



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCIONES DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y DIVISION DE
OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO.

Manifestaciones otológicas como sospecha de Granulomatosis de Wegener.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO
PRESENTA:

Dr. Oscar Calderon Wengerman

Asesora de tesis:

Dra. Dina Fabiola González



2010

MEXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Este trabajo de Tesis con No. PROT-19-09-2010, presentado por el alumno:
Oscar Calderon Wengerman. Se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de
la Tesis Dra. Dina Fabiola González Sánchez, con fecha del 26 de Julio del 2010 para su
impresión final.**

**Tutor principal:
Dra. Dina Fabiola González Sánchez**

Autorizaciones

**Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dra. Dina Fabiola González Sánchez.
Asesora de tesis. Médico adscrito a la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza
y Cuello. Del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Dr. Hector Prado Calleros.
Jefe de la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Del Hospital
General “Dr. Manuel Gea González”**

AGRADECIMIENTOS:

A mi Mama: por se que estas siempre conmigo desde el cielo. A mi Papa, Hermana, Cuñado, Dani, Mich, tío, tía y primos Barbara: por creer en mí, apoyarme, estar a mi lado en las buenas y en las malas. A mis abuelos Toyita, Oscar y Tito por haberme impulsado siempre. A mis amigos de toda la vida y a los nuevos que encontré, Pombo, Moni, Perla, Xime, Mike, Ericka, Rocio y Memo. Sin ustedes no hubiera llegado hasta aca y me hicieron estos 4 años inolvidables. A mis maestros: Héctor, Faby, Sergio, Bety y Gerardo por su amistad, enseñanzas, paciencia, y apoyo.

INDICE

Glosario	6
Relación de figuras y tablas	6
Resumen	7
Abstract	7
1. Introducción	8
2. Antecedentes.....	9
3. Justificación	12
4. Hipótesis.....	12
5. Objetivos.....	12
6. Material y Métodos	12
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	14
8. Discusión	18
9. Conclusiones	19
10. Perspectivas	19
11. Bibliografía.....	20

GLOSARIO

ANCAS: Anticuerpos antinucleares.

ANCAS c: Anticuerpos antinucleares con patrón citoplasmático.

ANCAS p: Anticuerpos antinucleares con patrón perinuclear.

GW.- Granulomatosis de Wegener

Otitis externa: Inflamación de la piel y tejido subepitelial. de la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo.

Otitis media: Inflamación del oído medio.

Otitis media aguda: Inicio rápido de signos y síntomas por menos de 4 semanas.

Otitis media subaguda: de 4 semanas a 3 meses.

Otitis media crónica: se define como un proceso de inflamación no resuelto del oído medio y mastoides por más de 3 meses.

Otitis atípica: Es cuando presenta difícil control (que no responde a tres ciclos de tratamiento convencional), otitis en adultos y otitis con alteración de pares craneales.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Presentación demográfica, edades, afección otológica y afección a otros órganos.

Tabla 2.- Hallazgos en exploración física, diagnóstico otológico y títulos de anticuerpos. OMC, otitis media crónica, OMS, Otitis media serosa, MT membrana timpánica,

Tabla 3. Correlación entre frecuencias involucradas.

Tabla 4: tratamiento médico y quirúrgico en pacientes con GW y su evolución.

Gráfica 1 Niveles de ANCAS en relación al promedio de hipoacusia en las frecuencias del habla, del oído más afectado.

RESUMEN

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad sistémica caracterizada por granulomas necrotizantes, vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre y glomerulonefritis. Existe una forma limitada de la granulomatosis de Wegener que se presenta en la vía respiratoria superior e inferior, donde la mayoría de los pacientes presentan datos clínicos en nariz y senos paranasales. La prevalencia de involucro otológico va del 19 al 38%. En la forma limitada al oído, las biopsias son tomadas de muestras muy pequeñas, por lo que es difícil llegar a un diagnóstico definitivo histológico, por lo que se requieren de estudios como los C- ANCA para llegar a un diagnóstico final. La manifestación otológica más frecuente en la Granulomatosis de Wegener es la otitis media serosa.

El objetivo del estudio es determinar en los pacientes con otitis atípica por medio de inmunofluorescencia indirecta, los niveles de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático la presencia de la fase inicial de la GW.

Se realizó un estudio retrospectivo de 10 pacientes con diagnóstico de granulomatosis de Wegener en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre 2004 al 2010. El diagnóstico fue basado en la historia clínica y títulos positivos de C- ANCA. A los pacientes se les realizó audiometría, examen general de orina y radiografía de tórax.

En los resultados se observó que la manifestación otológica más frecuente fue la otitis media crónica unilateral, seguida de la otitis media crónica bilateral y seguida por la otitis media serosa bilateral. Se concluyó que un diagnóstico y tratamiento temprano son importantes en la prevención de daños irreversibles en oído medio e interno, así como en el involucro de otros órganos como pulmón y riñón.

ABSTRACT

Wegener's Granulomatosis is a systemic disease characterized by necrotizing granulomas, vasculitis of small and medium size vessels and glomerulonephritis. There are different presentations for Wegener granulomatosis that are limited to the upper and lower airways, presenting symptoms in nose and paranasal sinuses. The prevalence of otologic involvement ranges from 19 to 38%. In a limited presentation to the ear, the biopsies that are taken are very small making a definite histological diagnosis difficult. For this reason we rely on laboratory tests such as C-ANCA for a final diagnosis. The most common ear manifestation in Wegener's granulomatosis is serous otitis media.

The aim of this study is to determine in patients with atypical otitis by indirect immunofluorescence, the levels of neutrophil cytoplasmic antibodies with cytoplasmic pattern the presence of the initial phase of the GW.

We performed a retrospective study of 10 patients with Wegener's granulomatosis in the Hospital General Dr. Manuel Gea González from 2004 to 2010. The diagnosis was based on clinical history and positive titres of C-ANCA. Patients underwent audiometry, urinalysis and chest radiograph.

