

Otros artículos de interés

Hipoacusia como primera manifestación de granulomatosis con poliangeítis

[Hypoacusis as the first manifestation of granulomatosis with polyangiitis]

Abdullah Salehji¹, Ricardo Moreno², Diego Arcia³, Rolando Milrod³

¹Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá; ²Nefrología, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá; ³Departamento de Patología, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá;

Palabras Claves

hipoacusia, vasculitis, granulomatosis con poliangeítis.

Keywords:

hipoacusia, vasculitis, granulomatosis with polyangiitis.

CorrespondenciaAbdullah Salehji
abdullahsalehji302@gmail.com**Recibido**

08 de oct de 2022

Aceptado

28 de noviembre de 2022

Publicado

27 de enero de 2023

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Resumen

Introducción: Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) son entidades clínicas poco frecuentes con manifestaciones amplias que se asocian a retos diagnósticos. El tratamiento oportuno se asocia a mejoría pronóstica significativa. **Caso clínico:** Femenina de 45 años que acude con síntomas constitucionales de 2 meses de evolución, asociado en las últimas 2 semanas a hipoacusia progresiva. Se evidencia lesión renal aguda asociada a datos de sedimento urinario activo. El perfil inmune solicitado resultó positivo para ANCA PR-3, y la biopsia renal confirma el diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis. Se inicia tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida, con poca mejoría de la función renal y requerimiento de hemodiálisis crónica. La amplia variedad de manifestaciones clínicas asociadas a las vasculitis ANCA conducen a la incapacidad de diagnosticarlas tempranamente y la hipoacusia, aunque descrita, es una manifestación inicial poco frecuente. **Conclusión:** Las VAA son entidades clínicas poco frecuentes y cuando se presentan con manifestaciones atípicas, suelen ser un reto diagnóstico. Resulta imperativo considerarla en casos de síntomas constitucionales, asociados a manifestaciones renales, otorrinolaringológicas y pulmonares.

Abstract

Introduction: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides are rare clinical entities with broad manifestations that are associated with diagnostic challenges. Prompt treatment is associated with significant prognostic improvement. **Case report:** 45-year-old female presenting with constitutional symptoms of 2 months of evolution, associated in the last 2 weeks with progressive hypoacusis. Acute renal lesion associated with active urinary sediment data was evidenced. The requested immune profile was positive for ANCA PR-3, and the renal biopsy confirmed the diagnosis of Granulomatosis with Polyangiitis. Immunosuppressive treatment with cyclophosphamide was started, with little improvement in renal function and requiring chronic hemodialysis. The wide variety of clinical manifestations associated with ANCA vasculitis lead to the inability to diagnose them early and hypoacusis, although described, is a rare initial manifestation. **Conclusion:** AAV are rare clinical entities and when they present with atypical manifestations, they are often a diagnostic challenge. It is imperative to consider it in cases of constitutional symptoms, associated with renal, otorhinolaryngologic and pulmonary manifestations.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis ANCA asociadas (VAA) son entidades clínicas poco frecuentes y pueden afectar prácticamente cualquier órgano. La hipoacusia, aunque descrita dentro de las manifestaciones clínicas, no suele ser la forma de presentación usual. El diagnóstico debe confirmarse con análisis histopatológico y el tratamiento debe ir enfocado en lograr remisión mediante tratamiento inmunosupresor. Considerando las complicaciones asociadas al retraso diagnóstico y terapéutico, presentamos este caso de hipoacusia como manifestación inicial sistémica de esta entidad poco frecuente.

