



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” IAP

DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS OCULARES

**GRANULOMATOSIS DE WEGENER:
ANALISIS DE UNA SERIE DE CASOS**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

C I R U J A N O O F T A L M Ó L O G O

P R E S E N T A:

DR. ISAAC BETESH RODRÍGUEZ

ASESORES:

DR. ELLERY LOPEZ STAR

DR. FRANCISO MARTINEZ CASTRO

DRA. TERESA VALDEZ GONZALEZ



MEXICO, D.F.

ENERO 2008



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.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, a mis padres, mis maestros, mis compañeros y a todo aquel por el cual voluntariamente o involuntariamente aprendí algo en mi vida.

Gracias a ésta institución dedicada a la enseñanza de la cual me siento orgullosos de formar parte.

Gracias a las nuevas generaciones de médicos que nos siguen y nos forzan a sacar lo mejor de nosotros mismos.

“Mucho he aprendido de mis maestros, más de mis colegas, pero más aún de mis alumnos”

RABÍ YEHUDÁ HANASÍ

INDICE

Introducción	4
Objetivos	9
Material y Métodos	10
Resultados	11
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19

INTRODUCCION

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad granulomatosa inflamatoria de origen autoinmune que afecta vías respiratorias superiores e inferiores, y riñones. Preferencialmente afecta vasos arteriales de pequeño calibre. La presentación más frecuente es durante la quinta década de la vida. Afecta aproximadamente de 4.0 a 8.5 casos en un millón y existe un involucro ocular en el 50% al 60% de los casos.

Es una enfermedad sistémica y puede afectar cualquier aparato, siendo el respiratorio el más frecuente (85%), y renal (70-80%). Como ya se mencionó, hay involucro ocular en el 50% al 60% de los casos e incluso en algunas series se reporta hasta el 87%, siendo la presentación inicial en el 8-16% de los pacientes.

Los signos y síntomas iniciales son inespecíficos, por lo que para su diagnóstico se debe considerar la historia clínica, exploración, estudios de imagen de órbita y senos paranasales, serología (incluyendo ANCA's).

Histológicamente hay una tríada clásica patológica la cual consiste en necrosis del parénquima, vasculitis, e inflamación granulomatosa, la cual se confirma en el 54% de biopsias de órbita. También se observa disrupción grasa con áreas de necrosis focal, células gigantes, vacuolas libres, y fibrosis activa o antigua.

Las complicaciones derivan de vasculitis de arteriolas pequeñas, venas y arterias, inflamación granulomatosa, trombosis y hemorragia vascular, inflamación o isquemia crónica.

A continuación se enumeran las diversas presentaciones a nivel ocular de la GW:

En vía lagrimal puede haber obstrucción nasolacrimal (10%) la cual es una manifestación tardía y puede dar origen a dacriocistitis crónica y mucocele. La enfermedad de la vía lagrimal es consecuencia focal de la vasculitis y no por contigüidad.

La órbita y anexos se pueden afectar por inflamación primaria (enfermedad focal) o por extensión desde senos paranasales adyacentes o nasofaringe (enfermedad por contigüidad). Las manifestaciones clínicas orbitarias pueden ser desde dolor, inyección ciliar, epífora (por vasculitis focal y no por enfermedad por contigüidad), entropión, triquiasis, proptosis con o sin dolor, diplopia por efecto de masa o por vasculitis de vasos irrigadores de los músculos extraoculares.

La afección orbitaria es generalmente bilateral. Puede haber disminución de AV(<20/200) en 20% al 50% de los casos por compresión de NO, queratopatía por exposición, ulceración corneal, y perforación corneal.

Puede presentarse también la contractura orbitaria, la cual conlleva a restricción de la motilidad y enoftalmos y puede involucrar al NO.

Las manifestaciones conjuntivales son poco comunes. Puede haber necrosis, cambios fibrovasculares, cicatrices inactivas fibrovasculares, conjuntivitis. Existe una asociación de enfermedad tarsal-conjuntival, obstrucción nasolacrimal, y estenosis subglótica, en cuyo caso se debe referir a otorrinolaringólogo.

A nivel de córnea y esclera, puede haber epiescleritis, escleritis, esclero-uveítis, vasculitis de vasos ciliares. La epiescleritis puede complicarse y evolucionar a una uveítis anterior. Se autolimita a 2-3 semanas. La escleritis es anterior en el 98% de los casos (puede ser difusa, nodular, necrotizante), pero también puede ser escleritis posterior. La variedad necrotizante es la más frecuente, estando presente en más de la mitad de los casos de BW. Las principales complicaciones de la escleritis son la queratitis, ulceración corneal, hipertensión ocular, glaucoma. La queratitis suele ser queratitis ulcerativa periférica asociada a escleritis.