The results showed that the most common otologic manifestation was unilateral chronic otitis media, followed by bilateral chronic otitis media and followed by bilateral serous otitis media. It was concluded that early diagnosis and treatment are important in preventing irreversible damage to the middle and inner ear, as well as the involvement of other organs such as lung and kidney.

1.- INTRODUCCION.

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica caracterizada por granulomas necrotizantes, vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre y glomerulonefritis.

Ferlito y cols y Macias y cols en el 2003 (1,2, 9) reportaron que existe una forma limitada de la granulomatosis de Wegener que se presenta en la vía respiratoria superior e inferior, donde la mayoría de los pacientes presentan datos clínicos en nariz y senos paranasales (85%). La prevalencia de involucro otológico se ha reportado por Murty (4) que va del 19 al 38%.(1) Ocasionalmente las manifestaciones otológicas pueden ser el primer y único signo de la enfermedad y se ha descrito en un 33% de los pacientes. (2) El involucro otológico va del 19 al 38%.(1) En ocasiones puede ser el primer y único sitio afectado por esta enfermedad y se ha descrito en un 33% de los pacientes. (2) Se puede presentar afección otológica en cualquiera de las tres porciones del oído: externo, medio e interno, siendo el oído medio el más comúnmente involucrado de un 40 a 70 %.(3) Friedmann y Arnold en 1993 (18) reportaron que se pueden presentar lesiones cutáneas ulceradas postauriculares, que se pueden confundir con neoplasias, y puede ser un signo de presentación de la GW. Illum y Thorling en 1982 reportaron que se puede presentar perforación de ambos lóbulos auriculares.(19) Takagu en el estudio que realizo en 2002 dividió las manifestaciones otológicas en los siguientes tipos: 1) Otitis media serosa la cual es el hallazgo otológico más comúnmente encontrado en la granulomatosis de Wegener, probablemente secundaria a la obstrucción de la trompa de Eustaquio por granulomas o por inflamación en nasofaringe y ulceración, y puede ser unilateral o bilateral. 2) Otitis media crónica se puede presentar hasta en un 24%, la cual es causada por afección directa al oído medio y a la mastoides. 3) Hipoacusia sensorineural se presenta en una frecuencia de 8%, de etiología desconocida pero se cree que se debe a la presencia de vasculitis en los vasos de la cóclea y de los vasa nervorum y al depósito de complejos inmunes en la cóclea. 4) Vértigo el cual se cree que puede ser causado por depósitos de complejos inmunes en la porción vestibular o por una manifestación de involucro del sistema nervioso central, 5) Parálisis facial, observada en 8 a 10%, usualmente asociada a otitis media. (1).

Dagum en 1998 reporto que ocasionalmente pueden existir lesiones a nivel de sistema nervioso central, que se presentan como neuropatía de los pares craneales IX, X y XI. por o tanto se puede presentar alteración en la movilidad de lengua y hombro . (6)

Wong y cols reportaron en 1999 reportaron la sensibilidad y la especificidad de los ANCA-C cuando es realizado con inmunofluorescencia y es combinado con ELISA anti-PR3 (proteinasas 3) excede a 90 y 98% respectivamente (17) Cadoni y cols en el 2005 reportaron que los ANCA-C son positivos en un 90% en pacientes con GW activa en su forma sistémica y 65% en su forma limitada. En pacientes en completa remisión , la sensibilidad es de 30% y recomiendan que en pacientes con alta sospecha clínica se repitan de forma periódica (3 a 6 meses) por 24 meses los ANCA-C.(7)

2. ANTECEDENTES

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad idiopática, sistémica, se cree que es mediada inmunológicamente, se caracteriza por granulomas necrotizantes, vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre y glomerulonefritis. (1) Friedrich Wegener realizó las primeras descripciones clínicas e histopatológicas de la enfermedad entre 1936 y 1939. Godman y Churg en 1954 establecieron los criterios diagnósticos de la GW los cuales son: Lesiones granulomatosas del tracto respiratorio superior, vasculitis necrotizante y glomerulonefritis. En 1966, Carrington y Leibow describieron una forma de presentación limitada de la GW, la cual solo tenía involucro pulmonar en ausencia de enfermedad renal. Sin embargo si desarrollan una enfermedad restringida a uno o dos de estas áreas, se le conoce como GW limitada. (1,2)

Esta enfermedad afecta hombres y mujeres en igual proporción, la edad promedio de presentación es de 20 a 40 años, predominantemente afecta a pacientes de raza blanca. La incidencia de GW es estimada en 1-3 casos por millón. (1,2)

La etiología es desconocida aunque se cree que es una enfermedad autoinmune (2,3). Se ha propuesto que ciertos medicamentos, infecciones, toxinas ambientales y factores genéticos pueden tener un rol en la patogénesis de esta enfermedad. Algunos fármacos como propiltiuracil y monociclina se asocian con vasculitis, de los factores infecciosos se han implicado como desencadenantes de vasculitis, se ha aislado en la mucosa nasal de los pacientes con GW la bacteria *Staphilococo aureus*. (4,5) En cuanto a los factores ambientales el silicón se ha mencionado como agente etiológico de la vasculitis de vasos pequeños. (7)

La presentación clásica involucra tres regiones: pulmón, riñón y cabeza y cuello. Las manifestaciones en cabeza y cuello son las más comunes seguidos del involucro pulmonar, articular, orbital y renal. La enfermedad pulmonar se manifiesta como lesiones granulomatosas cavitadas con hemoptisis, tos y disnea. Las manifestaciones renales típicamente son: falla renal progresiva con hematuria, proteinuria y cilindro de eritrocitos urinario en el análisis urinario. (4, 5) Dentro de las manifestaciones en cabeza y cuello se puede involucrar el oído, nariz y senos paranasales y laringe. Siendo la más común en nariz y senos paranasales (72%). (7,1)

