

GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS PRESENTACIÓN CLÍNICA INICIAL EN OFTALMOLOGÍA

Dra. Lidia Lucero Patiño Torres¹, Dra. Melissa Flores Marín², (1) Residente de Tercer Año Oftalmología dra.lidia.patino@gmail.com, (2) Adscrita al servicio de Oftalmología Alta especialidad en Neurooftalmología, Órbita, Párpados y Vía Lagrimal.

Hospital ISSSTE Tultitlán

Palabras clave: (Granulomatosis con Poliangeítis, c-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilo, SARS COV 2: Coronavirus humano tipo 2)

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de masculino de 75 años originario de Hidalgo y residente del Estado de México desde hace más de 30 años, taxista retirado, con antecedente de hipoacusia de conducción (secundaria a otoposclerosis) de inicio a los 45 años.

En 2008 fue diagnosticado con Esquizofrenia paranoide de inicio tardío que es tratada con Fluoxetina, Olanzapina y Clonazepam.

Acude al servicio de urgencias el 2 de abril de 2021 por ojo rojo izquierdo e imposibilidad de cierre palpebral (Imagen 1). Como antecedente de importancia refiere vacuna contra virus SARS COV2 cuatro días previo al inicio del cuadro, así como maniobra de Valsalva un día anterior acompañada

de sensación de crepitación en nariz izquierda.



Imagen 1

HALLAZGOS CLÍNICOS

A la exploración oftalmológica en ojo izquierdo encontramos agudeza visual de 20/40 que no mejora, con presión intraocular de 14 mmHg, Ishihara 8/8, limitación a la aducción, supraducción e infraducción. A la biomicroscopia resalta la quemosis e hiperemia conjuntival, 360° de predominio inferior, córnea opacidad periférica (Gerontoxón) 360°, el resto es clara, cámara anterior formada amplia y vacía, iris reactivo, pupila redonda y cristalino con esclerosis nuclear. A la



Imagen 2

fundoscopia presenta bordes papilares hiperémicos y ligeramente borrados, así como algunos cruces arterio-venosos. (Imagen 2).

Se decide inicio de manejo con esteroides tópicos, así como solicitud de laboratoriales generales, donde lo único que se encuentra alterado es eosinofilia de 550 mil cel/mcL y trombocitosis de 473 000 cel/ mcL.

En resonancia magnética se observa infiltrado intraorbitario de predominio medial, que invade seno esfenoidal y maxilar de forma importante, de intensidad variable, heterogéneo, sin bordes definidos que aparentemente respeta la integridad del globo ocular. Con aumento discreto del patrón



Imagen 3



Imagen 4



Imagen 5

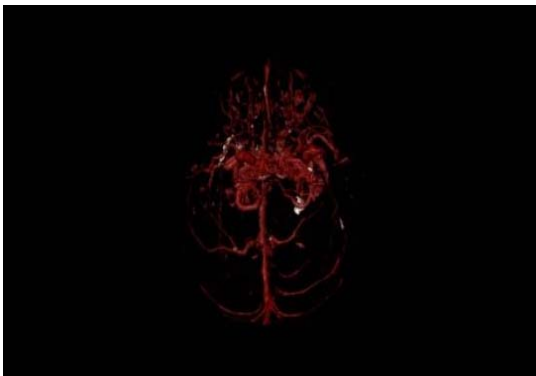


Imagen 6

vascular sin realce al contraste. (Imágenes 3 a 6)

El cuadro clínico del paciente evoluciona desfavorablemente tras un mes de su llegada, con proptosis importante de más de 24 mm, quemosis que sobrepasa el borde palpebral y una agudeza visual de No Percepción de Luz, la masa no es pulsátil y el servicio de neurocirugía

descarta el diagnóstico de fístula carotídeo cavernosa. (Imagen 7)



Imagen 7

MANEJO

Se decide realizar enucleación de ojo izquierdo con toma de biopsia por alto riesgo de malignidad. Durante el procedimiento quirúrgico, la conjuntiva se observa infiltrada de forma importante de un material de consistencia gomosa y coloración amarillenta.

