

Revisión de literatura



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Revisión de literatura

Enfoque otorrinolaringológico de la granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) Otolaryngologic approach to granulomatosis with polyangitis (Wegener's)

Jorge Luis Alfredo Herrera Ariza*, Perla Villamor Rojas**

* Otorrinolaringólogo, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de San José. Bogotá, Colombia - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Autor para correspondencia.

** Residente de Otorrinolaringología, II año, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 18 de septiembre de 2014

Revisado: 20 de octubre de 2014

Aceptado: 23 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Granulomatosis de Wegener,
Otolaringología.

RESUMEN

Introducción: La granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) es una enfermedad poco frecuente, sin embargo, el 80 a 90% de los casos tienen manifestaciones otorrinolaringológicas, muchas como único síntoma inicial de la enfermedad. **Objetivos:** El propósito de este artículo es revisar la literatura disponible actualizada sobre granulomatosis con poliangeítis: manifestaciones clínicas, estándares de enfoque, diagnóstico y tratamiento en otorrinolaringología. **Diseño:** Revisión narrativa de la literatura. **Materiales y métodos:** Revisión de la literatura mediante búsqueda selectiva por términos MeSH: Otorhinolaryngologic Diseases, Granulomatosis with polyangiitis, Wegener Granulomatosis, de las bases de datos: MEDLINE, Current Contents, Cochrane, Pubmed y Scielo, entre los años 2000 y 2014. **Resultados:** Se revisaron 39 artículos según los requerimientos de los objetivos. La evidencia científica actual reconoce la importancia del conocimiento sobre granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) en otorrinolaringología, para obtener diagnósticos tempranos y ofrecer manejos oportunos. **Conclusiones:** El diagnóstico y tratamiento tempranos de la granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) son las únicas herramientas para mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

Correspondencia:

Dirección: Cll 10 # 18-75

Teléfono: 3118538866 / 353 8000 Ext:140

Correo electrónico: jlaherrera@hotmail.com, perlviro@hotmail.com,

pwillamayor@fucsulud.edu.co

ABSTRACT

Key words:

Granulomatosis with Polyangiitis,
Wegener Granulomatosis,
Otolaryngology.

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a rare disease, however 80% to 90% of the cases have otolaryngologic manifestations, many as initial symptoms of the disease. *Objectives:* The purpose of this article is to review the current literature about granulomatosis with polyangiitis: Clinic manifestations, approach standards, diagnosis and treatment in otolaryngology. *Design:* Narrative review. *Materials and methods:* Literature review by selective search for MeSH terms: Otorhinolaryngologic Diseases, granulomatosis with polyangiitis, Wegener granulomatosis, in the databases: MEDLINE, Current Contents, Cochrane, PubMed and SciELO, between 2000 and 2014. *Results:* 39 articles were reviewed according to the requirements of the objectives. Current scientific evidence recognizes the importance of the knowledge about granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) in otolaryngology, in order to give an early diagnosis and to provide an opportune treatment. *Conclusions:* Early diagnosis and treatment of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) are the only tools to change the prognosis as well as quality of life of patients with this disease.

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) (GP), se define como una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune. Se caracteriza por oclusión vascular con isquemia secundaria de los tejidos afectados, así como aparición de lesiones granulomatosas (1). Esta entidad se encuentra asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), principalmente contra proteínasa 3 (PR3-ANCA) (2), y su espectro de afectación varía ampliamente, desde síntomas leves, inespecíficos y localizados en vías respiratorias altas, hasta afectación multisistémica severa poniendo en riesgo la vida de quienes la padecen. La sospecha de esta patología deriva de los hallazgos clínicos, por lo cual, los otorrinolaringólogos son cruciales en la obtención de un diagnóstico y tratamiento rápido y acertado, previniendo la progresión natural de la enfermedad.

Historia

Históricamente, el primer caso que se ajusta a la descripción de la granulomatosis con poliangeítis, se realizó por Fritz Klinger, quien presentó un paciente con lesiones granulomatosas en la línea media asociado a una glomerulonefritis. Fue en 1934, cuando Friedrich Wegener utilizó por primera vez el término "Granulomatosis rinógena singular" a propósito de los hallazgos histológicos de granulomatosis necrotizante en una autopsia de un hombre de 38 años de edad con insuficiencia renal, deformidad nasal e inflamación del oído medio, la laringe, la faringe y la tráquea (3). Desde entonces se conoce esta patología por el nombre de Granulomatosis de Wegener en honor a Friedrich Wegener, quien fue nombrado *Master Clinician of the American College of Chest Physicians* (ACCP) en 1989 (4). Sin embargo, en el 2007 el ACCP cuestionó su integridad personal y le retiró el *Master Clini-*

can Award debido a investigaciones sobre su participación en el Partido Nacional Socialista y experimentos clínicos en campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial (5). Por lo anterior, en el 2012 el *Chapel Hill Consensus Conference* cambió la denominación de la enfermedad por Granulomatosis con Poliangeítis (GP) (6).