Las manifestaciones clínicas van de obstrucción nasal leve y dolor en dorso nasal, hasta el colapso nasal total, pueden presentar obstrucción nasal, epistaxis y deformidad nasal. El sitio de afección mas común de actividad de la GW es el área de Kiesselbacch en donde se puede ver necrosis del cartílago septal, sin embargo la mucosa y los cornetes también están involucrados. (7) A la exploración física, el examen nasal revela costras, inflamación de mucosa, tejido de granulación y evidencia de sinusitis. La perforación del septum nasal es relativamente común, resultando en una deformidad en silla de montar que se observa en 10-25% de los pacientes con involucro nasal. La sinusitis crónica es una manifestación frecuente que ocurre en el 50% de los pacientes con manifestaciones nasales. Las manifestaciones en cavidad oral son raras e inespecíficas, se presenta con úlceras no específicas, profundas de la mucosa oral y orofaríngea se observa del 2-6% de los pacientes, también se puede presentar hiperplasia gingival, que comúnmente se conoce como encías de "fresa" (6,7). Así como pueden aparecer lesiones distintivas como úlceras en la lengua, carillo, encías y paladar pero son raras. (7). El involucro ocular y orbitario es común y se puede presentar con proptosis, dolor, diplopía, pérdida visual y celulitis periorbital. Los cambios inflamatorios de la GW son usualmente bilaterales, y pueden representar un extensión de enfermedad etmoidal. En laringe ocasionalmente se puede presentar estenosis subglótica en 9-16% de pacientes y se puede extender de 3- 4 cm. La mitad de estos requerirán traqueotomía. Los síntomas en laringe son estridor, disnea, sibilancias y fonación alterada. (6,7)

El involucro otológico en la GW va del 19 al 38%. (1) En 33% de los pacientes con GW manifestaciones otológicas de manera inicial. (2) En la GW se puede presentar afección otológica en cualquiera de las tres porciones del oído: externo, medio e interno, siendo el oído medio el más comúnmente involucrado de un 40 a 70 %. (2,7)

La otitis a grandes rasgos es la inflamación del oído en cualquiera de sus tres porciones, externo, medio e interno. La otitis externa se caracteriza por inflamación de la piel y tejido subepitelial de la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo. La otitis media se define como una inflamación del oído medio, sin referencia a una etiología específica o patogénesis, ya que todos los espacios neumatizados del hueso temporal son continuos, la inflamación del oído medio puede presentarse

en otras tres regiones de neumatización, las cuales son la mastoides, las celdillas perilaberínticas y el ápex petroso. (20)

La clasificación de la otitis media se basa en la secuencia en que la enfermedad progresa, siendo aguda con un inicio rápido de signos y síntomas por menos de 4 semanas, habitualmente se resuelven con tratamiento antibiótico (amoxicilina, ácido clavulánico) y habitualmente es rara su progresión a afección de pares craneales o su presentación en adultos. Subaguda de 4 semanas a 3 meses y crónica que implica fluido en el oído medio que ha estado presente por más de 3 meses y se caracteriza por perforación de la membrana timpánica y otorrea, ocasionalmente esta otitis puede ser solamente secretora, que se conoce como otitis media serosa. La otitis media crónica se define como un proceso de inflamación no resuelto del oído medio y mastoides. Casi siempre se asocia con perforación de la membrana timpánica. La otitis media con efusión, también llamada oído adhesivo, otitis media no purulenta, otitis secretora, es una condición inflamatoria del oído medio y del sistema de celdillas de aire de la mastoides que se caracteriza por la acumulación de líquido en el oído medio sin signos o síntomas de infección aguda. (21)

Nosotros proponemos que la otitis atípica es cuando presenta difícil control (que no responde a tres ciclos de tratamiento convencional), otitis en adultos y otitis con alteración de pares craneales. En la GW se puede presentar afección otológica en cualquier porción del oído. Friedmann y Arnold (2,10) reportaron que se pueden presentar lesiones cutáneas ulceradas postauriculares, que se pueden confundir con neoplasias, y puede ser un signo de presentación de la GW. También se ha reportado por Illum y Thorling (2) perforación de ambos lóbulos auriculares.

Algunos autores dividen las manifestaciones otológicas en la GW en los siguientes tipos: 1) Otitis media serosa la cual es el hallazgo otológico más comúnmente encontrado en la granulomatosis de Wegener, probablemente secundaria a la obstrucción de la trompa de Eustaquio por granulomas o por inflamación en nasofaringe y ulceración, y puede ser unilateral o bilateral. 2) Otitis media crónica se puede presentar hasta en un 24%, la cual es causada por afección directa al oído medio y a la mastoides. 3) Hipoacusia sensorineural se presenta en una frecuencia de 8%, de etiología desconocida pero se cree que se debe a la presencia de vasculitis en los vasos de la cóclea y de los vasa nervorum y al depósito de complejos inmunes en la cóclea. (2) 4) Vértigo el cual se cree que puede ser causado por depósitos de complejos inmunes en la porción vestibular o por una manifestación de involucro del sistema nervioso central, 5) Parálisis facial, observada en 8 a 10%, usualmente asociada a otitis media. (1, 2).

En algunas ocasiones pueden existir lesiones a nivel de sistema nervioso central, que se presentan como neuropatía de los pares craneales IX, X y XI. (6) por o tanto se puede presentar alteración en la movilidad de lengua y hombro. (6,2)

La GW esta asociada a la presencia de anticuerpos antineutrófilo de citoplasma circulantes. En los cuales el auto antígeno blanco esta primariamente contenido en los gránulos azurófilos. el modelo patogénico mas aceptado, es que los ANCA -C activados inducen daño microvascular y un rápido escalonamiento de inflamación con reclutamiento de células monocelulares.