El reporte de patología informa: Conjuntiva, Tenon y estroma de tejido conectivo con zonas de necrobiosis, así como numerosos vasos sanguíneos de pequeño calibre con manguitos perivasculares de infiltrado inflamatorio compuestos por una mezcla de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y algunos eosinófilos. No se observan datos de malignidad. (Imagen 8 y 9).

Llegando así al diagnóstico definitivo de Vasculitis de vasos sanguíneos de pequeño calibre en fase activa.

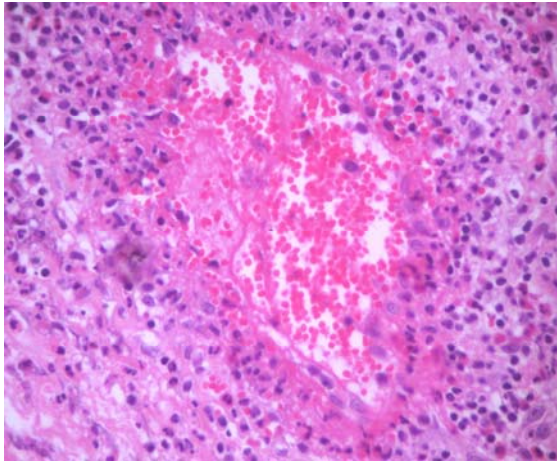


Imagen 8. Fotomicrografías que muestran pérdida de la estructura de las capas del vaso sanguíneo de pequeño calibre por necrosis fibrinoide de su pared y gran cantidad de infiltrado inflamatorio transmural de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y algunos eosinófilos. Cortesía: Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes.

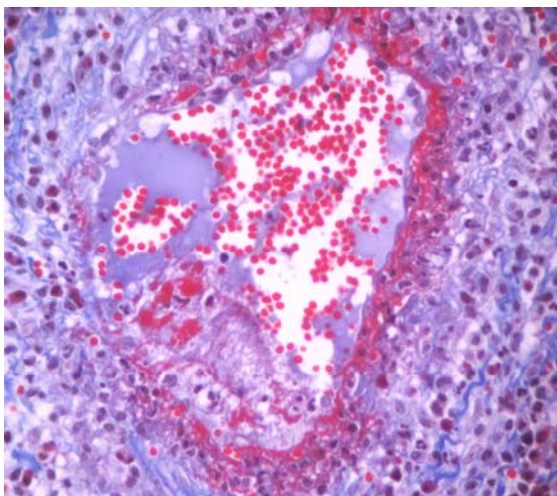


Imagen 9. Fotomicrografía a gran aumento con tinción de tricrómico de Masson que muestra pérdida de la disposición normal de las capas de la pared vascular. Cortesía: Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes

Se complementa el diagnóstico con telerradiografía de tórax y pruebas de función renal encontrando albuminuria

5987.2 mg/24 hrs, microproteinuria de 1088 mg/24hrs y c-ANCA's positivos.

Se inicia manejo con bolos de metilprednisolona 1 gr intravenoso y es referido al servicio de reumatología donde se integra el diagnóstico de Poliangeitis con granulomatosis en fase activa y se implementa manejo inductor de la remisión de la enfermedad con prednisona 1 mg/kg vía oral y de mantenimiento ciclofosfamida.

Finalmente mostramos la evolución en el postquirúrgico al mes de la cirugía (Imagen 10) y a los tres meses posteriores al inicio del manejo de la enfermedad (Imagen 11).



Imagen 10. Evolución al mes postquirúrgico, sin manejo inductor de remisión.



Imagen 11. Evolución tras tres meses de manejo inductor de la remisión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La granulomatosis con poliangeítis; previamente conocida como granulomatosis de Wegener, fue cambiada de nombre en 2011, el objetivo fue hacer una modificación gradual hacia una nomenclatura que se base en la descripción o etiología de la enfermedad.