Epidemiología

La GP es una enfermedad rara con una incidencia anual mundial de 3 a 14 casos por millón de habitantes, con una prevalencia mundial estimada de 23.7 a 156.5 por millón de habitantes. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad presenta una variación geográfica importante, siendo mayor en Europa con datos que varían entre 65 a 95 por millón de habitantes (7). En cuanto a la edad de presentación, se presenta típicamente en adultos, con una edad media al momento del diagnóstico de 45 años de edad, aunque se han reportado casos en niños (1).

Afecta ambos géneros por igual y presenta una alta morbilidad por compromiso multisistémico, reportándose una mortalidad secundaria de hasta el 27,4% (7).

Ochoa y Col. en el 2009 (8) estudiaron la prevalencia de las vasculitis primarias en Colombia, encontrando 857 casos de vasculitis primarias, de los cuales 81 casos correspondían a GP, para una prevalencia total de 1,8 casos por millón de habitantes. Junto a Brasil, Chile y México, Colombia tiene una de las prevalencias más altas de GP en Latinoamérica.

Etiopatogenia

En el 2012, el *International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides* categorizó la GP dentro de las vasculitis de vasos pequeños asociado a la presencia de ANCA (9).

Su etiología exacta es desconocida, sin embargo se han llevado a cabo estudios en factores genéticos, ambientales y desregulación epigenética. Knight y col en el 2010 (10), estudiaron los factores genéticos que podrían asociarse al desarrollo de la GP, encontrando una segregación familiar de la GP con un riesgo relativo de 1.56 en parientes de primer grado, así como, se ha demostrado que tanto genes *HLA-DPB1* como *HLA-DPB4* son factores genéticos de riesgo fuertes y reproducibles (11). Los factores ambientales asociados a la producción de ANCA estudiados en la GP incluyen: Infecciones (virus o bacterias, en especial por *Staphylococcus aureus*), exposición a sustancias inhaladas (gases o partículas, en especial el sílice), medicamentos antitiroideos, quimioterapéuticos, antibióticos y cocaína. Sin embargo, se necesitan más estudios para explicar su papel y establecer su importancia como diana terapéutica (12).

Patogénesis de las lesiones granulomatosas

En la GP se evidencia un clásico compromiso dual: por un lado se presenta una inflamación granulomatosa extravascular y por otro lado, una vasculitis necrotizante localizada (Figura 1).

La formación de las lesiones granulomatosas se genera a partir de una respuesta inmune aberrante. Típicamente incluye: Células epitelioides, células gigantes, grupos de células T y B secretoras de autoanticuerpos, neutrófilos que expresan PR3 con microabscesos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos.

Kesel y Col. en el 2012 (13), implantaron cartilago septal de pacientes con GP en ratones inmunodeficientes, quienes presentaron a las pocas semanas destrucción cartilaginosa secundaria a inflamación granulomatosa local, sugiriendo que los fibroblastos son las principales células efectoras impulsadas por linfocitos.

