



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL
COSÍO VILLEGAS"

ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO ANATOMO-PATOLÓGICO EN POBLACIÓN
CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS E 2005 - 2015 EN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:
DR. HÉCTOR LUIS ECHEAGARAY SÁNCHEZ

ASESOR:
DR. GABRIEL TONA ACEDO
CO-AUTORES
DR. LUIS FELIPE FLORES SUÁREZ
DRA. NATLLELY ITZEL RUIZ GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA
DE CABEZA Y CUELLO
DR. ARMANDO R. CASTORENA MALDONADO

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO.

AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

RESUMEN	03
ANTECEDENTES.....	04
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN.

Las vasculitis sistémicas primarias no presentan una etiología identificada y se pueden dividir en aquellas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y las que no lo están. La Granulomatosis con Poliangítis (GPA) la Poliangítis Microscópica (PAM) y la Granulomatosis Eosinófilica con Poliangítis (GEP) son patologías asociadas a ANCAs. El abordaje diagnóstico de esta entidad es altamente complejo y dentro de los requisitos para su corroboración se requiere contar con hallazgos anatomopatológicos de certeza o sugestivos según los criterios de Devaney utilizados en este estudio. El objetivo de este estudio es conocer las características anatomo-patológicas, clínicas y endoscópicas de los sitios de biopsias de vía aérea superior e inferior en pacientes con GPA, así como si existe relación entre las mismas.

Se seleccionaron 133 con diagnóstico probable y/o de certeza de GPA que estuvieran registrados en el servicio de anatomía patológica de nuestro instituto. Se eliminaron 19 biopsias según los criterios de eliminación. Las 114 biopsias entraron a un proceso de aleatorización simple donde se obtuvieron 34 biopsias nasales (68%), 7 biopsias laríngeas (14%) y 9 biopsias de vía aérea inferior (18%). Se sometieron a revisión microscópica por patólogo experimentado en vasculitis sistémicas y se utilizando los criterios para GPA de Devaney (cabeza y cuello) y Travis (vía aérea inferior). La relación con síntomas y hallazgos endoscópicos

ANTECEDENTES.

Vasculitis se define como la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos, propiedad que comparten diversas patologías. Para poder diferenciar las mismas se toman en cuenta etiología, patogénesis, tipo de vaso sanguíneo afectado, tipo de inflamación, órganos blancos, manifestaciones clínicas, predisposiciones genéticas y características demográficas. Las vasculitis, a grandes rasgos se dividen en 2 grupos: Las originadas por invasión y proliferación de patógenos en las paredes vasculares y aquellas que no son causadas por invasión. [1]

Las vasculitis de tipo no invasivas se subdividen en primarias y secundarias. Las vasculitis sistémicas secundarias tienen origen en algún padecimiento autoinmune como en el caso del Lupus eritematoso sistémico (LES), a diferencia de las vasculitis sistémicas primarias cuya etiología no está identificada y se pueden dividir en aquellas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y las que no lo están. La granulomatosis con poliangítis (GPA) la poliangítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinófilica con poliangitis (GEP) son patologías asociadas a ANCA. [2]

En el año 2012 se realiza la conferencia de consenso Internacional de Chapel-Hill dictaminado originalmente en 1994 misma que tenía como objetivo la nomenclatura de las vasculitis sistémicas (no invasivas) y proporcionar una definición específica de las mismas. En el 2012 la revisión de este consenso mantuvo como objetivo principal la definición de cada patología. [1]

En el caso de granulomatosis de Wegener fue descrita por primera vez como una variante de poliarteritis nodosa por Klinger en 1931. Friederich Wegener realiza las primeras descripciones histopatológicas en 1936 y 1939. En 1954 Godman y Churg determinan los primeros criterios clínicos y patológicos para realizar diagnóstico, denominando como triada de Wegener a la suma de lesiones granulomatosas de vía aérea, vasculitis y glomerulonefritis. En la revisión de la conferencia del consenso internacional de Chapel-Hill del 2012 (CCCH2012) se desalienta el nombre de “Granulomatosis de Wegener” (GW) y se acuerda la nomenclatura de “Granulomatosis con poliangitis” (GPA), definida: Inflamación granulomatosa necrotizante usualmente involucrando vía aérea superior e inferior, vasculitis necrotizante predominantemente de vasos pequeños y medianos (capilares, arteriolas, vénulas, arterias y venas). Glomerulonefritis necrotizante es común. [3]

La GPA es poco frecuente con una prevalencia estimada de 3/100.000 habitantes, pudiendo manifestarse a cualquier edad con un ligero aumento entre los 30 y 60 años. Afecta a hombres y mujeres y predomina en personas de raza blanca. [4] En cuanto a las características demográficas de la enfermedad, se conoce una prevalencia mayor en las latitudes del hemisferio norte, con un incremento considerable en países como Noruega donde alcanza 30.4 a 95.1 casos por millón de habitantes con una incidencia de hasta 14.4 casos por millón en la población adulta. En latitudes inferiores la prevalencia e incidencia tiene una tendencia a la baja. [5] En América Latina se cuenta con una serie de casos chilena de 58 pacientes con diagnóstico de GPA. [6] En México existe el reporte de una serie de casos con 65 pacientes reclutados desde 1978 hasta 2007.

Criterios De Clasificación en GPA.