Heinz Klinger realizó los primeros informes en 1931 y Friederich Wegener en 1939; sin embargo, la descripción final y la denominación como Granulomatosis de Wegener la realizaron Godman y Churg en 1954, quienes describieron la tríada característica de la enfermedad.

La Granulomatosis con poliangeítis, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica sin vasculitis que afectan vasos pequeños; por su asociación con los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) son llamadas vasculitis ANCA positivas y de ellas la granulomatosis con poliangeítis es la más frecuente.(Tabla 1).

Sus características primordiales incluyen inflamación granulomatosa necrosante y vasculitis pauciinmune de pequeños y medianos vasos. Su prevalencia es de 1 a 9/100,000 habitantes, siendo más común en descendientes del norte de Europa, con leve incremento en el género masculino (relación 1.5:1), teniendo el género femenino tendencia a enfermedad más limitada. Su edad típica de presentación es entre los 35 y 55 años.

Como problema multisistémico puede afectar a cualquier territorio de la economía, aunque tiene predilección por las vías aéreas y riñones.

Entre los cambios histológicos de la granulomatosis con poliangeítis se encuentra una vasculitis necrosante de arterias y venas de pequeño calibre, y la formación de granulomas intravasculares o extravasculares. En la vía respiratoria superior los cambios van desde sinusitis con granulomas mucosos hasta lesiones ulcerativas de la nariz, paladar o faringe; morfológicamente aparecen granulomas con patrón de necrosis central y vasculitis. La afectación pulmonar aparece de modo normal en forma de múltiples infiltrados nodulares cavitados y bilaterales; los granulomas se encuentran rodeados de fibroblastos proliferativos con células gigantes e infiltrado leucocitario.

En fases avanzadas de la enfermedad se observa compromiso granulomatoso necrotizante extenso, que involucra el parénquima pulmonar, por lo que pueden aparecer hemorragias alveolares extensas. Las lesiones renales se caracterizan por una glomerulonefritis focal, que se refiere a afectación de menos del 50% de los glomérulos observados, y segmentaria en la que el compromiso es de sólo una parte del glomérulo. Lesiones glomerulares avanzadas se caracterizan por necrosis difusa e incluso glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas (cúmulos de fibras celulares y fibrina que llenan parcial o totalmente el espacio de Bowman).

PATOGENIA

Un porcentaje importante (aproximadamente 95%) de los pacientes con este tipo de vasculitis presentan PR3- ANCA (previamente conocido como c-ANCA). Los anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA) son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos en contra ciertas proteínas de los gránulos citoplasmáticos (que contienen principalmente enzimas) de neutrófilos y lisosomas de los monocitos. Existen 2 categorías de ANCA, que antes se clasificaban según la distribución intracelular de su antígeno objetivo: c-ANCA (citoplasma) o p-ANCA (perinuclear). En la actualidad se clasifican de acuerdo a la especificidad del antígeno en PR3-ANCA (previo c-ANCA) cuyo objetivo es la enzima proteinasa 3 en gránulos azurófilos de neutrófilos, y MPO-ANCA (previo p-ANCA) cuyo blanco principal es la mieloperoxidasa. Las células mononucleares de los pacientes que presentan granulomatosis con poliangeitis muestran mayor secreción de interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 12 (IL-12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden existir síntomas constitucionales inespecíficos como malestar, astenia, adinamia, artralgias, anorexia, pérdida de peso y fiebre

. Las lesiones de las vías respiratorias superiores incluye frecuentemente compromiso nasal como sangrado, ulceración y obstrucción; la inflamación del cartílago nasal puede originar una

perforación provocando una deformidad en silla de montar. La estenosis traqueal subglótica (por debajo de las cuerdas vocales) es una característica importante de la con poliangeitis. Puede haber afectación del oído tan grave que produzca una sordera, además hay compromiso en muchos casos de los senos paranasales con dolor y secreción.

Las manifestaciones oculares pueden verse en 52% de los pacientes, se ve representada por conjuntivitis leve, dacriocistitis, escleritis, esclerouveitis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares y lesiones ocupantes de espacio en la órbita que dan como resultado proptosis.