El diagnostico se debe basar en las manifestaciones clínicas, estudios gabinete, inmunofluorescencia y biopsia. El diagnostico es difícil, mas si se presenta la enfermedad en su forma limitada, por lo que se requieren de estudios como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático que son un grupo de auto anticuerpos dirigidos en contra los constituyentes citoplasmáticos de los neutrófilos y de los monocitos (1,4). que se miden utilizando técnica de inmunofluorescencia indirecta, usando neutrófilos normales que se fijan en etanol y el suero del paciente. Se reconocen dos patrones de tinción: el citoplasmático (ANCA-C) y perinuclear (ANCA-P). El antígeno blanco de los ANCA-C es la proteinasa 3 que se localiza en los gránulos azurofílicos de neutrófilos y monocitos, mientras que el de los ANCA-P es una mieloperoxidasa principalmente. Los ANCA se asocian a la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeítis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss (SCS), que se agrupan bajo la denominación de vasculitis sistémicas de pequeño vaso asociadas a ANCA (12). También se ha descrito la positividad de los ANCA en la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) pauci-inmune, en una gran variedad de enfermedades de naturaleza autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren, la polimiositis/dermatomiositis, la artritis crónica juvenil, la artritis reactiva, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, la colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune tipo I, y en ciertas infecciones (13.).

Los ANCA fueron inicialmente descritos en la década de los 80 en pacientes con GNRP o vasculitis sistémicas (14). ANCA positivos (título de inmunofluorescencia (IFI) igual o superior a 1:20) presentaron vasculitis asociadas a ANCA. Un título de IFI igual o superior a 1:20 es el habitualmente considerado para la positividad de los ANCA. Se ha sugerido que este límite se podría establecer en un título igual o superior a 1:40 con el objetivo de excluir falsos positivos (15). Se han descrito 3 patrones de ANCA en la IFI: citoplasmático, perinuclear y atípico. El patrón P-ANCA o perinuclear se debe más frecuentemente a anticuerpos dirigidos frente a la MPO, y el patrón atípico no suele presentar reactividad frente a la PR3 ni frente a la MPO (11). Ocasionalmente el patrón C-ANCA puede corresponder a anticuerpos dirigidos frente a la MPO, y el patrón P-ANCA a anticuerpos dirigidos frente a la PR3. La presencia de un patrón C-ANCA es excepcional en pacientes sin vasculitis asociada a ANCA o GNRP pauci-inmune. El patrón atípico corresponde habitualmente a una combinación de los patrones citoplasmático y perinuclear. Un reciente consenso del International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (15) ha establecido 4 patrones de ANCA: C-ANCA (patrón citoplasmático granular clásico con acentuación central o interlobular), C-ANCA atípico, PANCA y ANCA atípico. Este comité recomienda además la determinación habitual mediante técnicas de ELISA de la reactividad frente a la PR3 y la MPO. La limitación de la denominación C-ANCA a la descripción clásica de acentuación central e interlobular en la IFI mejora su correlación con la existencia de reactividad frente a la PR3 y con el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA (17)

La GW se asocia con los ANCA-C y menos frecuente con los ANCA-P. Los ANCA-C pueden ayudar al diagnóstico. La sensibilidad y la especificidad de los ANCA-C cuando es realizado con inmunofluorescencia y es combinado con ELISA anti-PR3 (proteínasa 3) excede a 90 y 98% respectivamente (3) Los ANCA-C son positivos en un 90% en pacientes con GW activa en su forma sistémica y 65% en su forma limitada. En pacientes en completa remisión, la sensibilidad es de 30% (2), por lo que algunos autores recomiendan que en pacientes con alta sospecha clínica se repitan de forma periódica (3 a 6 meses) por 24 meses los ANCA-C.(3) El diagnóstico definitivo se obtiene por biopsia, que se puede tomar de riñón, cornetes, mastoides, pulmón y laringe. (6,2). Los cambios característicos en microscopia de luz incluyen arteritis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior y el riñón. Se puede identificar de forma histopatológica la inflamación granulomatosa, células gigantes, necrosis y vasculitis.

En su forma mas desarrollada la GW presenta tres hallazgos característicos histopatológicos, siendo el primero necrosis, segundo inflamación granulomatosa y finalmente vasculitis verdadera. En un estudio realizado por Devaney y cols. (13) dos de los tres hallazgos histológicos fueron sugestivos de GW en 44% de los pacientes. Pero la triada clásica solo se encontró en un 16% de las biopsias de cabeza y cuello. Por lo que el diagnostico se realizaba con dos de tres de los hallazgos. Acompañados de los ANCA y de los contexto clínico apropiado. (6,2)

Cuando se presenta la GW en su forma localizada al oído, como primer sitio involucrado, el diagnóstico es de gran dificultad. Por lo que se debe de basar en una combinación de presentación clínica, un aumento en la tasa de sedimentación de eritrocitos, ANCA C positivo y los hallazgos en la biopsia, todos estos acompañados de un alto índice de sospecha clínica. (2).