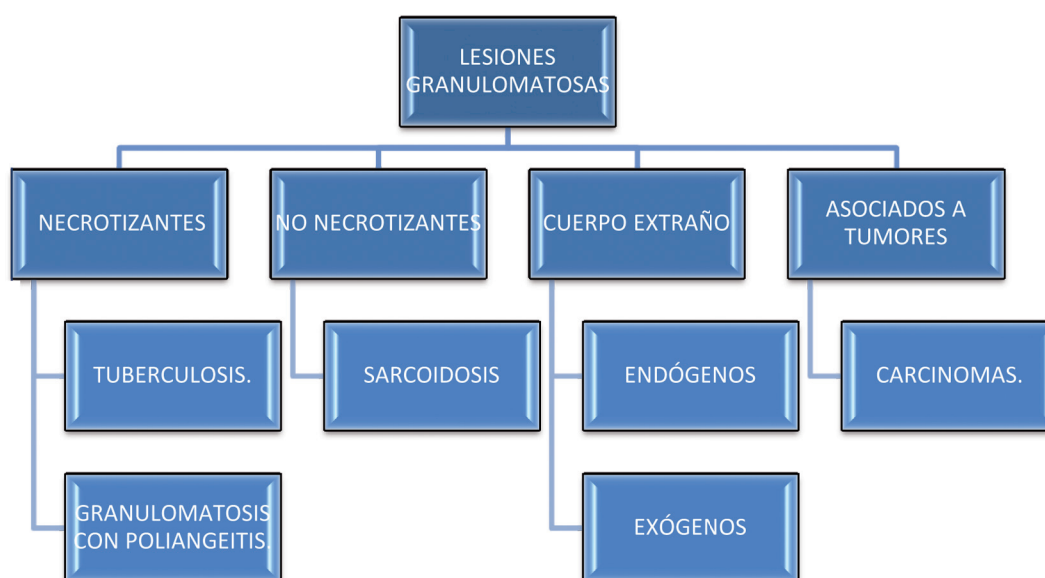


Figura 1. Esquema de las lesiones granulomatosas. La granulomatosis con poliangiitis (de Wegener) se ubica en aquellas que son necrotizantes, al igual que la tuberculosis.

Patogénesis de la vasculitis

Las células endoteliales vasculares son activadas por los ANCA, quienes potencian la expresión de moléculas de adhesión, promueven la liberación de un gran número de células activas a la circulación, así como el desarrollo de microtrombos venosos. El 90% de los pacientes con GP activa y sin tratar tienen ANCA circulantes, en especial PR3-ANCA y ANCA específicos contra mieloperoxidasa (MPO-ANCA). La PR3 tiene mayor expresión en la superficie de los neutrófilos de los pacientes con GP (14).

Los neutrófilos activados por ANCA, interactúan con las células endoteliales a través de moléculas de adhesión, liberando factores tóxicos que causan apoptosis y necrosis. Schlieben y Col. (15), en el 2005 describieron como un neonato de 48 horas de nacido, hijo de una mujer con GP,

desarrolló un cuadro rápidamente progresivo consistente en una hemorragia pulmonar con glomerulonefritis. Lo anterior secundario a transmisión placentaria de IgG ANCA, comprobando como los ANCA actúan rápidamente en la activación, liberación y expresión de mediadores de inflamación.

Manifestaciones clínicas

La GP a menudo se limita a las vías respiratorias superiores, pulmones y riñones, sin embargo cualquier órgano o sistema puede estar afectado: Tracto respiratorio superior, piel, sistema nervioso central, corazón, glándulas salivales, ojos y órbita, mama, tracto gastrointestinal, bazo, glándula pituitaria, glándula tiroidea y tracto urogenital (1). Igualmente, puede incluir una amplia gama de síntomas generales como fiebre, malestar, cefalea, diaforesis nocturna y diarrea.

Compromiso pulmonar

Generalmente hay compromiso del parénquima pulmonar, los bronquios, y en algunas ocasiones, la pleura. La GP se caracteriza por la aparición concomitante de nódulos y hemorragia alveolar. La inflamación necrotizante granulomatosa genera síntomas como tos seca, hemoptisis, disnea, dolor torácico, colapso pulmonar e infección postobstructiva.

En una radiografía de tórax simple el 70% de los pacientes con GP presenta nódulos cavitados únicos o múltiples de 5 a 100 mm de diámetro. En una tomografía axial computarizada de tórax el 80% de los pacientes exhiben nódulos pulmonares y el 50% engrosamiento y derrame pleural (Figura 2). Los hallazgos de neumotórax y fístula broncopleurales son raros pero se han descrito casos (1,16).



Figura 2. Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Paciente de 47 años con GP. TAC de tórax contrastado evidencia múltiples nódulos pulmonares con engrosamiento pleural asociado.

Compromiso renal

El 80% de los pacientes con GP presentan una disminución de la tasa de filtración glomerular. Inicialmente los pacientes suelen ser asintomáticos pero el compromiso renal progresivo termina por manifestarse con hipertensión arterial, edema y hematuria, pudiendo ser potencialmente mortal. Los hallazgos histopatológicos clásicos demuestran glomerulonefritis focal segmentaria, semilunar y necrotizante, asociada o no a ruptura de la cápsula de Bowman. En el 5% de los casos se presenta una glomerulonefritis rápidamente progresiva y en el 11% a 32% una insuficiencia renal crónica de mal pronóstico (17).

Manifestaciones otorrinolaringológicas

La frecuencia de las manifestaciones otorrinolaringológicas en la GP dependen de la población examinada, metodología y definiciones utilizadas. Bad Bramstedt y Col. en el 2000 reunió 155 pacientes con GP, los cuales fueron valorados por otorrinolaringólogos, encontrándose que el 99% de los pacientes presentaban manifestaciones otorrinolaringológicas. Series de casos previas por Nottingham y Col. en el 1998 y

en la clínica de Mayo en 1993 reportan prevalencias de manifestaciones otorrinolaringológicas en GP del 72% al 90%. (Tabla 1)(18,19).