Las repercusiones clínicas en el pulmón varían desde nódulos asintomáticos hasta una hemorragia alveolar fulminante; puede haber tos, hemoptisis, sibilancias, atelectasias y disnea aparecen frecuentemente. Puede haber estenosis traqueal y bronquial, masas (pseudotumores inflamatorios) y fístula traqueoesofágica.

La enfermedad renal en la granulomatosis con poliangeitis, representa la mayor parte de los casos letales. Se manifiesta como glomerulonefritis leve rápidamente progresiva con hematuria, cilindros hemáticos y proteinuria de rango no nefrótico; sin el tratamiento apropiado puede surgir una insuficiencia renal crónica de estadio avanzado. El compromiso del sistema cutáneo es frecuente, se manifiesta como púrpura palpable, vesículas, pápulas, úlceras o

nódulos subcutáneos (simulan nódulos reumatoides cuando se encuentran en articulaciones). La afectación del sistema musculoesquelético puede darse como una artralgia u oligoartritis migratoria. Manifestaciones menos frecuentes son: meningitis crónica (cefalea, neuropatía), mononeuritis periférica, pericarditis, vasculitis coronaria o miocardiopatías. En la Tabla 2 (Anexos). se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentes.

La glomerulonefritis pauci inmune se presenta en más de 75% de los casos; no obstante, la insuficiencia renal grave al inicio de la enfermedad se observa de 11 a 17%. La glomerulonefritis focal y segmentaria es la lesión renal característica con cilindros granulares (55%) y eritrocitarios (14%), así como proteinuria mayor a 1 g/día hasta en 60%. La insuficiencia renal crónica se observa de 11 a 32% y es una manifestación de mal pronóstico, en especial cuando se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Las manifestaciones oftalmológicas se presentan en 20 a 50% de los casos e incluyen desde conjuntivitis hasta inflamación grave como queratitis (12 a 20%), epiescleritis, escleritis (12 a 27%), uveítis (2 a 7%) y neuritis óptica (12 a 16%). La dacriocistitis se ha descrito hasta en 18%, así como de los tejidos de la órbita. La proptosis es una manifestación distintiva de la granulomatosis con poliangeitis, se presenta en 15 a 57%. Estas manifestaciones son secundarias a vasculitis de los vasos de la retina o a

extensión del proceso granulomatoso de los senos paranasales o de los tejidos blandos hacia la órbita. La afección ocular es una manifestación primordial de la granulomatosis con poliangeitis que la distingue de otras vasculitis sistémicas y de otras vasculitis ANCA positivas.

DATOS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio dependen mucho de si la enfermedad se encuentra en fase activa o inactiva, en la fase inactiva la sensibilidad para detectar los ANCA disminuye bastante por eso es que un resultado negativo no siempre descarta la enfermedad (existe un 20% de pacientes que no tiene ningún tipo de ANCA positivo nunca). Los pacientes pueden tener VSG (velocidad de sedimentación globular) muy elevada, anemia leve con leucocitosis, hipergammaglobulinemia leve (predominio IgA) y elevación del factor reumatoide. El 90% de los pacientes con enfermedad activa presentan un PR3-ANCA (C-ANCA) positivo y algunos en vez pueden tener MPO-ANCA positivo. El ANCA es un dato complementario y no debe sustituir el diagnóstico histológico de la biopsia ya que puede haber falsos positivos en infecciones y tumores.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La diferenciación de la granulomatosis con poliangeitis con otras vasculitis ANCA positivo o incluso con enfermedades reumáticas sistémicas no es sencillo; además debe suponerse un diagnóstico alternativo como infecciones o tumores. Algunos

diagnósticos diferenciales son: Poliangeitis microscópica, Poliarteritis nodosa, Enfermedad por anticuerpos contra membrana basal (síndrome de Goodpasture), leishmaniosis mucosa, rinoscleroma, granuloma de la línea media, tumores de vía respiratoria o pulmones y granulomatosis linfoide. (Tabla 3)

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de la granulomatosis con poliangeitis mejora enormemente la sobrevida y disminuye las complicaciones mortales, previo al tratamiento adecuado los pacientes con este diagnóstico morían en los siguientes meses.