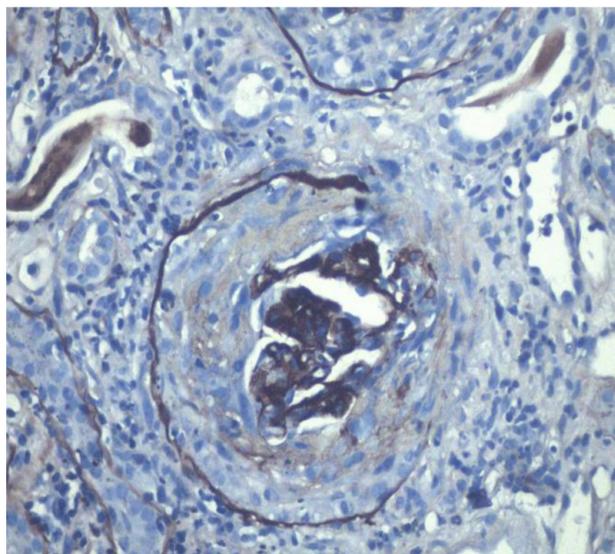
Presentación del caso y evolución

Femenina de 45 años que ingresa vía cuarto de urgencias por cuadro clínico de aproximadamente 2 meses de evolución caracterizado por cefalea intermitente y otalgia, por lo cual acude en múltiples ocasiones a centros de atención primaria donde se le ofrece tratamiento sintomático. Por persistencia de la sintomatología acude a clínica particular donde se le realiza tomografía cerebral simple que evidencia otomastoiditis bilateral y se le realiza miringotomía. Posteriormente cursa con hipoacusia progresiva que se asocia a dolor abdominal en epigastrio asociado a debilidad generalizada, hiporexia, vómitos de contenido alimentario. Decide acudir a hospital de segundo nivel y por los hallazgos paraclínicos de aumento de azoados (Tabla 1) es referida a un centro de tercer nivel.

Tabla 1. Datos analíticos al ingreso

Hemograma + Bioquímico		Uroanálisis	
Leucocitos	34,640 / uL	Aspecto	turbio
Neutrófilos	31,650 / uL	pH	7.5
Hemoglobina	5.4 g/dL	Glucosa	50
Plaquetas	852,000 / uL	Proteínas	3+
Creatinina	14.92 mg/dL	Sangre oculta	3+
Nitrógeno de urea	154 mg/dL	Glóbulos rojos	1062.38
Sodio	132 mEq/L	Glóbulos blancos	288.50
Potasio	5.8 mEq/L	Bacterias	124
Tasa de filtración	2.5 mL/min/m ²	Cel. Epiteliales	19

Figura 1: Tinción de plata de Jones.



La tinción resalta la pérdida de continuidad de la cápsula de Bowman con semiluna fibrocelular que comprime el glomerulo con ocupación del 60% del espacio de Bowman.

Tiene antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con lisinopril. Sin historia de hospitalizaciones previas.

En la evaluación inicial con signos vitales estables. Llama la atención al examen físico, palidez del borde conjuntival, dolor a la palpación profunda del mesogastrio y puño percusión renal bilateral positiva. A la evaluación neurológica con hallazgos de hipoacusia sensorineural bilateral.

El ultrasonido renal describe ligero aumento de ecogenicidad con prominencia de pirámides renales. Con tamaño de ambos riñones conservados, sin lesiones sólidas, quísticas ni calcificaciones, sin dilatación de los sistemas pielocaliciales. Desde el ingreso con requerimiento de terapia de reemplazo renal y necesidad de trasfusión de 2 unidades de glóbulos rojos empacados por anemia severa.

Ante el cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) al 5to día intrahospitalario se le realiza biopsia renal y se le inician pulsos de metilprednisolona por 3 días (1 gramo IV c/d). Se reciben los títulos de los ANCA proteinasa 3 (PR3) en 2081.1 (normal < 20), por lo que se ofrece tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (750 mg).

La biopsia renal (Figuras 1 a 5) reporta glomerulonefritis crescética pauci inmune con formación de semilunas celulares y fibrocelulares, nefritis túbulo intersticial moderada y atrofia tubular más fibrosis intersticial extensa (80%).

En su estancia intrahospitalaria presenta infiltrados pulmonares bilaterales y descenso de hemoglobina, ante la sospecha de hemorragia alveolar, se le realiza AngioCT de tórax, el cual descarta sangrado activo y evidencia consolidados sugestivos de proceso neumónico y se inicia cobertura antibiótica con Piperacilina-Tazobactam 2.25 g IV cada 8 horas por 10 días.

A pesar del tratamiento inmunosupresor, la paciente cursó sin recuperación de la función renal ni mejoría de la hipoacusia. Ingres a programa de hemodiálisis crónica.