A nivel de úvea y retina se observa uveítis, frecuentemente asociada a escleritis (Esclerouveítis), lo cual es un factor de mal pronóstico. A nivel de retina se observa retinitis, corioretinitis, edema macular, DR exudativo, necrosis retiniana, vasculitis con oclusión de arterial, oclusión de vena, hemorragia vítrea, ocasionando baja visual.

Existen complicaciones oftálmicas raras, dentro de las cuales se encuentran: la neuropatía óptica compresiva o isquémica, edema de nervio óptico, atrofia óptica, y la oftalmoplejía por vasculitis de pares craneales de MEOs.

La toma de biopsia es importante para el diagnóstico reportándose inflamación granulomatosa o vasculitis en 75% al 85%. La tríada clásica de vasculitis, necrosis e inflamación granulomatosa se presenta sólo en aproximadamente el 50% de los casos. Deben descartarse causas bacterianas, fúngicas, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, orbitopatía tiroidea. Inflamación orbitaria idiopática (pseudotumor), lo que hace a la GW un diagnóstico de exclusión. Finalmente, la bilateralidad, el involucro de senos paranasales o vías respiratorias superiores, y la escleritis en la etapa de presentación, sobre todo con infiltrados corneales, debe elevar la sospecha de GW.

Dentro de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico se encuentran los ANCA's por medio de ELISA o Inmuno fluorescencia (IF), pero sólo en pacientes con relativo alto grado de sospecha por ser una enfermedad rara. E c-ANCA reacciona con la proteinasa-3(PR3), contando con una sensibilidad del 91%, especificidad del 99% en una GW activa. El p-ANCA reacciona con la mieloperoxidasa (MPO), nos da una sensibilidad del 10% al 12%. Se recomienda realizar tanto IF como ELISA .La IF es un estudio más sensible, mientras que el estudio por ELISA es más específico. Es importante mencionar que el resultado ANCA negativo no debe condicionar el tratamiento si hay evidencia importante de diagnóstico de GW.

En cuanto a estudios de imagen, en la Tomografía Computada (TC), la mayoría de los pacientes presenta cambios sinusales inespecíficos indistinguibles de una sinusitis crónica. Se puede observar también involucro de estructuras sinusales, así como una masa orbitaria. También se observa obliteración e infiltración de grasa adyacente, con posibles erosiones óseas, adelgazamiento progresivo y obliteración del septo nasal, y la imagen de una superficie irregular ulcerada en el tejido granulomatoso de revestimiento.

En los estudios de Resonancia Magnética (RM), se pueden observar granulomas y delinear inflamación de la mucosa y ulceración en los senos paranasales, cavidad nasal, y órbitas en forma de lesiones de baja intensidad en T1 Y T2.

La angiografía de verde de indocianina se utiliza para valorar vasculopatía inflamatoria coroidea. Se puede observar fuga en casos de escleritis y raramente en casos de episcleritis.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, antes de existir el tratamiento actual, la expectativa de vida era un promedio de 5 meses con una mortalidad a un año mayor del 80%. Actualmente el estándar de oro es la combinación de glucocorticoides (GC) y Ciclofosfamida (CYP). Con este tratamiento se logra una remisión de la mayoría de los pacientes incluso durante varios años, y se observan tasas altas de recidiva tras la reducción o discontinuación del mismo (1).

OBJETIVOS

Analizar una serie de casos de 6 pacientes con Granulomatosis de Wegener con manifestaciones diversas oculares y sistémicas en pacientes de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP en el periodo comprendido entre los años 2000 al 2006.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, observacional donde se incluyeron los pacientes con diagnóstico de GW en el servicio de Enfermedades Inflammatorias Oculares de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP dentro de los periodos 2000 a 2006.

RESULTADOS

Se incluyeron 6 pacientes, de los cuales 4 son de género femenino y 2 del género masculino. La edad promedio de presentación se encontró de 46 años con un rango de edad de 35 a 60 años. Dos pacientes estaban en 4ª década de la vida, 2 en la 5ª década, y los dos restantes estaban por arriba de los 50 años de edad.

Las manifestaciones oculares por orden de frecuencia fueron; Escleritis nodular (2 pacientes), escleritis difusa (2 pacientes), queratitis ulcerativa periférica (2 pacientes), Disminución de AV súbita (1 paciente), proptosis (1 paciente).