El tratamiento de las vasculitis ANCA positivas se divide en dos fases: de inducción a la remisión y de mantenimiento.

Ciclofosfamida: fármaco alquilante con actividad antineoplásica y citotóxica, interfiere en la integridad y la función del ADN e inducir la muerte celular en los tejidos en proliferación rápida. Se recomienda una dosis de 2 mg/ kg/día vía oral como inducción con vigilancia de la función renal ya que si hay insuficiencia renal debe disminuirse la dosis; si es un caso grave debe combinarse con glucocorticoides diarios.

La plasmaféresis complementaria mejora la recuperación renal de pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glucocorticoides: se ligan a proteínas receptoras específicas en tejidos

efectores para regular la expresión de los genes que reaccionan a ellos y de este modo cambiar las concentraciones y la disposición de proteínas sintetizadas por los tejidos efectores. El más utilizado es la prednisona 1 mg/kg/día al inicio del tratamiento por casos graves con una reducción progresiva dependiendo de la respuesta. No se recomienda dar como única opción.

Metotrexato: antagonista del ácido fólico por lo que afecta la síntesis de ADN en las células con rápida división. Se usa en casos en los que hay efectos secundarios graves con ciclofosfamida. La dosis es de 0,3 mg/kg cada semana inicialmente y dependiendo de tolerancia se aumenta incluso hasta 20- 25 mg por semana. Efectos secundarios: mielodepresión (riesgo hemorragia o infección), alopecia, cirrosis, neumonitis, nefrotoxicidad, ovogeniaespermatogenia deficiente, aborto y teratogenia.

Rituximab: anticuerpo monoclonal genérico dirigido contra CD20 de los linfocitos B lo que impide su activación, es útil en la granulomatosis con poliangeitis pero tiene ciertas limitaciones como por ejemplo desconocimiento de tasas de remisión o efectos secundarios graves. La dosis utilizada de rituximab es de 375 mg/2 una vez por semana por 4 semanas combinado con glucocorticoides. Algunos efectos secundarios de la aplicación de rituximab son escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, urticaria, reactivación de focos de herpes simple y mayor susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio. Las

recomendaciones de tratamiento usualmente son politerapia, en el caso de enfermedad leve se recomienda el uso de glucocorticoides con metrotexate. Si por el contrario la persona manifiesta síntomas de enfermedad moderada a severa, se recomienda glucocorticoides con ciclofosfamida o rituximab más que glucocorticoides solos.

ANEXOS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS DE ACUERDO AL TAMAÑO DEL VASO SANGUÍNEO AFECTADO

AORTA	-Enfermedad de Takayasu
ARTERIAS GRANDES	-Arteritis a células gigantes (arteritis de la temporal)
ARTERIAS MEDIANAS	-Poliarteritis nodosa (pan) -Enfermedad de Kawasaki
VASOS PEQUEÑOS ANCA POSITIVOS	-Vasculitis Granulomatosa (Granulomatosis de Wegener) -Poliangeitis Microscópica (PAM) -Vasculitis granulomatosa Alérgica (Sind.Churg-Strauss)
VASOS PEQUEÑOS ANCA NEGATIVOS	-Púrpura de Schönlein-Henoch -Crioglobulinemia mixta -Vasc. Leucocitoclásticas Idiopáticas -Vasc Leucocitoclásticas secundarias: -Alérgicas -Infecciosas -Tumorales -Enf. Autoinmunes TC