Sin embargo en la forma limitada al oído, las biopsias son tomadas de muestras muy pequeñas, por lo que es difícil llegar a un diagnóstico definitivo histológico,

Una vez diagnosticada la GW, se deben de considerar diferentes factores, como las manifestaciones al inicio de la presentación, la extensión en el involucro de la vía aérea y la extensión en el involucro sistémico. El tratamiento médico principal son los anti inflamatorios e inmunosupresivos, antes de la terapia inmunosupresora, la GW tenia una mortalidad del 90% en los dos primeros años de la enfermedad. Por más de 25 años se han establecido las bases de la terapia con esteroides y ciclofosfamida. Este manejo logró cambiar radicalmente la sobrevida de los pacientes, sin embargo, la toxicidad relacionada con la terapia a largo plazo es alta e incluye principalmente malignidad (cáncer de vejiga y mielodisplasias) y procesos infecciosos (bacterianos, por microorganismos oportunistas y virales), con influencia directa de 5.5 % en la mortalidad general por GW. El efecto benéfico de la ciclofosfamida vía oral y parenteral se reconocen ampliamente también se ha observado un alto porcentaje de recaídas: 17.3 y 52 %, respectivamente. Por tal razón, se ha buscado cómo evitar, por un lado, el alto porcentaje de recaídas una vez lograda la remisión y, por otro, cómo reducir la toxicidad y morbilidad relacionadas con el tratamiento. Para mantener la remisión se ha probado la monoterapia con

metotrexate y trimetoprim-sulfametoxazol, logrando porcentajes de remisión de 86 y 58 %, respectivamente. A pesar de la superioridad del metotrexate para mantener la remisión, la toxicidad relacionada es dos veces mayor que la reportada para trimetoprim sulfametoxazol. Por su parte, la superioridad de trimetoprim-sulfametoxazol comparado con placebo llega a 80 % a dos años de seguimiento, y una menor tasa de infecciones respiratorias y no respiratorias.(8) El tratamiento quirúrgico en manifestaciones otológicas se utiliza la colocación de tubos de ventilación timpánicos a los pacientes que presentan otitis media serosa. La mastoidectomía está reservada solo para una minoría de pacientes, que no responden a tratamiento médico. La otitis media de difícil control es cuando no responde a tres ciclos de tratamiento adecuado El medico debe de considerar el diagnóstico de GW de forma limitada al oído en cualquier paciente con otitis media refractaria a tratamiento estándar (2)

3. JUSTIFICACION

Los pacientes con GW pueden manifestar la enfermedad de forma limitada, y en ocasiones puede presentarse solamente con involucro otológico, como en una otitis atípica. Una alta sospecha clínica y tratamiento temprano previene daños irreversibles en oído medio e interno tales como hipoacusia sensorineural, vértigo y parálisis facial, así como neuropatías de otros pares craneales y lesiones en otros órganos como pulmón y riñón.

4. HIPOTESIS

Si los pacientes con otitis atípica presentan títulos elevados de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático posiblemente esta sea una manifestación clínica inicial de la GW

5. OBJETIVO:

Determinar en los pacientes con otitis atípica por medio de inmunofluorescencia indirecta, los niveles de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático la presencia de la fase inicial de la GW.

6. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de 10 pacientes con diagnóstico de granulomatosis de Wegener con manifestaciones otológicas (8 mujeres y 2 hombres) en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre 2004 y 2010. La edad mínima fue de 27 años y la edad máxima fue de 67 años , con una edad media de 47 años. El diagnóstico fue basado en manifestaciones clínicas y títulos positivos de C- ANCA usando técnica de indirecta de inmunofluorescencia. A los pacientes se les realizó audiometría, examen general de orina y radiografía de tórax. Los pacientes fueron valorados en el servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello y en el servicio de Reumatología.

6.1. Tipo de Estudio.

Descriptivo, abierto, transversal, retrospectivo.

6.2 Universo de estudio.

Todos expedientes completos de los pacientes con Otitis media que se presenten al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General Dr. Manuel Gea González del 2007- 2012.

6.3 Criterios de selección:

6.3.1. Criterios de Inclusión.

Expedientes completos de pacientes con otitis atípica, con valoración audiométrica y estudios ANCA-C

6.3.2. Criterios de exclusión.

Expedientes incompletos.

6.4. Definición de variables

6.4.1 Variables Independientes:

Edad, sexo, tipo de hipoacusia por audiometría y grado de hipoacusia.

6.4.2 Variables Dependientes:

Niveles de ANCA y valoración reumatológica.

6.5. Ubicación Temporal y Espacial.

Pacientes con Granulomatosis de Wegener del hospital General Dr. Manuel Gea González, servicios de Otorrinolainrgología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Audiología y Reumatología.

6.6. Tamaño de la Muestra.

10 pacientes con manifestaciones otológicas de GW.

6.7. Métodos de Laboratorio.

Audiometría, anticuerpos antinucleares, placa de tórax y examen general de orina

6.8. Análisis Estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterización de la población: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Por tener dos o más muestras, se utilizará estadística inferencias dependiendo de la variable en el estudio.

6.9. Descripción Operativa del Estudio

Se revisaron los expedientes de los pacientes que presenten afección otológica, que contengan evaluación audiológica y determinación de niveles de anticuerpos anticitoplasma de neutrofilo con patrón citoplasmático, Identificando a los que presenten títulos mayores a 1: 20 de ANCA C que se consideraran positivos, se capturara los datos en una hoja previamente elaborada en EXCEL. Se analizaron los resultados.

7.-RESULTADOS

De los 10 pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener, 8 pacientes presentaron manifestaciones otológicas de manera inicial (80%). De los cuales 1 presentaba otitis media serosa, 2 otitis media crónica bilateral, 3 otitis media crónica unilateral, 1 con vértigo y 1 con parálisis facial . La granulomatosis de Wegener se presentó en 6 de los 8 pacientes (75%) solo limitada al oído. (Caso 1,4,5,6,7,10) (Tabla 1)

Se identifico en 4 pacientes, manifestaciones sistémicas y otológicas (40%), siendo el órgano mas afectado la laringe en 2 pacientes, uno con estenosis subglótica que se acompañó de alteración renal, deformidad en silla de montar y sinusitis. (caso 2), uno con edema de laringe, (caso 9), y afección renal en 3 pacientes, el paciente con estenosis subglótica (caso 1, 2 y 7) y un paciente con afección pulmonar.