Tabla 1. Prevalencia de manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener)

MANIFESTACIONES	PORCENTAJE
Obstrucción nasal	54%
Epistaxis	50%
Costras nasales	56%
Compromiso sinusal	33%
Disfonia/ estridor	15%
Hipoacusia	24%

Compromiso nasosinusal

La zona de mayor actividad vasculítica nasosinusal es el plexo de Kiesselbacch, donde la isquemia y necrosis ocasionan perforación del cartilago septal. Sin embargo, la perforación septal no es evidente hasta que la enfermedad esta en remisión y el tejido enfermo se absorbe, para entonces si la perforación es amplia, la deformidad nasal en silla de montar suele ser secundaria. La mucosa nasal y cornetes nasales también están afectados con frecuencia, y el edema y la necrosis predisponen a la sobreinfección, siendo el *Staphylococcus aureus* el agente bacteriano más común (18,20,21). Los síntomas clásicos nasosinuales incluyen hiposmia o anosmia, rinorrea, congestión nasal y presencia de costras (Figura 3).



Figura 3. Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Paciente de 47 años con GP, nasosinuscopia de ingreso previo diagnóstico evidenciaba gran edema de la mucosa septal y turbinal, rinorrea, costras y una sinequia septoturbinar en fosa nasal derecha.

Los senos paranasales están frecuentemente afectados, siendo usualmente confundida la inflamación granulomatosa en etapa aguda con procesos nasosinusales bacterianos. En las fases crónicas, el tejido inflamatorio es reemplazado por tejido cicatricial, osificación progresiva del hueso maxilar, evidenciándose frecuentemente un seno maxilar hipoplásico secundario (22).

Otro síntoma que puede estar presente es la epifora, ya sea por compromiso granulomatoso del conducto lagrimal y el saco lagrimal con sobreinfección, o por compresión directa del lagrimal por la inflamación nasal.

El 8% de los pacientes puede desarrollar un tumor reorrbital con próptosis secundaria como extensión de las lesiones de los senos paranasales (18).

Compromiso laríngeo

El compromiso laríngeo de la GP conlleva un importante riesgo de fatalidad. Clínicamente los pacientes cursan con sibilancias, disfonía y estridor, que en etapas tempranas pueden llevar a un diagnóstico equivocado de asma (21). Una estenosis subglótica está presente en el 16% de los pacientes adultos, frente a un 50% de los pacientes pediátricos con GP, de los cuales hasta el 50% requerirá una traqueostomía (Figura 4). Las biopsias de mucosa no se recomiendan ya que usualmente la histopatología solo reporta células inflamatorias o fibrosis sin demostrar vasculitis, necrosis o granulomas. Por otro lado, la toma de muestras laringotraqueales puede empeorar la estenosis laríngea (23).

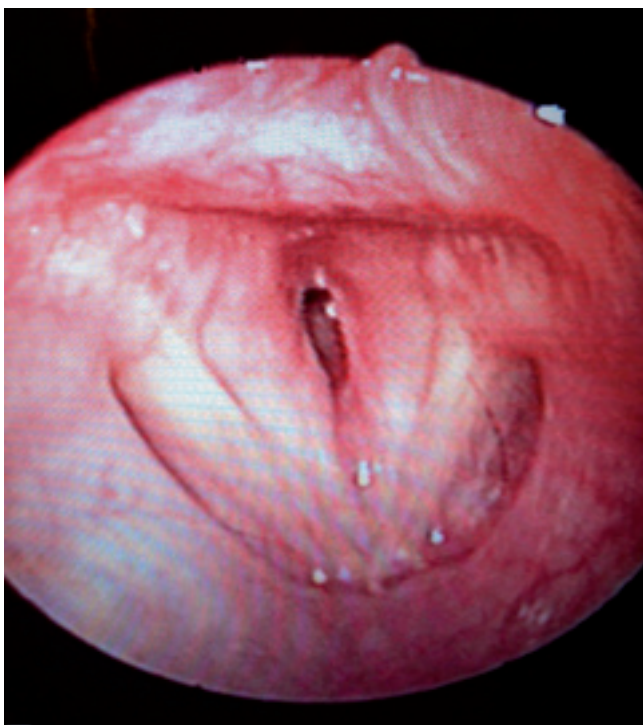


Figura 4. Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Estenosis subglótica en paciente femenina de 65 años con Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener), quién cursaba con estridor bifásico y disnea severa, requiriendo traqueostomía para asegurar vía aérea.