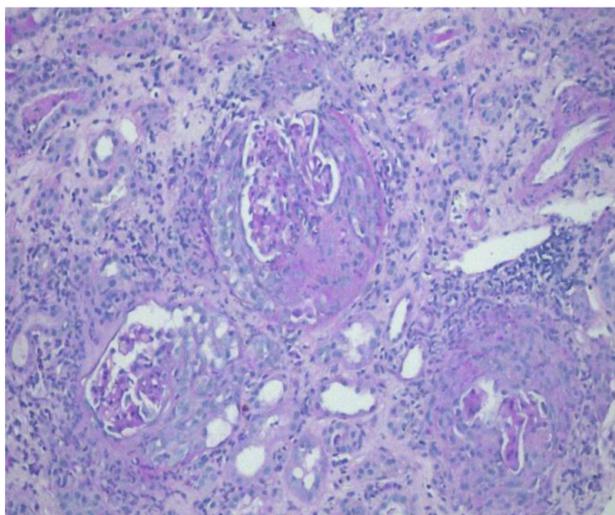
Se da egreso con diagnóstico de vasculitis de pequeños vasos ANCA PR3 asociada y Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), y tratamiento con 50 mg de prednisona por 6 semanas, con posterior decalaje y ciclofosfamida mensual hasta completar 6 dosis, con el objetivo de evitar otras manifestaciones sistémicas.

DISCUSIÓN

De forma general, las VAA se consideran entidades clínicas raras. Su prevalencia varía según la ubicación geográfica, sin embargo, se estima en 3 casos por cada 100,000 habitantes y en cuanto a la GPA, se describe una incidencia desde 0.4 a 11.9 casos por millón de habitantes, con edad media de presentación de 45 años [1, 2].

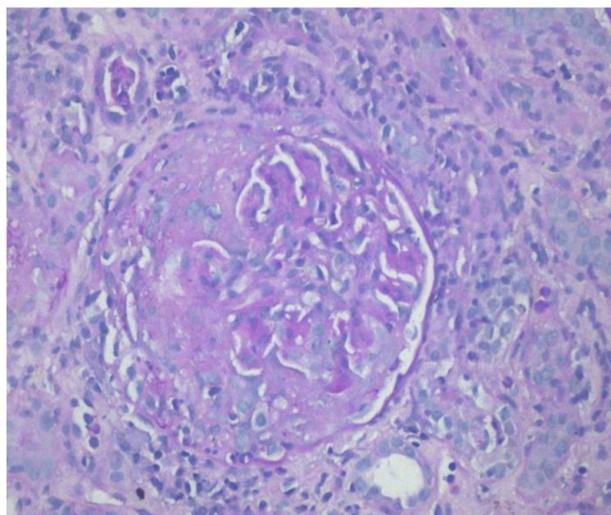
La GPA como todo el espectro de las vasculitis se puede presentar en casi cualquier órgano. Es justamente por

Figura 2: Tinción de PAS.



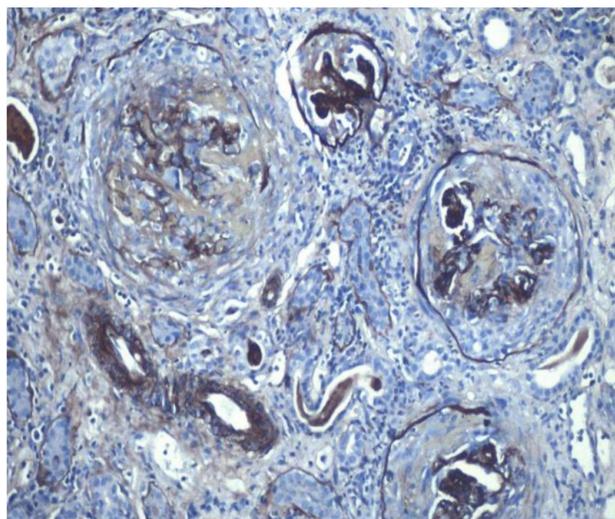
Se distinguen tres glomérulos con semilunas fibrocelulares con diferentes grados de compromiso del espacio de Bowman como un 10-70-80%.