La GW se puede clasificar con los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) de 1990 que determina 4 criterios de clasificación:

- 1.- Inflamación nasal u oral definida como desarrollo de úlceras orales dolorosas o indoloras y/o descarga nasal purulenta o sanguinolenta.
- 2.- Radiografía anormal de tórax definida como presencia de nódulos, infiltrados o cavidades a nivel de parénquima pulmonar.
- 3.- Sedimento urinario que se manifiesta como microhematuria (más de 5 eritrocitos por campo) o eritrocitos en sedimento urinario.
- 4.- Inflamación granulomatosa en biopsia que se define como cambios histológicos granulomatosos en la pared arterial o perivascular o extravascular (arteria o arteriola).

Con propósitos de clasificación, un paciente con GPA se puede identificar si se cuenta con 2 de los 4 criterios. La presencia de 2 o más criterios cuenta con una sensibilidad de 88.2% y una especificidad de 92%. [7]

Una estadificación de la gravedad de la enfermedad fue propuesta por el grupo de estudio de ensayos clínicos en vasculitis sistémicas de la comunidad europea en 1995. Se considera localizada en caso de afectar ya sea la vía aérea superior y/o inferior sin afección de otros órganos o síntomas constitucionales. Sistémica temprana cuando afecta cualquiera de sus órganos blancos no vitales, sin enfermedad que amenace la vida. Generalizada cuando presenta afección a cualquier órgano con creatinina menor a 500umol/L (5.6mg/dL). Grave cuando hay

afección renal o de cualquier otro órgano vital y/o creatinina mayor a 500umol/L. Refractaria cuando progresa a pesar de la terapia (esteroides y ciclofosfamida) [8], entre otras.

Así el diagnóstico de GPA tenía que presentar criterios clínicos y anatomopatológicos. [9] En 1990 Devaney et al. Realizan una definición de los criterios histopatológicos para GW en las biopsias de cabeza y cuello ya que el 90% de los pacientes con GPA presentan síntomas en esta región. Se definiendo así criterios mayores y criterios menores para realizar el diagnóstico por biopsia. Estos solo son aplicables si cultivos y tinciones especiales son negativas para infección y si no se cuenta con otra causa probable de lesiones granulomatosas de línea media. Los criterios mayores patológicos se consideran:

- 1.- Inflamación granulomatosa.
- 2.- Necrosis.
- 3.- Vasculitis presentes en la región de cabeza y cuello.

En caso de presentar los 3 criterios mayores más la triada clínica clásica, se considera a la biopsia diagnóstica, o si existen los tres criterios mayores más afección característica del parénquima pulmonar o renal. Con 2 criterios mayores se considera diagnóstica solo con afección clínica característica del parénquima pulmonar y renal, en caso de solo contar con afección pulmonar o renal se considerará como “diagnóstico probable”. Si solo se cuenta con un criterio mayor aunado a la evidencia clínica de afección característica renal y pulmonar se considera la biopsia como “sugestiva” y en caso de solo contar con un criterio mayor

y afección renal o pulmonar se definirá como “sospechosa”. En caso de ausencia de criterios mayores se nombrará “no específica” a pesar de afección multi-orgánica característica. [10]

Existen otros sitios con biopsias diagnósticas más sensibles como pulmón y riñón. Pero a su vez requieren de un personal altamente capacitado, los costos de preparación y hospitalarios se incrementan, así como las comorbilidades y las atenciones post-procedimiento[8]. La GPA se manifiesta con afección a pulmón en un 80% de los casos y en un 40% puede manifestarse como la presentación inicial, los síntomas pueden variar desde tos, estridor espiratorio, hemoptisis y disnea. Estos pacientes pueden tener alteraciones radiológicas como cavitaciones, infiltrados o nódulos, aquellos mayores de 2cm pueden tener cavitaciones hasta en un 25 – 50% presentando el signo de “anillo” que representa una hemorragia pulmonar alrededor del mismo. Otros hallazgos relativamente frecuentes son las consolidaciones. El abordaje de la biopsia de lesiones pulmonares puede ser transbronquial (usualmente asociado con muestras poco representativas), prefiriendo las biopsias transtorácicas por torascopía y las biopsias con aguja Core guiadas por ultrasonidos (USG). Las biopsias pulmonares presentan características diagnósticas de GPA que se clasifican en criterios mayores y menores. Dentro de los criterios mayores son: Necrosis de parénquima, vasculitis y inflamación granulomatosa acompañada de infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, presentándose en el 84,69 y 94% de las biopsias respectivamente. Los criterios menores son poco útiles para el diagnóstico y escasamente sugestivos de actividad. Se consideran:

hemorragia pulmonar difusa, fibrosis intersticial, lesiones obliterantes de los bronquios o bronquiolos, xantogranulomas, eosinofilia. Estos hallazgos solo se vuelven predominantes en 18% de las biopsias pulmonares. Así debido al gran tamaño de la muestra, las biopsias pulmonares cuentan con una especificidad diagnóstica de hasta el 72% en condiciones de actividad de la enfermedad. [11]

Las biopsias renales presentan una mayor especificidad considerándose de hasta el 87%, sin embargo, la afección renal suele ser subclínica en un inicio y se presenta en etapas avanzadas de la patología. El 80% de los pacientes con GPA presentara afección renal siendo solo el 11-32% quienes progresen a una enfermedad renal terminal. Los principales hallazgos histopatológicos son: glomerulonefritis con necrosis segmentaria en un 85% y proliferación extracapilar en un 91.5%. La principal característica de la glomerulonefritis en el paciente con GPA es que es rápidamente progresiva.