Los datos sugestivos de enfermedad sistémica fueron: Sinusitis recurrente y multitratada (3 pacientes), claudicación intermitente (2 pacientes), vértigo (2 pacientes), bronquitis crónica (1 paciente), disfagia (1 paciente), pérdida ponderal (1 paciente).

Los diagnósticos presuncionales iniciales en los pacientes de 1 al 6 respectivamente son: artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, ojo seco, oftalmopatía distiroidea, conjuntivitis multitratada, toxoplasmosis.

En los estudios de laboratorio sugestivos de enfermedad inflamatoria se encontraron positivos en el 100% de los casos los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, siendo positivos los p-anca en 2 pacientes y los c-anca en 4 pacientes. En 2 pacientes se realizó biopsia para diagnóstico definitivo de la enfermedad; en 1 paciente fue de glándula lagrimal (bilateral), y de conjuntiva en 1 paciente.

A todos los pacientes se les trató inicialmente con ciclofosfamida y glucocorticoides, reportándose hematuria en uno de ellos por lo que se substituyó la ciclofosfamida por azatioprina. Se reporta actualmente mejoría clínica en cada uno de ellos.

A continuación revisaremos dos de los casos para ejemplificar.

Reporte de caso clínico 4:

Paciente femenino de 48 años de edad que acude al servicio de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, por presentar ojo rojo de repetición.

La paciente tiene antecedente de habersele realizado biopsia excisional de ambas glándulas lagrimales con diagnóstico histopatológico de proceso linfoepitelial benigno y vasculitis de pequeños vasos. Los estudios paraclínicos realizados muestran los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo perinucleares (p-ANCA) positivos el resto de los estudios en parámetro normales. Se integra el diagnóstico de vasculitis ocular y se inicia tratamiento con prednisona y ertarnecept.

Al examen oftalmológico se observa escleritis nodular del ojo izquierdo y al interrogatorio por aparatos y sistemas refiere cefalea bitemporal, claudicación intermitente y sinusitis crónica.

Se inicia tratamiento con AINE sistémico y lágrimas artificiales y se solicitan estudios de laboratorio los cuales de validez clínica p-ANCA positivo 1:160 y Velocidad de sedimentación globular 30 mm/h.

Con los antecedentes previos de la paciente, el cuadro clínico actual y los estudios de laboratorio se integra el diagnóstico de GW y se inicia tratamiento con prednisona 1mg/kg/d. y ciclofosfamida 50mgs/d.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática y con mejoría importante del cuadro clínico.

Reporte de caso clínico 6:

Se trata de un paciente femenino de 44 años de edad que acude por baja súbita de agudeza visual en el OI. Tiene como antecedentes vértigo desde hace 2 años, y sinusitis crónica multitratada. Refiere haber acudido a un oftalmólogo particular, quien diagnostica toxoplasmosis, prescribiendo trimetoprim con sulfametoxazol vía oral, prednisona vía oral, y brimodinina tópica, agregando pirimetamina posteriormente, refiriendo cierta mejoría del cuadro clínico. Acude con fotografía de fondo de ojo afectado donde se observa desprendimiento de retina seroso, y datos de vasculitis. (figura1).