Compromiso otológico

En cuanto a las manifestaciones otológicas de la GP, el cuadro dominante es una otitis media crónica supurativa, coexistiendo una inflamación e irritación secundaria a secreciones nasales en la trompa de Eustaquio con una implicación granulomatosa del oído medio y la cavidad mastoidea (24). En algunos casos excepcionales la lesión granulomatosa puede ser vista a través de la membrana timpánica. Una hipoacusia conductiva está presente en el 85% de los pacientes, secundario a compromiso inflamatorio del oído medio (18). Sin embargo, el cuadro puede progresar hasta el oído interno por acción tóxica de productos inflamatorios desde el oído medio a través de la ventana redonda o por participación granulomatosa directa del oído interno con daño coclear secundario. En estos casos, los pacientes se presentan con hipoacusia neurosensorial y tinnitus incapacitante en el 30% de los casos (Figura 5). Paradójicamente, el vértigo no es frecuente.

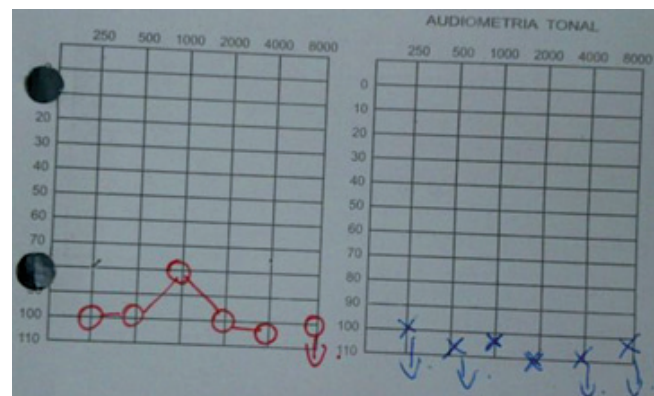


Figura 5. Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Audiometría tonal de una paciente de 47 años con Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener), con hipoacusia neurosensorial bilateral profunda, presentaba adicionalmente otitis media crónica supurativa con parálisis facial periférica bilateral House Brackmann VI/VI.

Otra manifestación otológica usual, rápidamente progresiva y con mal pronóstico, es la parálisis facial periférica. Ésta se cree secundaria a vasculitis de los vasa nervorum, comprometiendo la irrigación del perineuro. Usualmente no hay mejoría al recibir inmunosupresores y esteroides sí el paciente no recibe manejo para la patología sistémica de base.

En muy pocos casos, otros pares craneales están afectados, como el IX, X y XII, lo cual debe tenerse en cuenta al explorar pacientes con GP que cursen con disfonía sin estenosis subglótica (25).

Compromiso de la cavidad oral

La hiperplasia gingival en fresa es un signo patognomónico de la GP y esta presente en el 6% a 13% de los pacientes (Figura 6). Otros hallazgos en la cavidad oral, aunque raros, incluyen úlceras profundas en la lengua, mejillas, encías y paladar (26).



Figura 6. Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Paciente de 47 años con Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener), con lesiones en cavidad oral correspondientes a hiperplasia gingival en fresa.

Compromiso de glándulas salivales

Aunque el compromiso de glándulas salivales es anecdótico, existen algunos casos reportados donde se han presentado como los únicos y primeros signos de la enfermedad, se evidencian glándulas incrementadas de tamaño con o sin áreas necróticas con trayectos fistulosos a piel. Las principalmente afectadas son las glándulas salivales mayores (submandibulares o parótidas) (27).

Diagnóstico

Antes de revisar los métodos diagnósticos disponibles, es perentorio saber que la GP no es un hallazgo incidental y no sobrevendrá un diagnóstico si la enfermedad no se sospecha previamente. Por lo anterior, la importancia del conocimiento de la semiología de esta enfermedad será quién guíe al especialista hacia un diagnóstico certero.

¿Cuándo sospechar?

Se debe sospechar de una GP ante la presencia de:

- Enfermedad de las vías respiratorias superiores, crónica y destructiva, no maligna.
- de nódulos pulmonares sin origen maligno ni infeccioso.
- Estenosis subglótica o traqueal de origen desconocido.
- Síndromes pulmonares y renales.
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Vasculitis de la piel con evidencia de enfermedad sistémica.
- Masas retroorbitales sin origen maligno ni infeccioso.
- Cualquier condición que semeja una vasculitis sistémica.
- Dolor nasal crónico.
- Epifora con o sin dacriocistitis refractaria a manejo convencional.
- Perforaciones septales de etiología desconocida

- Hiperplasia gingival: Encías en fresa con síntomas sistémicos.
- Otomastoiditis crónica rápidamente progresiva o complicada.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de *The American College of Rheumatology* incluyen (28):

- Sedimento urinario anormal, definido por más de 5 glóbulos rojos por campo.
- Hallazgos anormales en la radiografía de tórax, que incluyen nódulos, cavitaciones o infiltrados.
- Compromiso de vía aérea superior (usualmente compromiso otorrinolaringológico).
- Confirmación de inflamación granulomatosa mediante una biopsia.

