz, P., et al.: «Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years». *Ann. Intern. Med.*, 1983. 98:76-85.
25. HAYNES, B.F.: «Wegener's granulomatosis and midline granuloma». *Cecil Textbook of Medicine*. Wyngaarden, Smith and Bennett eds. Philadelphia, 1992. 2:1541-1544.
26. NOLLE, B.; SPECKS, U.; LUDEMANN, J., et al.: «Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis». *Ann. Intern. Med.*, 1989. 111-128.
27. HOFFMAN, G.; FAUCI, A.S.: «Emerging concepts in the management of vasculitic diseases». *Adv. Int. Med.*, 1994. 39:277-303.
28. SILLERO F. DE CAÑETE, J.M.: «Estado presente y perspectivas futuras en el tratamiento de las vasculitis sistémicas». *Sem. Med.*, 1994. 46:2:113-118.
29. STEGEMAN, C.A.: «For the Duch Cotrimoxazole Wegener Study Group. Cotrimoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis». *N. Engl. J. Med.*, 1996. 335:16-20.
30. TALAR-WILLIAMS, C.; HJAZI, Y.M.; WALTHER, M.M., et al.: «Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis». *Ann. Intern. Med.*, 1996. 124: 477-484.
31. RAO, J.K.; WEINBERGER M.; ODDONE, E.Z., et al.: «The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA-C) testing in diagnosis of Wegener granulomatosis». *Ann. Intern. Med.*, 1995. 123: 925-932.