Figura 4: Tinción de PAS



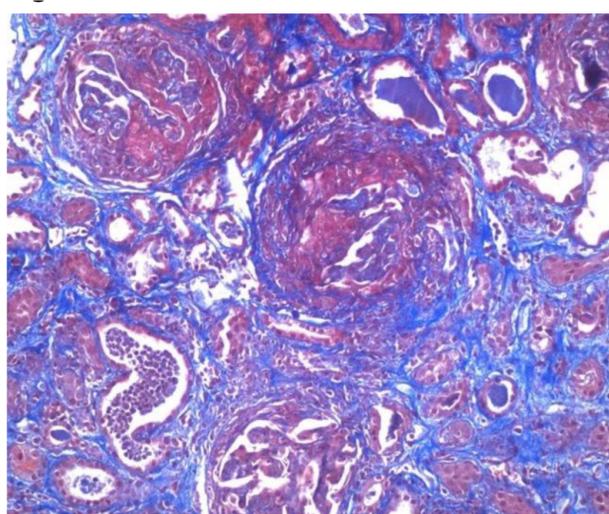
La tinción muestra un glomérulo con semiluna fibrocelular que ocupa un 50% del espacio de Bowman, glomérulo comprimido con capilares en vías de esclerosis.

Figura 3: Tinción de Jones.



Se muestra 3 a 4 glomérulos se evidencia la pérdida de continuidad de la membrana basal de la cápsula de Bowman en especial el localizado hacia las 11 horas.

Figura 5: Tinción de tricrómico de Masson.



Tinción de tricrómico de Masson a menor aumento que muestra 3 glomérulos con semilunas fibrocelulares y se resalta también la presencia de necrosis fibrinoide dentro del glomérulo y en algunas zonas de las semilunas fibrocelulares.

este amplio espectro de síntomas asociados, que en muchas ocasiones se suele diagnosticar erróneamente como malignidad o procesos infecciosos. Gran porcentaje de pacientes inician con síntomas inespecíficos como pérdida de peso, malestar y debilidad generalizada [3].

Manifestaciones otorrinolaringológicas: pueden ser la presentación inicial hasta en un 70% de los casos, considerando que el 100% de los casos se presentan con

afección de vías aéreas superiores. La afección aislada de los oídos que precede a la afección renal o respiratoria es poco frecuente. A nivel otológico puede manifestarse como hipoacusia sensorineural o conductiva, que suele ser reversible [4, 5]. Manifestaciones pulmonares: síntomas variados y no específicas; desde tos, disnea, hasta hemoptisis. Algunos se pueden presentar como nódulos pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial y hemorragia alveolar [6].

Manifestaciones renales: la GNRP es la forma clínica más frecuente. En algunos casos se puede instaurar de forma aislada como nefritis intersticial, aunque no es frecuente. El diagnóstico y tratamiento oportuno puede llevar a la reversión parcial o total de la afección renal [8-10].

El mecanismo patogénico aceptado ampliamente de la injuria mediada por ANCA incluye la exposición de los neutrófilos a citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF)- α) que causan traslocación de los autoantígenos-ANCA hacia la superficie celular provocando el “cebado” que puede ser secundario a un estímulo ambiental o infeccioso [11-13].

En 2010 la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) publicó puntos a seguir para el desarrollo a futuro de criterios de clasificación para vasculitis. La colaboración internacional de ACR/EULAR de criterios de diagnóstico y clasificación de las vasculitis sistémicas (DCVAS) se estableció para ayudar a formular unos criterios de clasificación y diagnóstico actualizados para las vasculitis sistémicas primarias incluyendo la VAA [14-18].

El diagnóstico de la VAA es complejo ya que a menudo la presentación clínica es inespecífica. Este proceso es dependiente del reconocimiento de un fenotipo clínico, la exclusión de simuladores de vasculitis sistémica y la evaluación de la extensión de la enfermedad. [14, 19].

Existe predilección de los autoanticuerpos citoplasma de neutrófilos según la enfermedad (ANCA-PR3 más compatible con GPA o ANCA-MPO con mayor asociación con PAM y GEPA), teniendo en cuenta también que puede haber presentación clínica de la enfermedad con ANCA negativos; esto último sucede en el 5-10% de las GPA, PAM y vasculitis limitada al riñón y hasta en un 50% de las GEPA [8].

Los hallazgos histopatológicos están caracterizados por datos de vasculitis necrotizante en cualquier órgano o glomerulonefritis crescéntica necrotizante paucimune; la utilidad diagnóstica de la biopsia varía entre tejidos siendo la biopsia renal una de las de mayor rendimiento diagnóstico, mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la GPA y la biopsia pulmonar en pacientes con GEPA [14].

El tratamiento involucra el uso de agentes inmunosupresores y puede ser dividido en dos fases: inducción hacia la remisión y mantenimiento de la remisión [14].