La presencia de dos o más de estos cuatro criterios tiene una sensibilidad del 88,2 % y una especificidad del 92% (28).

Diagnóstico por ANCA

Aunque dentro los criterios diagnósticos establecidos por *The American College of Rheumatology* no se incluye el estudio de los ANCA, éste estudio complementario es útil cuando se sospecha de esta patología autoinmune. Es trascendental entender que la medición de ANCA siempre debe basarse en hallazgos clínicos y la probabilidad pretest de la enfermedad siempre debe ser valorada (29).

Finkelman y Col. en el 2007 (2) determinaron sensibilidad y especificidad de PR3-ANCA (c-ANCA), encontrando que los niveles de c-ANCA son significativamente mayores en pacientes con enfermedad severa en comparación con pacientes con enfermedad localizada. Los c-ANCA presentaron una sensibilidad del 78% en enfermedad activa severa, frente a una sensibilidad del 69% en enfermedad limitada, mientras que la especificidad se mantuvo en 88% tanto para la enfermedad severa, como para la limitada.

Lan-Huong Thai y Col. en el 2014 (30), realizaron una comparación entre PR3-ANCA (c-ANCA) y MPO-ANCA (p-ANCA) tanto en enfermedad activa, como en pacientes en remisión. Los p-ANCA presentaron sensibilidades mucho menores que los c-ANCA, mientras que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las especificidades. En resumen, se encontró una sensibilidad del 90% para c-ANCA frente a un 5% para p-ANCA en enfermedad activa, una sensibilidad del 70% para c-ANCA frente a un 6% para p-ANCA en enfermedad inactiva, y finalmente una especificidad del 94% para c-ANCA frente a un 97% para p-ANCA, independientemente del estadio de la enfermedad.

Seguimiento por ANCA

Aunque la literatura cuenta con pocos estudios acerca del seguimiento de la GP mediante mediciones de niveles de ANCA, Finkelman y Col. en el 2007 (2), concluyeron que los

niveles de ANCA no son útiles como valoración de respuesta ni seguimiento de la terapia inmunosupresora en pacientes con GP. Sin embargo, Lan-Huong Thai y Col. en el 2014 (30), encontraron que los pacientes que permanecían a pesar de tratamiento con positividad de los ANCA, presentaban más recaídas sistémicas, así mismo, encontraron que la supervivencia libre de enfermedad fue más alta cuando los ANCA eran negativos. Sin embargo, es importante saber que el seguimiento de los pacientes no debe basarse solamente en los niveles de ANCA, ya que los hallazgos clínicos son los pilares fundamentales para la evaluación de respuesta a tratamiento.

Diagnóstico anatomopatológico

A diferencia de los ANCA, el diagnóstico anatomopatológico se encuentra dentro de los criterios diagnósticos de la GP. Por lo anterior, el proceso de toma de biopsias y hallazgos histopatológicos cumple un papel crucial en el diagnóstico de esta enfermedad.

Es importante estar al tanto que la mayoría de las biopsias no muestran las características de diagnóstico típicas como vasculitis, granulomas de células epiteloides, células gigantes y necrosis, por lo tanto las biopsias deben ser usualmente múltiples y representativas, tomadas de los bordes de las zonas inflamadas (18). La confirmación histopatológica de la GP se da con la evidencia de destrucción de la pared del vaso por inflamación y necrosis.

Biopsias de mucosa nasal

La toma de biopsias de mucosa nasal es una práctica común para el diagnóstico de la GP, sin embargo pocos conocen la sensibilidad y especificidad de esta práctica.

Jennings y Col. realizaron un estudio retrospectivo en el 2008 con 53 casos confirmados de GP, a quienes se les tomaron biopsias de mucosa nasal, encontrando una sensibilidad y especificidad del 74% y 100% respectivamente (21). Por otra parte, Borner y Col. en el 2012 (33), encontraron una sensibilidad del 54% con una especificidad del 96% para la biopsia de mucosa nasal. En ambos estudios se evidencia la alta especificidad de esta prueba aunque baja sensibilidad. Podemos concluir que ante una buena probabilidad pretest y una biopsia positiva de mucosa nasal, no se requerirían más estudios complementarios. Por otra parte, una biopsia de mucosa nasal negativa no descarta la enfermedad.

Es de común acuerdo por los autores citados que la resección de mucosa nasal debe limitarse a la toma de muestras necesarias y no se debe tratar de eliminar toda la mucosa inflamada ya que esto ocasiona mayor destrucción de los tejidos vecinos, incluyendo el cartilago septal.