El diagnóstico anatomopatológico tiene como limitante que en casos localizados e incipientes puede ser negativo sin importar el sitio a biopsiar, esto entorpece el diagnóstico y retrasa el tratamiento de una enfermedad que puede progresar rápidamente a la fatalidad sin el mismo con una mortalidad de hasta el 82% en el primer año en su forma sistémica.[9] Así el diagnóstico solo basado en consideraciones clínicas puede orientarnos hacia diagnósticos erróneos como enfermedades linfoproliferativas (Linfoma T/NK Extranodal sinonasal), artritis reumatoide, sarcoidosis, poliarteritis nodosa (PAN), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP), poliarteritis microscópica (PAM). [29]

Abordaje diagnóstico. -

La complejidad del abordaje diagnóstico de esta patología y de otras vasculitis sistémicas primarias llevo a Watts et al. A realizar una validación de un consenso metodológico para la clasificación de las vasculitis asociadas a ANCA, donde el primer paso bajo la sospecha de vasculitis sistémicas de pequeños vasos es determinar si se cuenta o no con los criterios de ACR o los criterios de Lanham para GEP. Al no cumplirlos se procede a revisar los criterios de ACR para GPA en caso de acreditarlos se realiza el diagnostico por su alta sensibilidad y especificidad. En caso de no hacerlo, se valora la compatibilidad histológica de biopsia con GPA . Sí se demuestra evidencia histológica compatible se realiza diagnóstico de GPA, de no ser así se buscan marcadores serológicos sugestivos de GPA como: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, principalmente Mieloperoxidasa (ANCA-MPO) con patrón perinuclear y Proteinasa R3 (ANCA-PR3) con un patrón citoplasmático. En caso de no cumplir con ninguna de estas características de GPA se debe buscar el diagnóstico diferencial con MPA y si se descarta la misma con PAN. [13]

La asociación de GPA con marcadores serológicos es bien conocida, los ANCA-PR3 tienen una alta especificidad estando presente hasta en un 90% de los casos y los ANCA-MPO se consideran menos específicos estando en tan solo el 20% de los pacientes. Las asociaciones con estos anticuerpos no solo varían en resultados de laboratorio, sino también de forma clínica. Las asociaciones con ANCA-PR3 suelen ser con estadios avanzados y más sistémicos, e incluso se asocian a menor supervivencia comparados con aquellos ANCA-MPO. [14] Por lo tanto la definición

de estas características son de vital importancia a considerar para el tratamiento, así como factor pronóstico.

Biopsias Nasales. –

En la mucosa nasal y de senos paranasales (SPN) los hallazgos histopatológicos más prevalentes son los granulomas y los micro-abscesos, estos se pueden observar de manera vascular y extravascular. [15] Devaney et al. Presentaron hallazgos diagnósticos de GPA en cabeza y cuello (no exclusivas de nariz y SPN) en un 21 a 23% de sus biopsias. Sin embargo, Colby et al. encontraron hallazgos consistentes de GPA en hasta un 70% de sus biopsias nasales, esto asociado al gran interés y a la gran cantidad de pacientes con GPA con los que cuenta su institución (Clínica Mayo). [16] Para poder incrementar la rentabilidad diagnóstica de las biopsias nasales se recomienda obtener biopsias mayores a 5mm, así como preferir en los casos que sea posible la mucosa de senos paranasales sobre la de mucosa nasal, ya que las primeras se presentan hasta en un 80% como diagnósticas en algunas series, los hallazgos histopatológicos se dividen por algunos grupos de estudio en vasculitis granulomatosa (24%), vasculitis no granulomatosa (18%), focos de necrosis (35%) y células gigantes (59%), otros agregan los micro-abscesos (68%) y eosinófilos (67%). [9] Los patólogos han encontrado dificultad para definir histopatológicamente el concepto de vasculitis y sus factores necesarios para poder realizar el diagnóstico de GPA ya que la vasculitis granulomatosa es infrecuente, otros grupos como Matsubara et al. Usan el término de vasculitis granulomatosa para describir los granulomas en empalizada o histiocitos en empalizada en los vasos sanguíneos, sin embargo describen que la

afección de vasos sanguíneos no es esencial para el diagnóstico de GPA [15] motivo por el cual la patología se ha sub-diagnosticado por los servicios de anatomía patológica.

El comportamiento de la biopsia en el paciente con GPA cuenta con 2 formas de presentación que en la mayoría de los casos se sobreponen, la primera forma surge como necrosis secundaria al desarrollo y expansión de micro-abscesos. Esto empieza como un acumulo de neutrófilos rodeados por histiocitos en empalizada, posteriormente se expande y se convierte en necrosis geográfica y basofílica con histiocitos y células gigantes rodeándolo, en este punto los hallazgos serán descritos como granuloma necrotizante. La segunda forma de presentación afecta primeramente al colágeno, el cual se necrosa y en ocasiones se torna basofílico (también puede presentar necrosis geográfica). Otros hallazgos frecuentes puede ser la presentación de erosión o necrosis de cartílago. [16] Esta progresión de los hallazgos histopatológicos fue retomada por Matsubara et al. Donde se considera más frecuente que la necrosis, el hallazgo de los micro-abscesos; siendo estos característicos de una etapa más temprana de los cambios histopatológicos. [15] Bajo esta consigna es de suma importancia realizar un buen diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, ya que se prestan a la confusión por la producción de pus y en ciertos casos granulomas, los cuales suelen ser circunscritos y de bordes regulares, muy diferentes a los granulomas en empalizada, siendo estos últimos considerados patognomónicos del GPA [18].