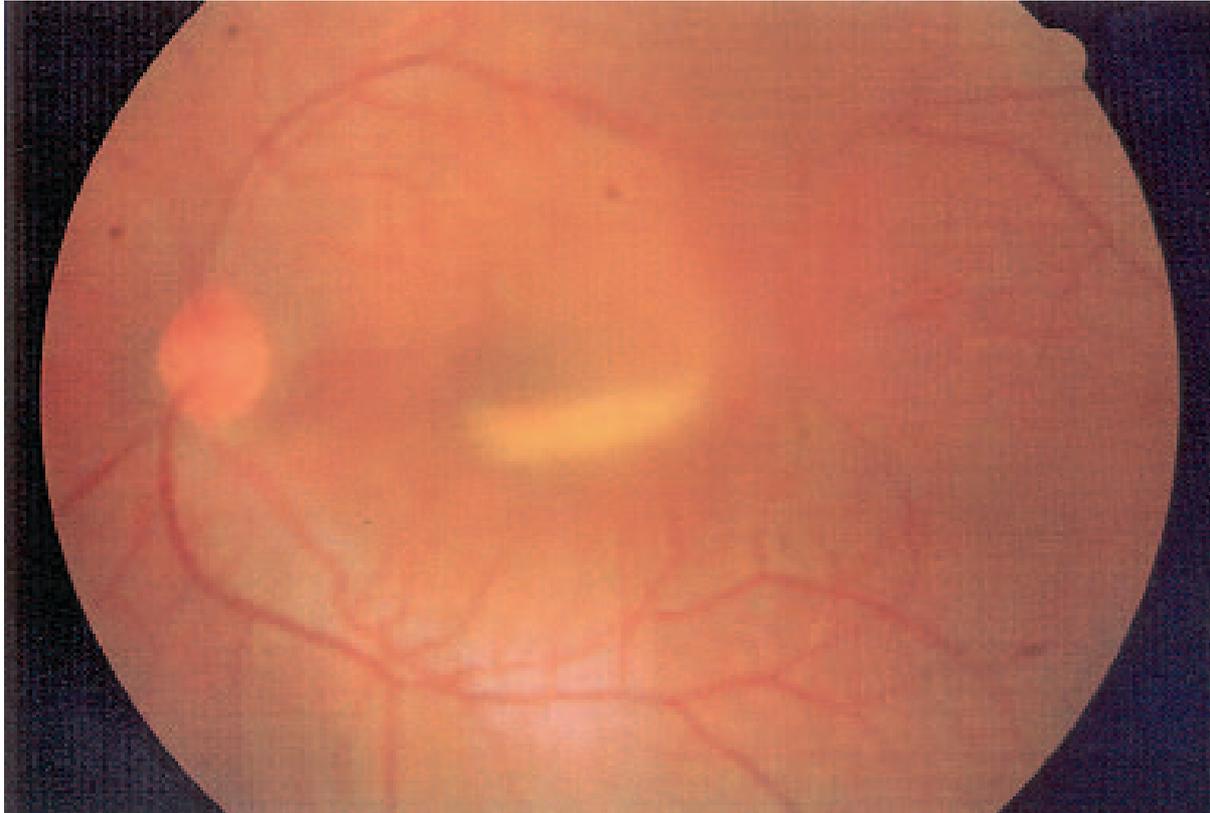


Fig 1. Fotografía de fondo de OI del reporte del caso 6 donde se aprecia desprendimiento seroso de la retina y datos de vasculitis.

. También se presentó con TORCH con los siguientes resultados: Anti toxoplasma IgG(-), IgM(-); Anti rubéola IgG(+), IgM(-); Anti CMV IgM(-), Anti HS:HS1 IgG(+), IgM(-); HS2 IgG(-), IgM(-).

Se enviaron anticuerpos anti ANCA resultando elevados para c-ANCA (1:81).

Se comienza manejo con glucocorticoides orales y ciclofosfamida oral, encontrándose con una visión de 20/400 en el ojo afectado.

DISCUSIÓN

La GW afecta a los tejidos oculares en un 20-79% de los casos (4)-(8), siendo ésta presentación la presentación inicial de la enfermedad en un 8 a 16% de los casos. El involucro ocular abarca un gran espectro, por lo que puede simular una gran variedad de patologías si no se toman en cuenta las manifestaciones sistémicas para llegar al diagnóstico de ésta enfermedad,

En tarso y conjuntiva las lesiones son poco comunes (4-16%) y puede manifestarse como cicatrices fibrovasculares inactivas, necrosis, entropión y triquiasis, así como obstrucción la vía lagrimal (10%) dando epífora como manifestación. Así mismo, se puede manifestar como epiescleritis (autolimitada a 2-3 semanas) o escleritis (anterior [98%] o posterior). La uveítis anterior es la complicación más frecuente en epiescleritis. (9). La escleritis es necrotizante en más de la mitad de los casos de GW. En nuestra serie encontramos escleritis en 4 de los 6 pacientes, siendo escleritis nodular en 2 casos y difusa en 2 casos.

En córnea se puede observar queratitis ulcerativa periférica. Con frecuencia se asocia a esclerouveítis, siendo ésta un signo de mal pronóstico. En nuestra serie encontramos en 2 pacientes queratitis ulcerativa periférica sin asociarse a uveítis.

En retina puede haber retinitis, corioretinitis, edema macular, desprendimiento de retina exudativo, necrosis retiniana, vasculitis con oclusión de arteria central de la retina, oclusión venosa, y hemorragia vítrea. En nuestra serie, encontramos 1 paciente con vasculitis a nivel retiniano, desprendimiento de retina seroso y como consecuencia su manifestación principal fue la baja súbita de AV.