La manifestación otológica mas frecuente fue la otitis media crónica unilateral, en 4 pacientes, seguida de la otitis media crónica bilateral en 2 pacientes en donde 1 paciente se presento también con vértigo y seguida por la otitis media serosa bilateral la cual se observó en 2 pacientes, en donde 1 de estos casos también presentaba parálisis facial de lado derecho.(caso 8) Solo 1 paciente presentó hipoacusia sensorineural bilateral como única manifestación otológica. (Tabla 1)

No	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO OTOLÓGICO	OTROS ORGANOS	FORMA DE PRESENTACION
1	F	55	OMC DERECHA	RIÑÓN	MICROHEMATURIA
2	M	42	OMS BILATERAL	RIÑÓN, NARIZ Y SENOS PARANASALES, LARINGE.	PROTEINURIA, SINUSITIS , SILLA DE MONTAR , ESTENOSIS SUBGLOTICA, QUERATITIS ULCERATIVA.
3	F	37	OMC BILATERAL	PULMON	NODULO PULMONAR
4	F	66	OMC BILATERAL; VERTIGO, HIPOACUSIA SÚBITA		
5	M	30	VERTIGO, PLENITUD AURAL y ACUFENO IZQUIERDO.		
6	F	50	OMC DERECHA		
7	F	46	OMC IZQUIERDA	RIÑÓN	
8	F	27	OMS BILATERAL , PARALISIS FACIAL DERECHA, VERTIGO e HIPOACUSIA		PROTEINURIA, SINUSITIS , SILLA DE MONTAR , ESTENOSIS SUBGLOTICA, QUERATITIS ULCERATIVA.
9	F	67	OMC DERECHA A OMS HIPOACUSIA	LARINGE	EDEMA LARINGE
10	F	34	SENSORINEURAL		

Tabla 1. Presentación demográfica, edades, afección otológica y afección a otros órganos. (OMC: otitis media crónica, F: femenino , M masculino)

El diagnóstico en los 10 pacientes fue basado en la historia clínica, exploración física y títulos positivos de C- ANCA usando técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se realizaron biopsias a 3 pacientes , los cuales presentaban granulomatosis de Wegener en forma sistémica , las biopsias fueron tomadas de oído medio , fosa nasal y periorbita, en las que se reportaba únicamente inflamación crónica.(caso 2, 8 y 10)

El hallazgos más frecuentemente encontrado en la exploración física por orden de frecuencia fueron: peroración de MT, que se observo en 40% de los pacientes, (caso 3, 4, 6 y 9) siendo de un diámetro aproximado de 10%, 30%, 30% y 20% respectivamente. El segundo hallazgos más frecuente fue la retracción de MT, en los (casos 2 y 7), seguido por MT integras sin alteraciones (caso 5 y 10) y un caso con abombamiento de MT, (caso 8) .

Tabla 2.- Hallazgos en exploración física, diagnóstico otológico y títulos de anticuerpos. (OMC, otitis media crónica, OMS, Otitis media serosa, MT membrana timpánica)

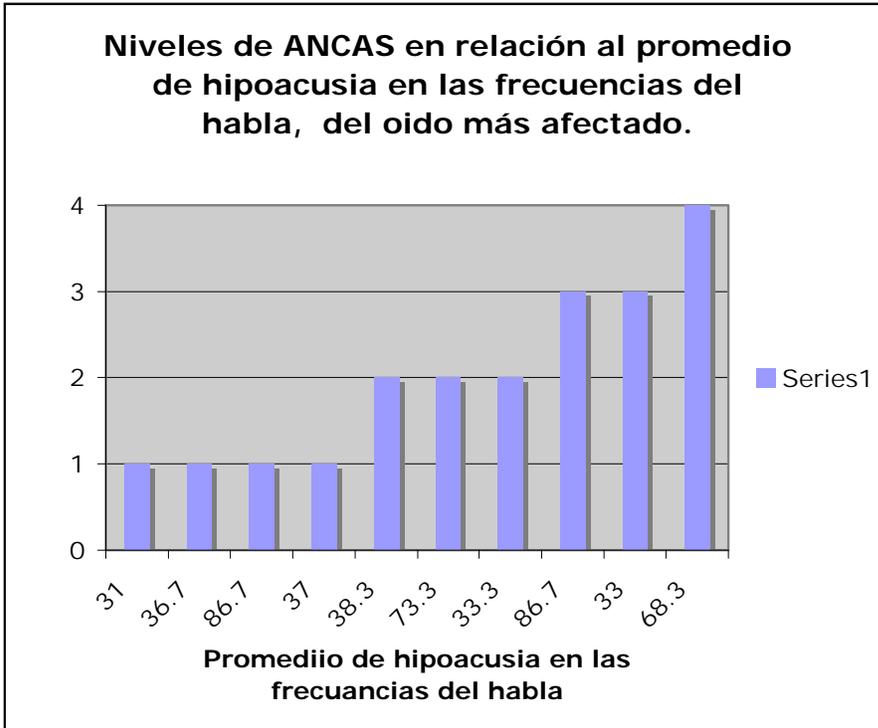
No	DIAGNÓSTICO OTOLOGICO	EXPLORACIÓN FISICA	C-ANCA
1	OMC DERECHA	MT engrosada	1:40
2	OMS BILATERAL	MT con retracción, deformidad en silla montar y estenosis	1:80
3	OMC BILATERAL	MT der. pref. 10% NT izq. miringoesclerosis	1:80
4	OMC bilateral, vértigo, hipoacusia súbita	MT der. perf 30% der. subtotal	1:160
5	vértigo, plenitud auricular izquierda acúfeno izq.	NL	1:160
6	OMC derecha	MT der. perf central 30% en cuadrante anteroinferior. MT izquierda con retracción grado II con tejido de granulación, con otorrea amarillenta	1:40
7	OMC IZQUIERDA OMS BILATERAL, PARALISIS FACIAL DERECHA, VERTIGO E		1:80
8	HIPOACUSIA	MT integras abombadas levemente eritematosas	1:40
9	OMC DERECHA A OMS HIPOACUSIA	MT derecha con perforación del 20%	1:40
10	SENSORINEURAL	MT integras	1:320