Es así como el diagnóstico histopatológico del GPA no se considera sencillo, presenta muchas variables en tanto a características histopatológicas como sitios

de localización, y se requiere de un experto en el área para poder realizar un diagnóstico certero. [19]

Papel del otorrinolaringólogo en GPA. –

Como se había mencionado previamente, la cabeza y cuello suele ser la presentación inicial de la patología (70%), siendo el otorrinolaringólogo el especialista que debe contar con la sospecha diagnóstica para un abordaje y tratamiento oportuno del paciente. Las manifestaciones más comunes son la afección de nariz y senos paranasales hasta en un 92% de los casos, caracterizados por obstrucción nasal, epistaxis, rinorrea mucopurulenta, deformidad en silla de montar, perforación septal, plenitud centrofacial, atrofia de cornetes, sinequias turbinoseptales, estenosis de fosas nasales entre otras. [20]

Las manifestaciones otológicas son menos frecuentes, su incidencia varía de un 5-50%. La manifestación más frecuente es la otitis media serosa con o sin hipoacusia conductiva y es usualmente originada por tejido de granulación en oído medio o nasofaringe acompañada de disfunción de la trompa de Eustaquio. [21] Menos frecuente es la afección de oído interno con hipoacusia sensorineural ya sea por vasculitis de laberinto anterior, deposición de complejos inmunes en la vasa vasorum y vasa nervorum coclear o por compresión del VIII par craneal, asociándose también con síntomas vestibulares.

La afección laríngea y traqueal se presenta de manera relativamente frecuente hasta en un 23% de los pacientes ya sea como ulceraciones o estenosis de la subglotis como las presentaciones más frecuentes. Suelen ser la manifestación

inicial de la enfermedad en un 1-6% de los casos. Los pacientes pueden cursar asintomáticos hasta una etapa avanzada de la enfermedad. En caso de estenosis subglóticas puede existir una estenosis bronquial concomitante.

El 8% de los pacientes puede desarrollar una tumoración retro-orbitaria, a veces por extensión de lesiones sinusales y otras veces por la aparición de tejidos de granulación primario en dicha zona. Un 2% de los pacientes de GPA pueden debutar con proptosis secundaria. [22]

Es así como es necesario que el otorrinolaringólogo posea la sospecha diagnóstica para realizar una adecuada exploración sistemática en los pacientes con síntomas sugestivos de GPA o diagnóstico confirmado, para así contribuir a la realización de un adecuado abordaje diagnóstico y estadificación de la enfermedad, proporcionar un tratamiento oportuno que limite las complicaciones secundarias buscando incrementar de manera significativa la calidad de vida. [4][21] Dentro del arsenal diagnóstico las biopsias nasales a pesar de sus limitaciones previamente mencionadas son una herramienta que, con la adecuada sospecha clínica, la asociación con ANCA-MPO y ANCA-PR3 pueden facilitar y abreviar el tiempo de espera para un diagnóstico definitivo y un tratamiento oportuno reduciendo comorbilidades y mortalidad.

La asociación de características clínicas y endoscópicas nasales pueden favorecer la rentabilidad diagnóstica de las mismas. Las principales lesiones descritas a nivel nasal para realizar el sitio de biopsia son: úlceras, telangiectasias, edema, sinequias, costras mucopurulentas, bordes de perforación septal, nódulos submucosos,

lesiones granulomatosas. Sin embargo, hasta la actualidad no se cuenta con la rentabilidad diagnóstica particular de cada uno de estos hallazgos. [16]

JUSTIFICACIÓN.

La Granulomatosis con Poliangítis es una enfermedad rara y de difícil diagnóstico que requiere sospecha clínica, estudios serológicos y corroboración anatómopatológica. Es una enfermedad que, sin tratamiento es letal en su presentación como enfermedad generalizada, y a pesar del mismo conlleva una alta morbilidad, los pacientes continuamente presentan síntomas en vía aérea inferior y superior, con múltiples visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos otorrinolaringológicos, lo que ocasiona una disminución en la calidad de vida e implica altos costos para el sector salud.

En nuestro instituto existe una gran población de pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangítis (GPA), y contamos con un gran número de biopsias de vía aérea y otros órganos desde el 2005 hasta la actualidad. No contamos con información que unifique los hallazgos histológicos con los clínico-endoscópicos hasta el momento y desconocemos si existe una relación entre ambos.

Así mismo no existe información sobre el uso de criterios diagnósticos específicos para las biopsias pulmonares y de vía aérea superior en nuestro servicio de anatomía patológica, la implementación de los criterios de Devaney & al. para las biopsias de cabeza y cuello, servirán para unificar diagnósticos en espera de disminuir los diagnósticos inespecíficos.