Evidencia actualizada muestra la influencia del serotipo en los desenlaces de la enfermedad ya que por ejemplo los casos de VAA MPO tienden a tener respuesta al avacopan y los PR3 responden mejor al rituximab (RTX). La ciclofosfamida (CYC) continúa siendo el agente preferido para la inducción a la remisión en enfermedad renal severa debido a información limitada del rituximab en este escenario [20-24].

La inducción a la remisión incluye la utilización de glucocorticoides (GC) más ciclofosfamida (CYC) o rituximab (RTX) en situaciones donde el compromiso orgánico amenace la vida. En el caso expuesto, no se ofreció RTX por la ausencia de este en la institución. El metotrexate (MTX) y el micofenolato de mofetilo (MMF) son recomendados para enfermedad sin compromiso orgánico importante según la EULAR [14, 21, 23].

La terapia de mantenimiento está dirigida a prolongar y mantener la remisión. La mayoría de los estudios que han evaluado la terapia de mantenimiento se han realizado después de la inducción a la remisión con CYC más GC, esta terapia ha evolucionado a lo largo del tiempo y se han evaluado una gran gama de medicamentos. El ACR y EULAR recomiendan para esta fase de tratamiento al rituximab, metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetilo o leflunomida [14].

La azatioprina (AZA) ha sido la terapia inmunosupresora estándar para el mantenimiento de la remisión en los últimos años en pacientes con VAA; se ha evaluado la duración en un periodo de un año en comparación a cuatro años siendo esta última la que más disminuye la tasa de recaídas e incidencia de falla renal [21].

CONCLUSIONES

Las VAA son entidades clínicas poco frecuentes y cuando se presentan con manifestaciones atípicas, suelen ser un reto diagnóstico. Resulta imperativo considerarla en casos de síntomas constitucionales, asociados a manifestaciones renales, otorrinolaringológicas y pulmonares ya que el retraso en las medidas terapéuticas se asocia con pobre pronóstico y alta tasa de complicaciones como el requerimiento de hemodiálisis crónica presentado en este caso.

REFERENCIAS

- [1] Xavier Paschal. Granulomatosis with Polyangiitis. *Joint Bone Spine*. 2020 Dec;87(6):572-578.
- [2] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merkel PA, Savage COS, Specks U, Kain R. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 27;6(1):71.
- [3] Kariv, R., Sidi, Y. & Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine* 79, 2000, 349–359.
- [4] Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Jun;29(2):151-9. doi: 10.1177/0394632015617063.

- [5] Dekker PJ (2009) Wegener granulomatosis: Otolaryngological aspects. *Journal of Otolaryngology* 22: 364–367.
- [6] Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis's and respiratory disease. *Chest*. 2018 Oct;136(4):1101-1111. doi: 10.1378/chest.08-3043. PMID: 19809051.
- [7] Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Med* 2004; 117:39
- [8] Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31358311.
- [9] Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214–223. doi:10.1056/NEJMoa1108735.
- [10] Merkel PA, Xie G, Monarch PA, et al.; for Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1054–1066. doi:10.1002/art.40034.
- [11] Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2007;46(6):1029–1033. doi:10.1093/rheumatology/kem022.
- [12] Giorgiutti S, Dieudonne Y, Hinschberger O, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and spatial association with quarries in a region of northeastern France: a capture-recapture and geospatial analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73:2078–2085. doi:10.1002/art.41767.
- [13] Jin Q, Kant S, Alhariri J, Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(6):339–344. doi:10.1080/20009666.2018.1536242.
- [14] Austin K, Janagan S, Wells M, Crawshaw H, McAdoo S, Robson JC. ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives. *J Inflamm Res*. 2022 Apr 21; 15:2567-2582. doi: 10.2147/JIR.S284768.
- [15] Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1065–1067. doi:10.1002/art.1780330802.
- [16] Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022 Mar; 74(3):400-6.
- [17] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022 Mar; 74(3):386-92.
- [18] Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022 Mar;74(3):393-9. 18
- [19] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.
- [20] McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):63–73. doi:10.1093/ndt/gfx378.
- [21] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [22] Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, et al; for European Vasculitis Society (EUVAS). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178–1182. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206404.
- [23] Jayne DR, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599–609. doi:10.1056/NEJMoa2023386. 23
- [24] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:211–220. 24
- [25] Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1166–1169.