Biopsias renales

En aquellos casos, cuando existe una alta sospecha clínica de GP pero con resultados negativos en la biopsia nasal, se debe remitir al paciente para la toma de una biopsia renal. En estos casos, los hallazgos positivos incluirán glomerulonefritis necrosante con semilunas, necrosis fibrinoide e

infiltrado de neutrófilos con o sin presencia de microtrombos. La biopsia renal presenta una mayor sensibilidad y especificidad que las biopsias nasales, siendo del 91% y 99% respectivamente (32).

Tratamiento

Una vez se cuenta con un diagnóstico certero de GP, se debe proceder al inicio de un enfoque terapéutico oportuno. Ninguna de las manifestaciones clínicas de la GP, incluyendo el compromiso otorrinolaringológico, se controlará sin tratamiento de la patología subyacente.

Terapia de inducción

Para enfocar el tratamiento, es imperioso estadificar previamente al paciente en las diferentes etapas de la enfermedad (32): Localizada, sistémica temprana, generalizada y grave (Tabla 2).

Tabla 2. Etapas de la Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener) y criterios de estadificación

ETAPA	CRITERIOS
LOCALIZADA	Afección del tracto respiratorio superior o inferior, sin síntomas constitucionales.
SISTÉMICA TEMPRANA	Involucra cualquier órgano excepto el riñón u otro órgano vital.
GENERALIZADA	Compromiso renal con niveles de creatinina <5.6 mg/dL
GRAVE	Compromiso renal con niveles de creatinina >5.6 mg/dL o hemorragia pulmonar.

En pacientes con enfermedad localizada el trimetropim/sulfametoxazol tiene un nivel de evidencia IIa con un grado de recomendación A (33). Cuando la patología se identifica como sistémica temprana el metotrexate a dosis 0,3mg/Kg/semanal endovenoso o por vía oral cuentan con un nivel de evidencia Ib con un grado de recomendación A (34). Ante una GP generalizada el medicamento de primera línea es la ciclofosfamida vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día con un nivel de evidencia Ib y grado de recomendación A, aunque en estos casos también es posible la aplicación de ciclofosfamida en pulsos a una dosis de 15 a 20mg/Kg endovenosa cada tres semanas, presentando un mejor nivel de evidencia (Ia), debido a que se ha demostrado menor toxicidad del medicamento aplicado de forma endovenosa, sin embargo el *gold estandar* continua siendo la vía oral ya que se ha visto que los pacientes presentan menores recaídas cuando el medicamento es administrado por esta vía (35). Para la GP grave la plasmaféresis a dosis de 40 a 60ml/Kg tiene un nivel de evidencia Ib, con un grado de recomendación A (36).

Terapia de mantenimiento

Una vez la enfermedad entra en un estado de remisión, se debe continuar una terapia de mantenimiento por 12 a 18 meses. Esta terapia de mantenimiento puede ser con azatioprina 2mg/kg/día vía oral, metotrexate 0,3mg/Kg/semana endovenoso o por vía oral, así como con Leflunomida 30 a 40mg/día por vía oral. Cualquiera de los tres esquemas con niveles de evidencia Ib y grados de recomendación A (37).

Manejo quirúrgico de secuelas nasosinusales

Cualquier manejo quirúrgico de las secuelas de la GP, tal como cirugía endoscópica de senos paranasales o reparación de las deformidades en silla de montar, solo esta indicada en casos de remisión mayores de 5 años por el alto riesgo de destrucción de tejidos sanos, aparición de tejido cicatrizal, riesgo de infección y necrosis de la zona de reparación quirúrgica (21).

Aunque el control de los síntomas nasosinusales depende principalmente del control de la enfermedad subyacente, es posible aplicar terapias adyuvantes para mejorar el control de signos y síntomas: Las irrigaciones nasales con o sin antibiótico, así como preparados con corticoide para uso tópico nasal, pueden contribuir a mejorar el edema y la congestión nasal (18).

Manejo quirúrgico de secuelas laríngeas

Debido al frecuente compromiso laríngeo en los pacientes con GP, en especial en niños, es importante saber que hasta el 50% de los pacientes pediátricos con GP requerirán de una traqueostomía (21). Al igual que en el manejo quirúrgico de los síntomas nasosinusales, el manejo de las estenosis laríngeas debe realizarse cuando la enfermedad de base se encuentra en remisión. Dentro de los tratamientos disponibles se encuentran la dilatación laríngea con o sin aplicación de mitomicina tópica C, la resección con anastomosis termino terminal del segmento estenótico y el láser de dióxido de carbono (18).

Manejo quirúrgico de secuelas otológicas

En la literatura médica disponible actualizada revisada, no se mencionan manejos quirúrgicos para las secuelas otológicas de los pacientes con GP.