OBJETIVOS.

Objetivo General:

Conocer las características anatómo-patológicas, clínicas y endoscópicas de los sitios de biopsias de vía aérea superior e inferior en pacientes con granulomatosis con poliangítis , así como si existe relación entre las mismas.

Objetivos específicos:

-Conocer el número de biopsias con diagnósticos inespecíficos de granulomatosis con poliangítis de las biopsias de vía aérea superior en nuestra institución.

- Documentar las biopsias con diagnósticos inespecíficos que cuentan con criterios mayores anatomopatológicos para diagnóstico de certeza.

- Correlacionar datos clínico-endoscópicos con el hallazgo de criterios mayores anatomopatológicos de Granulomatosis con Poliangítis.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Lugar del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el Archivo clínico y en servicio de Anatomía Patológica.

B) Descripción de la población de estudio

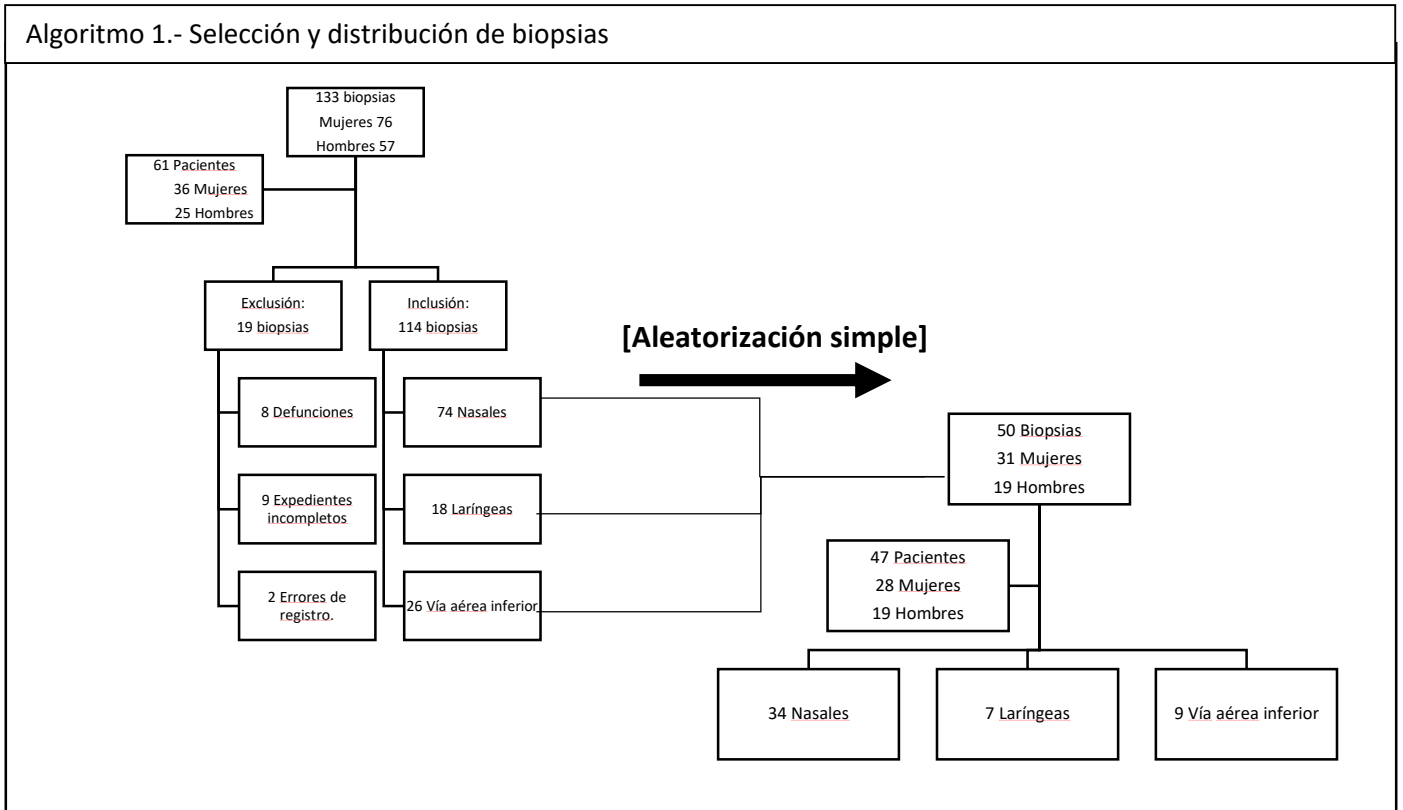
Se seleccionaron pacientes con diagnóstico probable y/o de certeza de granulomatosis con poliangítis que estuvieran registrados en el servicio de anatomía patológica de nuestro instituto.

C) Procedimientos del estudio

Se registraron 133 biopsias con diagnóstico probable y/o certeza de GPA. De los cuales se eliminaron 8 biopsias por tratarse de pacientes con defunción y ausencia de expediente físico. Se eliminaron 9 por expediente clínico incompleto. Otros 2 expedientes fueron eliminados por tratarse de un mal registro del diagnóstico en el registro de anatomía patológica.