TABLA 2. SÍNTOMAS SOSPECHOSOS DE VASCULITIS SEGÚN TAMAÑO DEL VASO

GRANDES	MEDIANOS	PEQUEÑOS
Claudicación de extremidad	Nódulos Cutáneos	Púrpura palpable
Presión arterial asimétrica	Úlceras de Piel	Glomerulonefritis
Ausencia de pulsos	Livedo Reticularis	Hemorragia Alveolar
Soplos arteriales	Necrosis Digital	Granulomas cutáneos
Dilatación aórtica	Mononeuritis Múltiple	Uveitis
Trastornos de visión Amaurosis	Microaneurismas	Escleritis / Epiescleritis

TABLA 3. ALGUNOS ELEMENTOS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO

	WEGENER	PAM	CHURG-STRAUSS	PMN
GLOMERULONEFRITIS	++++	++++	++	+
VIA AEREA SUPERIOR	+++	(-)	+	(-)
OJOS ROJOS	+++	+	(+/-)	(-)
COMPROMISO PULMONAR	++++	++	++++	+
NEUROPATIA PERIFERICA	(-)	++++	(-)	+
TUBO DIGESTIVO	(+/-)	(+/-)	++	+++
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	(-)	(-)	(-)	+++
TEST DE ANCA	ANCAc PR 3 (+) 90%	ANCAp MPO (+) 72%	ANCAp MPO (+) 40%	Negativo Negativo (-)
HISTOPATOLOGÍA	Granuloma Necrotizante Vasculítico	Vasculitis Necrotizante	Granuloma Eosinofílico	Vasculitis Necrotizante Segmentaria

BIBLIOGRAFÍA

1. Diana Carolina Jiménez Camacho Granulomatosis con poliangeitis (WEGENER) REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXII (615) 233 - 237, 2015
2. Alfonso García-Luna, Víctor Hugo Nez-Esquivel, Francisco López-Baca, Jorge Mora-Constantino. Granulomatosis con poliangeitis ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 15, No. 1, enero-marzo 2017
3. Brunton Lawrence, Chabner Bruce, Knollman Bjorn (2012). Godman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial McGrawhill. México. 12va edición. Sección VII. Capítulo 42 y 61. Página 1215-1216- 1678-1679.
4. Falk Ronald J., Wolfgang L. Gross†, Loïc Guillevin‡ y colabs. (2011) Published online before, doi: 10.1681/ASN.2011010081 Journal of the American Society of Nephrology. April 1, 2011 vol. 22 no. 4.
5. Fauci, Braunwald y colab (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. Edición 18. Editorial McGrawHill. México.

- Volumen 2. Capítulo 326: Síndromes vasculíticos páginas 2789 a 2792.
6. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al (2007). ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *American Journal of Medicine; Volume 120, Issue 7, July 2007, Pages 643.e9–643.e14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.01*
 7. Florez Jesús, Armijo Antonio, Mediavilla África (2014). *Farmacología humana. Editorial Elsevier. Sexta edición. España. Sección X: Crecimiento neoplásico. Capítulo 59: Quimioterapia antineoplásica. Página 934*
 8. Jones Rachel B., Jan Willem Cohen Tervaert, Thomas Hauser, Raashid Luqmani, Matthew D. Morgan, Chen Au Peh, Caroline O. Savage and colabs (2010). Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA Associated Renal Vasculitis. *The New England Journal of Medicine. Volumen 363 N 3. Páginas 211 a 220. July 15, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169*
 9. Keogh Karina , Steven R. Ytterberg, Fernando C. Fervenza, Kimberly A. Carlson, Darrell R. Schroeder, and Ulrich Specks (2006): Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol. 173, No. 2 (2006), pp. 180-187. doi: 10.1164/rccm.200507-1144OC*
 10. Kumar Vinay, Abbas Abdul, Aster Jon. (2014). *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease. 9 edición inglés. Elsevier. Canadá. Capítulo 11: Vasos sanguíneos. Página 512.*
 11. Olga Vera-Lastra,a* Arturo Olvera-Acevedo,a Alejandro McDonal-Vera,b Manuel Pacheco-Ruelasc y José Arturo Gayosso-Rivera, *Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades y Hospital de infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F., México Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tab., México. Agosto 2008*