Según el resultado audiológico, las frecuencias que más se afectaron por audiometría fueron la frecuencia de 2000Hz, siendo la frecuencia que presentaba mayor grado de hipoacusia en 7 de 10 pacientes, seguido de la de 500 en 2 pacientes y la de 1000 en un paciente. (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación entre frecuencias involucradas. (OD: oído derecho, OI oído izquierdo)

No	DIAGNÓSTICO OTOLOGICO	500	1000	2000	OD	500	1000	2000	OI
1	OMC DERECHA	35	25	35	31,6	25	25	20	23,3
2	OMS BILATERAL	15	20	15	16,6	45	40	30	38,3
3	OMC BILATERAL	65	55	75	65	75	70	75	73,3
4	OMC bilateral, vértigo, hipoacusia súbita	85	80	95	86,6	50	60	60	56,6
5	vértigo, plenitud auricular izquierda acúfeno izq.	20	20	20	20	30	30	40	33,3
6	OMC derecha	35	40	35	36,6	15	10	20	15
7	OMC IZQUIERDA	20	20	20	20	35	30	35	33,3
8	OMS BILATERAL, PARALISIS FACIAL DERECHA, VERTIGO E HIPOACUSIA	85	85	90	86,6	30	30	20	26,6
9	OMC DERECHA A OMS HIPOACUSIA	45	45	50	46,67	20	20	20	20
10	SENSORINEURAL	55	50	60	55	65	70	70	68,3

No se relaciono el grado de hipoacusia con los títulos de ANCAS. Se relacionó el promedio de hipoacusia en las frecuencias del habla (500, 1000 y 2000 Hz) con los niveles de ancás. Siendo el promedio de hipoacusias relacionadas con ancás de: 1:40 promedio de 34 db, 1:80 promedio de 48,3, 1:160 de 59,8 y 1:320 de 68.3. gráfica 1.



Gráfica 1. ANCAS 1=1:40 2=1:80 3=1:160 4=1:320, promedio de hipoacusia por audiometría con los niveles de ANCAS.

El tratamiento en los 10 pacientes incluyó trimetoprim con sulfametoxazol, a 5 pacientes se les agregó prednisona y a 4 ciclofosfamida, lo que dependió de la progresión de la enfermedad. (Tabla 4)

Tabla 4: tratamiento médico y quirúrgico en pacientes con GW y su evolución.
(TVT tubo de ventilación timpánico, TX QX tratamiento quirúrgico, TX MEDICO tratamiento médico.)

No	TX MEDICO	TX.QX	hallazgos	EVOLUCION
1	TMP/SMX			SATISFACTORIO
2	PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA, TMP/SMX,	TVT bilat por OMS bilat	cavidad timpánica con secreción amarillenta y MT con retracción grado III	SATISFACTORIO,
3	TMP/SMX	timpanoplastía under derecha	perforación anterior 35% con placas de timpanoesclerosis y platina fija	Recidiva perforación MT
4	celestamine difenidol, CICLOFOSFAMIDA			SATISFACTORIO
5	metoclorpramida			SATISFACTORIO
6	TMP/SMX	tímpanoplastia der.	perforación MT der. en cuadrante antero inferior	SATISFACTORIO
7	TMP/SMX, CICLOFOSFAMIDA, PREDNISONA.			SATISFACTORIO
8	AMBROXOL PREDNISONA, TMP/SMX, CICLOFOSFAMIDA	TVT der. colgajo timpanomeatal izq.	MT izq. con mucosa engrosada y tejido de granulación y biopsia de mucosa der.	SATISFACTORIA
9	PREDNISONA, TMP/SMX	TVT	Secreción espesa.	SATISFACTORIO
10	TMP/SMX, PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA			VIH POSITIVO

A 2 pacientes (caso 2 y 9) se les colocó tubos de ventilación timpánicos por haber presentado OMS y un paciente con otitis media crónica que progresó después del tratamiento médico a otitis media serosa también fue tratado con tubo de ventilación timpánico ,(Caso 8) además del tratamiento médico.

Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron fueron dos timpanoplastias (caso3 y 6) por perforación de membrana timpánica. La perforación en ambos casos fue antero inferior, en caso 3 fue del 35% y se encontró como hallazgos perforación del 35% así como placas de miringoesclerosis y en el caso 6 fue anterior del 40% .

De los pacientes que se realizó colocación de tubo ventilación timpánico por OMS, (casos 2, 8 y 9), se encontró en el caso 2, secreción amarillenta y tracción de membrana timpánica grado II, en el caso 8, se encontró MT engrosada y con tejido de granulación, en el caso 9, solamente se encontró secreción espesa en oído medio.

Se observó que los pacientes con diagnóstico de otitis media serosa o con otitis media crónica que evolucionó a otitis media serosa después del tratamiento médico presentaron una ganancia auditiva importante en comparación con los pacientes con otitis media crónica e hipoacusia sensorineural.

Uno de los pacientes con hipoacusia sensorineural bilateral como manifestación otológica única, presentaba además infección por el virus de inmunodeficiencia humana, por lo el servicio de infectología inició tratamiento con retrovirales . (Caso 10)

8.- DISCUSIÓN

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad relativamente rara, y es difícil realizar su diagnóstico y más aún si se presenta en su forma limitada.

Debido a que en la forma limitada las biopsias son tomadas de muestras muy pequeñas es difícil llegar a un diagnóstico definitivo histológico, por lo que se requieren de estudios como los C- ANCA para llegar a un diagnóstico final, pero así mismo se requiere de una sospecha clínica alta.