Los 114 registros de biopsias pertenecían a 61 pacientes de los cuales 25 son masculinos y 36 femeninos. Se revisaron los 114 resultados de biopsia, así como la información clínica del expediente (+/-) un mes a partir del día de la biopsia para

recabar los datos generales del paciente: Edad, otras biopsias, síntomas, hallazgos endoscópicos, laboratorios clínicos, existencia o no de GPA generaliza.



Se recabaron datos de la relación de pacientes con diagnóstico de GPA con titulación positiva de C-ANCA, P- ANCA, ANCA-MPO, ANCA-PR3 a través de un cálculo de Chi cuadrada y se calculó la varianza de los resultados numéricos de los mismos.

D) Número necesario de sujetos de investigación.

Bajo la consideración de que se trata de una enfermedad rara, y que es un estudio sin precedentes en su tipo (descripción de hallazgos clínicos, endoscópicos laboratoriales en asociación con estudios anatomopatológicos) el número de sujetos

de nuestra población fue determinado por el investigador, por no contar con un antecedente para determinar la misma.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes que cuenten con registro en el INER.
- 2) Pacientes que cuenten con diagnóstico probable o certero de granulomatosis con poliangítis en el registro de anatomía patológica del 2005 al 2015.

Criterios de eliminación.

- 1) Pacientes que presenten un mal llenado del registro de anatomía patológica.
- 2) Pacientes con ausencia de expediente físico en archivo clínico.
- 3) Pacientes con expediente incompleto que no cuenten con información clínica o endoscópica en relación con el sitio de biopsia.

Se realizó un análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos de los participantes. Los resultados se expresaron de acuerdo con la distribución de las variables.

Las 133 biopsias entraron a un proceso de aleatorización simple para seleccionar 50 biopsias que entraron a revisión anatomo-patológica para describir sus hallazgos.

La revisión microscópica fue ejecutada por la jefa del servicio de anatomía patológica quien describió los hallazgos conforme a los criterios para GPA en cabeza y cuello de Devaney y para biopsias de vía aérea inferior acorde a los criterios de Travis.

Resultados.

Se obtuvieron 133 biopsias con registro en el archivo de anatomía patológica con diagnóstico sospechoso y/o definitivo de granulomatosis con poliangítis. Se registraron 57 biopsias de hombres y 76 biopsias de mujeres. El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 61, de los cuales 25 hombres y 36 mujeres, con un rango de edad de 4 – 67 años con una media 41.3 (+/- 12.4) años. Los síntomas que predominaron en la población fueron: disnea 51.88% (n=69), obstrucción nasal 48.87% (n=65), rinorrea hialina 45.86% (n=61), costras 43.61% (n=58), disfonía 27% (n= 36), epistaxis 22.56% (n=30), cefalea 18.8% (n=25).

Cuadro 1.- DATOS GENERALES					
Pacientes:	n=61				
Edad	Mínimo:	4	Máximo:	67	Media: 41.33
		N	%	n	%
Genero:	Mujeres:	36	59	Hombres:	25 41
Biopsias:	n= 133				
Genero:	Mujeres:	76	57	Hombres:	57 43

SÍNTOMAS:		
	n	(%)
Cefalea	25	18.80
Condritis	2	1.50
Costras	58	43.61
Disfonía	36	27.07
Disnea	69	51.88
Dolor	55	41.35
Epistaxis	30	22.56
Obstrucción nasal	65	48.87
Oculares	11	8.27
Otalgía	22	16.54
Rinorrea hialina	61	45.86
Rinorrea Sanguinolenta	47	35.34

Cuadro 2.- PACIENTES ASOCIADOS A ANCA_s		
	n	%
P-ANCA	22	36.07
C-ANCA	33	54.10
MPO	31	50.82
PR3	31	50.82

Dentro de los 61 pacientes estudiados, se observó en relación con los ANCA_s un predominio de C-ANCA (54.1%) sobre P-ANCA (36.7%). En función de los ANCA-MPO y ANCA-PR3 mostraron la misma relación con un 50.82%.

Las 133 biopsias obtenidas se subdividieron según el sitio de la muestra, contando con 118 biopsias de vía aérea. Mismas que se subdividieron en biopsias nasales (n=74), laríngeas (n=18) y vía aérea inferior (n=26). El resto incluyen biopsias renales, glándulas salivales, glándulas mamarias entre otras. que no son tema de estudio en este trabajo.

Las biopsias nasales se subdividieron a su vez en diversos sitios según los reportes del sitio biopsiado en el expediente clínico. Cornetes inferiores (n=74), cornete medio (n=21), fosa nasal (n=24), mucosa septal (n=14), pared lateral nasal (n=2), nasofaringe (n=1), senos paranasales (n=3). A su vez las biopsias laríngeas se subdividieron en subglotis (n=13), glotis (n=3) y supraglotis (n=2). Las biopsias de vía aérea inferior se dividieron en tráquea (n=12) y pulmón (n=14).