La afección orbitaria es generalmente bilateral. Hay epífora, proptosis que puede ser o no doloroso, diplopia por efecto de masa o por vasculitis de vasos irrigadores de los músculos extraoculares. Hay disminución de AV (<20/200) en 20-50% por enfermedad orbitaria y compresión de NO, queratopatía por exposición, ulceración corneal, perforación corneal (1). En nuestra serie encontramos 1 paciente con proptosis no dolorosa, sin embargo no refería diplopia en ninguna de las versiones. También contamos en nuestra serie con 1 paciente con afección de glándulas lagrimales en ambos ojos, siendo confirmado el proceso vasculítico por medio de biopsia excisional de ambas. Cabe mencionar que 1 paciente había llegado de a nuestro servicio con los resultados de esos estudios.

La biopsia es importante para el diagnóstico, donde se observa inflamación granulomatosa o vasculitis en 75-85%. Sólo en un 50% de los casos se observa la tríada clásica de vasculitis, necrosis, e inflamación granulomatosa (10).

Los laboratorios de utilidad son los ANCA usando inmunofluorescencia (IF) y/o ELISA. Los c-ANCA reaccionan con proteinasa-3 (PR3). Tiene una sensibilidad de 91%, 99% de especificidad en WG activa. Los p-ANCA reaccionan con myeloperoxidasa (MPO), tiene 10-12% de sensibilidad, por lo que no se consideran marcadores. Sin embargo en nuestra serie 2 pacientes presentaron positividad solamente para los p-ANCA, de los cuales 1 paciente contaba con biopsia confirmatoria.

Hasta antes de utilizarse el tratamiento actual, la expectativa de vida era un promedio de 5 meses con una mortalidad a 1 año mayor del 80%. El estándar de oro es el uso de glucocorticoides (GC) combinados con Ciclofosfamida (CYP) (11) (12). Con este tratamiento

se logra una remisión de la mayoría de los pacientes incluso durante varios años, y con tasas de recidiva altas tras la reducción o discontinuación de tratamiento.

También existe un régimen alternativo de metotrexate (MTX) y GC puede lograr tasas de remisión cercanas al 70%. Se utiliza para mantener la remisión tras el uso de CYP inicial con tasas de recidiva menores, y es mejor tolerado en comparación con CYP.

Otras terapias en uso son:

El mofetil de micofenolato, el cual es bien tolerado, con una tasa de recidiva de 43% en una mediana de 10 meses. La Ciclosporina presenta buen control después de la inducción a la remisión, mayores tasas de recidiva que con CYP. El etanercept (inhibidor de TNA-alfa) no es efectivo para mantenimiento de la remisión. Tanto infliximab (inhibidor de TNA-alfa) , rituximab (Ab monoclonal anti-CD20), y 15-desoxispergualina (DSG) presentan cierto grado de éxito en inducción a la remisión.

Se debe estar alerta a los efectos adversos de la terapia estándar, los cuales son infecciones oportunistas en más de 50% de los pacientes.

En nuestra serie es notable que de los 6 pacientes reportados, 5 fueron referidos con otros diagnósticos, lo que nos sugiere que esta entidad está siendo subdiagnosticada.

CONCLUSIONES

La GW es una enfermedad relativamente rara. Sin embargo, por su amplio espectro de presentaciones probablemente está siendo subreportada. Puede considerarse como una de las enfermedades grandes simuladoras. Puede abarcar casi cualquier tejido ocular y anexos, por lo que el médico puede llegar a maldiagnosticar o encasillarse en el cuadro clínico ocular sin ver el panorama completo de la enfermedad sistémica. Por lo tanto, es necesario tener en mente esta patología ante datos que aparentemente no se relacionan con la afección ocular, pero que pueden sugerirnos una enfermedad sistémica. Además, es importante diagnosticar oportunamente esta patología no solo para un mejor pronóstico visual sino un pronóstico favorable de vida.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: Ophthalmic Manifestations and Management. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr, 35(5):284-92.
- (2) Godman GC, Churg J: Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58:533-53
- (3) McDonald JB, Edwards RW. "Wegener's granulomatosis" a triad. *JAMA* 1960;173:1205-9,
- (4) Straatsma BR. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1957;144:789-99.
- (5) Bullen CL, Liesegang TH, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-90.
- (6) Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS, Wolff SM. The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med* 1977;63:131-41.
- (7) Charles SJ, Meyer PA, Watson PG. Diagnosis and management of systemic Wegener's granulomatosis presenting with anterior inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1991;75:201-7.

- (8) Spalton DJ, Graham EM, Page NGR, Sanders MD. Ocular changes in limited forms of Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:553-63.
- (9) Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994;101:389-96.
- (10) Kalina PH, Lie JT, Campbell RH, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1992;99:120-4.
- (11) Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000;39:585-95.
- (12) Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284:938-42.