Dada la poca prevalencia de la enfermedad la mayoría de estudios disponibles consisten en series de casos, se requieren mas estudios para determinar el papel del manejo quirúrgico en las secuelas otológicas de la GP tales como hipoacusia neurosensorial profunda y parálisis facial periférica.

Conclusiones

Resulta trascendental conocer a detalle las características clínicas y morfológicas de las lesiones producto de una GP que se manifiestan en nuestra área.

Es necesario tener un alto grado de sospecha clínica para un adecuado diagnóstico y manejo que permita mejorar el pronóstico funcional e incluso vital de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42(7): 507-16.
2. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, Peikert T, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, St Clair EW, Davis JC Jr, McCune WJ, Tibbs AK, Ytterberg SR, Stone JH, Specks U; WGET Research Group. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007; 120(7): 643.e9-14.
3. Iglesias GA, Restrepo JF, Valle R, Osorio E. Historia de las vasculitis. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2002; 9(2): 87-121.
4. Rosen MJ. Dr. Friedrich Wegener, the ACCP, and History. *Chest.* 2007; 132(3): 739-41.
5. Rosen MJ. Dr. Friedrich Wegener and the ACCP, Revisited. *Chest* 2007; 132(6): 1723-4.
6. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, et al. American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(4): 863-4.
7. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(3): 447-61.
8. Ochoa R, Ramirez F, Quintana G, Toro C, Cañas C, Osio L, et al. Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación con lo informado para Latinoamérica. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2009; 16(3): 248-263.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1-11.
10. Knight A, Sandin S, Askling J. Increased risk of autoimmune disease in families with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 2010; 37(12): 2553-8.
11. Arning L, Holle JU, Harper L, Millar DS, Gross WL, Eppelen JT, et al. Are there specific genetic risk factors for the different forms of ANCA-associated vasculitis? *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4): 707-708.
12. Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol.* 2013; 9(7): 641-8.
13. Kesel N, Köhler D, Herich L, Laudien M, Holl-Ulrich K, Jüngel A, et al. Cartilage destruction in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) is mediated by human fibroblasts after transplantation into immunodeficient mice. *Am J Pathol.* 2012; 180(5): 2144-2155.
14. Jennette JC, Falk RJ. New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(1): 55-60.
15. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(4): 758-61.

16. Khan AM, Elahi F, Hashmi SR, Mahida KH, Ingrams DR. Wegener's granulomatosis: a rare, chronic and multisystem disease. *Surgeon* 2006; 4(1): 45–52.
17. Ibrahim S. Focal segmental glomerulosclerosis as the sole renal lesion in Wegener's granulomatosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(6): 1118–21.
18. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 13(1): 3-11.
19. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(5): 1021–32.
20. Vega Braga FL, Machado de Carvalho G, Caixeta Guimarães A, Scaramussa L, Jordão Gusmão R. Otolaryngological Manifestations of Wegener's Disease. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013; 64(1):45-9.
21. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener's granulomatosis - a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology*. 1998; 36(4): 188-91.
22. Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA. Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012; 63(3) 206-11.
23. Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Clinical manifestations and treatment of idiopathic and Wegener granulomatosis-associated subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139(1):76-81.
24. Ferri E, Armato E, Capuzzo P, Cavaleri S, Ianniello F. Early diagnosis of Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial paralysis and bilateral serous otitis media. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34(3):379-82.
25. Gómez-Torres A, Tirado I, Abrante A, Esteban F. Wegener's granulomatosis causing bilateral facial paralysis and deafness. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013; 64(2):154-6.
26. Knight JM, Hayduk MJ, Summerlin DJ, Mirowski GW. "Strawberry" gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener granulomatosis. *Arch Dermatol*. 2000; 136(2):171-3.
27. Ceylan A, Asal K, Çelenk F, Köybaşıoğlu A. Parotid gland involvement as a presenting feature of Wegener's granulomatosis. *Singapore Med J*. 2013; 54(9): 196-8.
28. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1101-7.
29. Hagen EC, Rasmussen N; Study Group on ANCA Assay Standardization. Use and abuse of ANCA testing. *Rheumatology in Europe* 1997, 26:126–129.
30. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3) :313-8.
31. Borner U, Landis BN, Banz Y, Villiger P, Ballinari P, Caversaccio M, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2012; 26(6):475-80.
32. Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. [Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment]. *Gac Med Mex*. 2009; 145(2):121-9.
33. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Ene 31. Marz [Consultado 2014 Feb 15] 31; 1:CD007057. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007057.pub3/abstract>
34. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(8): 2461-9.
35. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al; EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(6): 955-60.
36. Gaskin G, Pusey CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher*. 2001; 5(3):176-81.
37. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(1): 25-32.