Los hallazgos endoscópicos de los sitios de biopsia son: Estenosis nasal (n=24), estenosis laríngea (n=45), dilataciones vasculares (n=22), úlcera (n=23), inflamación submucosa (n=31), nódulos submucosos (n=11), parches mucosos

(n=7), perforación septal (n=28), costras nasales (n=57), pólipos (n=1). Predominaron las costras nasales al momento de la toma de biopsia, así como las estenosis laríngeas, estas últimas por encima de lo reportado en la literatura (23% vs 33%), probablemente debido a la gran prevalencia de esta

	n	%
Nasales	74	55.64
Cornete inferior	9	12.16
Cornete medio	21	28.38
Fosa nasal	24	32.43
Mucosa septal	14	18.92
Pared lateral nasal	2	2.70
Nasofaringe	1	1.35
Senos paranasales	3	4.05
Laríngeas	18	13.53
Subglotis	13	72.22
Glotis	3	16.67
Supraglotis	2	11.11
Vía Aérea Inferior	26	19.55
Tráquea	12	46.15
Pulmón	14	53.85

enfermedad en nuestra institución por tratarse de un centro de referencia de patología de vía aérea.

Cuadro 4.- HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS		
	n	%
Estenosis nasal	24	18.05
Estenosis laríngea	45	33.83
Dilataciones vasculares	22	16.54
Úlcera	23	17.29
Inflamación submucosa	31	23.31
Nódulos submucosos	11	8.27
Parches mucosos	7	5.26
Perforación septal	28	21.05
Costras	57	42.86
Pólipos	1	0.75

En el análisis de las 50 biopsias aleatorizadas. Corresponiendo 31 biopsias a mujeres (62%) y 19 a hombres (38%). Se trata de 28 pacientes mujeres y 19 hombres siendo un total de 47 pacientes, con un rango de edad 17 - 68 años con una media de 41.8 años (+/- 12.9).

La distribución de biopsias fue realizada de la misma manera. Obteniendo 34 biopsias nasales (68%), 7 biopsias laríngeas (14%) y 9 biopsias de vía aérea inferior (18%).

Los principales sitios biopsiados en fosa nasal fueron mucosa de fosa nasal (n=13, 26%), cornete medio (n=7, 14%), mucosa septal (n=7, 14%), cornete inferior (n=5, 10%). Las biopsias laríngeas provienen de subglotis (n=3, 6%), glotis (n=2, 4%) y supraglotis (n=2, 4%). Las biopsias de vía aérea inferior son de pulmón (n=6, 12%) y tráquea (n=3, 6%).

Los principales síntomas asociados fueron obstrucción nasal (n=31), disnea (29), rinorrea hialina (26), dolor centrofacial (26) costras nasales (25), rinorrea sanguinolenta (19), disfonía (15).

Los hallazgos endoscópicos más relevantes en los sitios de biopsia fueron: costras nasales (50%), estenosis laríngea (32%), inflamación submucosa (30%), estenosis nasal (20%), dilataciones vasculares (20%) y úlceras (20%).

	n
Nasales	34
Cornete inferior	5
Cornete medio	7
Fosa nasal	13
Mucosa septal	7
Pared lateral nasal	1
Nasofaringe	0
Senos paranasales	1
Laríngeas	7
Subglotis	3
Glotis	2
Supraglotis	2
Vía Aérea Inferior	9
Tráquea	3
Pulmón	6

	n	%
Cefalea	9	18
Condrítis	0	0
Costras	25	50
Disfonía	15	30
Disnea	29	58
Dolor centrofacial	26	52
Epistaxis	12	24
Obstrucción nasal	31	62
Oculares	6	12
Otalgía	10	20
Rinorrea hialina	26	52
Rinorrea Sanguinolenta	19	38

	N	%
Estenosis nasal	10	20
Estenosis laríngea	16	32
Dilataciones vasculares	10	20
Úlcera	10	20
Inflamación submucosa	15	30
Nódulos submucosos	6	12
Parches mucosos	4	8
Perforación septal	11	22
Costras	25	50
Pólipos	1	2

Discusión

Las vasculitis sistémicas primarias no presentan una etiología identificada y se pueden dividir en aquellas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y las que no lo están. La Granulomatosis con Poliangítis (GPA) la Poliangítis Microscópica (PAM) y la Granulomatosis Eosinófilica con Poliangítis (GEP) son patologías asociadas a ANCAs. El abordaje diagnóstico de esta entidad es altamente complejo y dentro de los requisitos para su corroboración se requiere contar con hallazgos anatomopatológicos de certeza o sugestivos según los criterios de Devaney utilizados en este estudio. El objetivo de este estudio es conocer las características anatomo-patológicas, clínicas y endoscópicas de los sitios de biopsias de vía aérea superior e inferior en pacientes con GPA, así como si existe relación entre las mismas.

Se seleccionaron 133 con diagnóstico probable y/o de certeza de GPA que estuvieran registrados en el servicio de anatomía patológica de nuestro instituto. Se eliminaron 19 biopsias según los criterios de eliminación. Las 114 biopsias entraron a un proceso de aleatorización simple donde se obtuvieron 34 biopsias nasales (68%), 7 biopsias laríngeas (14%) y 9 biopsias de vía aérea inferior (18%). Se sometieron a revisión microscópica por patólogo experimentado en vasculitis sistémicas y se utilizando los criterios para GPA de Devaney (cabeza y cuello) y Travis (vía aérea inferior). La relación con síntomas y hallazgos endoscópicos.

La Granulomatosis con Poliangítis es una enfermedad rara y de difícil diagnóstico que requiere sospecha clínica, estudios serológicos y corroboración anatomo-

patológica. Es una enfermedad que, sin tratamiento es letal en su presentación como enfermedad generalizado, y a pesar del mismo conlleva una alta morbilidad, los pacientes continuamente presentan síntomas en vía aérea inferior y superior, con múltiples visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos otorrinolaringológicos, lo que ocasiona una disminución en la calidad de vida e implica altos costos para el sector salud.