La sensibilidad y la especificidad de los c- ANCA cuando es realizado con inmunofluorescencia y es combinado con ELISA anti-PR3 (proteínasa 3) excede a 90 y 98% respectivamente (3) Los c- ANCA son positivos en un 90% en pacientes con granulomatosis de Wegener activa en su forma sistémica y 65% en su forma limitada. En pacientes en completa remisión, la sensibilidad es de 30% (2), por lo que algunos autores recomiendan que en pacientes con alta sospecha clínica se repitan de forma periódica (3 a 6 meses) por 24 meses los c- ANCA.(3)

En la literatura se reporta que la manifestación otológica mas frecuente es la otitis media serosa, (4) sin embargo en nuestra revisión se observó con mayor frecuencia la otitis media crónica unilateral, seguida de la otitis media serosa, la parálisis facial y la hipoacusia sensorineural.

Cabe señalar que en nuestra serie encontramos que la otitis media serosa se presentó de manera bilateral y la otitis media crónica se presentó de manera unilateral, lo que se explica por la afección de la nasofaringe en la primera y el daño directo a oído medio y mastoides para la segunda.

El tratamiento quirúrgico que se recomienda en los pacientes que presentan otitis media serosa es la colocación de tubos de ventilación timpánico, como se ha visto en la literatura, en donde se observa una mejoría importante en la agudeza auditiva que puede llegar a normoacusia. En los pacientes con otitis media crónica se observó una mejoría importante solo con tratamientos como trimetoprim/sulfametoxazol, prednisona y ciclofosfamida, por lo que no se recomienda otros procedimientos quirúrgicos. (3)

Recientemente se ha reportado que el trimetoprim con sulfametoxazol ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con granulomatosis de Wegener debido a la prevención de infecciones y recurrencia de la enfermedad durante la remisión. Esto se cree que es debido a la aparente correlación entre infección y activación de la granulomatosis de Wegener y a el manejo de las infecciones especialmente las causados por *Staphylococo aureus*, por lo que requiere especial atención a la forma limitada de la granulomatosis de Wegener por su afección a las vías aéreas superiores e inferiores, por lo que se considera como el medicamento de elección para la prevención de recurrencias. (4) Este medicamento fue utilizado en todos los pacientes del estudio, y en las formas limitadas principalmente se observó una baja tasa de recurrencias.

9.- CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la granulomatosis de Wegener puede ser difícil de obtener, aún cuando se emplean métodos diagnósticos histopatológicos o de laboratorio, y es más complicado cuando las manifestaciones otológicas son la presentación única e inicial, por lo que se requiere de inicio una sospecha clínica alta. La resistencia a fármacos, la progresión de los síntomas, la afección sistémica nos pueden orientar hacia este diagnóstico.

De acuerdo a nuestros resultados, los niveles elevados de anticuerpos ANCAS se relacionan con el grado de hipoacusia que presentan los pacientes.

El diagnóstico de granulomatosis de Wegener limitada a oído debe de tener un alto índice de sospecha, una historia clínica completa, exploración física completa y una otitis media de difícil control deben de hacer sospechar de esta vasculitis.

Un diagnóstico y tratamiento temprano son importantes en la prevención de daños irreversibles en oído medio e interno, así como en el involucro de otros órganos .

10.- PERSPECTIVAS

Se continuara el estudio para valorar con un mayor número de pacientes, una asociación entre el grado de hipoacusia y los niveles de ANCAS

11.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Takagi, D. Otologic manifestations of Wegener's Granulomatosis. *The laryngoscope* 2002; 112: 1664-1690.
 - 2.- Ferlito, A. Otological Wegener's Granulomatosis at the time of initial presentation: a potential diagnostic Dilemma. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 675-677.
 - 3.- Gubbels, S. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 685-705.
 - 4.- Murty GE. Wegener's granulomatosis: otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol* 1990; 15: 385 /93.
 - 5.- Nikolaou, A. Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 198-202.
 - 6.- Dagum, P. Otologic Wegener's granulomatosis with facial nerve palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 555-559.
 - 7.- Cadoni G, Prelajade D, Campobasso E, Calo L. Wegener's granulomatosis: A challenging disease for Otorhinolaryngologists. *Acta Oto-Laryngologica*, 2005; 125: 1105 /1110
 - 8.- Cervera-Castillo H, Torres Caballero V, Martinez E, Pizaña S, Blanco F. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (3):249-255.
 - 9.- Macias JD, Wackym PA, McCabe BF. Early diagnosis of otologic Wegener's granulomatosis using the serologic marker C-ANCA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 337 /41.
 - 10.- Calvo J y cols.. Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA): correlaciones clínico-patológicas de una serie de 82 casos. *AN. MED. INTERNA Vol. 19, N.º 1, pp. 7-10, 2002.*
 - 11.- Bang la Cour B, Wiik A, Møier-Madsen M, Baslund B. Clinical correlates
 - 12.- Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and met-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-32.
 - 13.- Merkel PA, Polisson RP, Chang YC, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997; 126:866-73.
 - 14.- Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotising and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-7.
 - 15.- Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 11: 507-13.
- and substrate specificities of antibodies exhibiting neutrophil nuclear activity a methodological study. *J Immunol Methods* 1995; 187: 287-95.
- 17.- Wong RC, Silvestrini RA, Savige JA, Fulcher DA, Benson EM. Diagnostic value of classical and atypical antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) immunofluorescence patterns. *J Clin Pathol* 1999; 52: 124-8.
 - 18.-Friedmann I, Arnold W. *Pathology of the ear*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1993: 147 56.
 - 19.- Illum P, Thorling K. Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982; 92: 801 4.
 20. Kenna MA. *Otitis Media with Effusion*. *Head & Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd ed. BJ Bailey. 1998.pp 1297-1310.
 21. Canalis, R. *The ear comprehensive otology*. Lippincot Williams & Wilkins. 2000 pp. 384-415.