En nuestro instituto existe una gran población de pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangítis (GPA), y contamos con un gran número de biopsias de vía aérea y otros órganos desde el 2005 hasta la actualidad. No contamos con información que unifique los hallazgos histológicos con los clínico-endoscópicos hasta el momento y desconocemos si existe una relación entre ambos.

Así mismo no existe información sobre el uso de criterios diagnósticos específicos para las biopsias pulmonares y de vía aérea superior en nuestro servicio de anatomía patológica, la implementación de los criterios de Devaney & al. para las biopsias de cabeza y cuello, servirán para unificar diagnósticos en espera de disminuir los diagnósticos inespecíficos.

Conclusión.

La GPA es una enfermedad que representa un reto diagnóstico para el clínico y para el patólogo. Las descripciones de los síntomas, hallazgos endoscópicos y de laboratorios presentan gran ambigüedad para la realización de un diagnóstico certero, por contraparte los hallazgos anatomo-patológicos no siempre cumplen criterios diagnósticos y las tomas de biopsias fuera de la vía aérea suelen conllevar una gran morbi-mortalidad, sin mencionar que no están al alcance de todos los centros hospitalarios, ya que requieren tecnología y personal capacitado. El objetivo de este estudio de unificar hallazgos y descripción de los mismos en busca de mejorar la posibilidad del clínico para realizar un diagnóstico necesita de estudios prospectivos que puedan identificar una relación estadísticamente significativa entre lo que manifiesta el paciente, lo observable y biopsable por endoscopia, así como los hallazgos histológicos. La GPA es una enfermedad que requiere un abordaje multidisciplinario desde su sospecha diagnóstica hasta su tratamiento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Jennette J.C., R. J. Falk. (2012). 2012 Revisited International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65(1), 1-11.
2. Müller Susan. (2011). Clinical Pathologic Conference case1: Wegener's Granulomatosis. *Head and Neck pathology*, 5, 268-272.
3. Pakalniskis Marius. (2015). The many faces of granulomatosis with polyangiitis: A review of the Head and Neck Imaging Manifestations, *American Journal of Radiology*, 205, W619-W629.
4. Beltrán Rodríguez Olga. (2011). Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primarias, 7(supl.3), S7-S11.
5. Flores-Suárez Felipe. (2007). Spectrum of Wegener granulomatosis in a mexican population. *Annals Ney York Academy of Sciences*. 1107, 400-409.
6. CISTERNAS, M et al. 2005. Características clínicas de granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica en pacientes chilenos. *Rev. Med. Chil*. 133: 273–278.
7. Leavitt Randi Y. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for tha classification of Wegener's Granulomatosis, *Arthritis and Rhematism*, 33(8), 1101-1107.
8. Hamour Sally. 2010. Management of ANCA-associated vasculitis:Current trends and future prospects. *Therapeutics and clinical risk management*, 6, 253-264.

9. Maguchi Shiroh. (2001). Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) –Positive Wegener’s granulomatosis.
10. Devaney Kenneth (1990). Interpretation of Head and Neck Biopsies in Wegener’s Granulomatosis. The American Journal of Surgical Pathology 14(6), 555-564.
11. William D. Travis. 1991. Surgical Pathology of the Lung in Wegener’s Granulomatosis. The American Journal of surgical Pathology, 15 (4), 315-333.
12. Jennette J.C., R. J. Falk. (2012). 2012 Revisited International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism, 65(1), 1-11.
13. Watts Richard. (2007). Development and Validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Annals of Rheumatic diseases, 66, 22-227.
14. Drooger J.C. 2009. ANCA-Positive patients: The influence of PR3 and MPO Antibodies on Survival Rate and The Association with Clinical and Laboratory Characteristics. Open Rheumatology Journal, 3, 14-17.
15. Matsubara Osamu. (1996). Nasal biopsy in the early diagnosis of Wegener’s (pathergic) granulomatosis. Significance of palisading granuloma and leukocytoclastic vasculitis. Virchows Archiv, 428, 13-19.
16. Colby et al. (1991). Nasal Biopsy in Wegener’s Granulomatosis. Human Pathology, 22(2), 101-104.

17. Del Buono Elizabeth. (1991). Diagnostic usefulness of nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Human Pathology*, 22(2), 107-110.
18. Feinberg R. 1989. A morphological study of the evolution of the necrotizing palisading granuloma of pathergic (Wegener's) granulomatosis. *Semin Respiratory medicine*, 10, 126-132.
19. Matsubara Osamu. (1996). Nasal biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis. Significance of palisading granuloma and leukocytoclastic vasculitis. *Virchows Archiv*, 428, 13-19.
20. Wojciechowska Joanna. (2016). Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current Knowledge. *Clinical Experimental otorhinolaryngology*, 9(1), 8-13.
21. Morales-Angulo Carmelo. (2012). Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeitis), *Acta otorrinolaringológica Española*, 63(3), 206-211.
22. Da Costa Carla F. (2015). Wegener granulomatosis: Otologic manifestation as first symptom. *Int Arch Otorhinolaryngology*, 19, 266-268.