

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Manifestaciones óticas y oculares como forma de presentación en vasculitis ANCA: Descripción de un caso clínico

Ruth Almeida Guillén, José Triana Santillán, Mayra Castillo Jurado

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil-Ecuador

Otic and ocular manifestations as a form of presentation in ANCA vasculitis: Description of a clinical case

PALABRAS CLAVE

Vasculitis asociada a ANCA, otitis media, conjuntivitis, vasculopatía oclusiva retiniana

KEYWORDS

ANCA-associated vasculitis, otitis media, conjunctivitis, retinal occlusive vasculopathy

CORRESPONDENCIA

Almeida Guillén Ruth
Servicio de Reumatología. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil-Ecuador
ruthalmeida@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Las vasculitis sistémicas pertenecen a un grupo muy heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones y etiología. Su mayor afectación y clínica se deriva como consecuencia de la isquemia producida por la inflamación vascular de uno o varios órganos afectados. Se presentan con relativa frecuencia con manifestaciones oculares y otorrinolaringológicas. La prevalencia de manifestaciones óticas en la Granulomatosis con Poliangeitis (GPA) ha sido reportada del 19% al 61%,¹ siendo la otitis media, mastoiditis, y la pérdida auditiva conductiva/sensorial las manifestaciones más comunes. El diagnóstico de una vasculitis asociada a ANCA (VAA) que se presenta con manifestaciones otológicas puede ser desafiante cuando dichas manifestaciones son el síntoma inicial o constituyen el único síntoma o cuando las pruebas de ANCA en suero son negativas.

Relatamos el caso de un paciente masculino de 43 años de edad, que en agosto del 2021 presentó otitis media izquierda, sin respuesta a tratamiento convencional, que evolucionó con hipoacusia profunda y posteriormente amaurosis en ojo izquierdo. A pesar de que fue valorado por varios especialistas en consulta externa y hospitalización, el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA se estableció tres meses después de su primera consulta médica, presentando en la actualidad secuelas irreversibles.

Es imperativo la sospecha clínica de una vasculitis en pacientes con síntomas oculares y óticos asociados a manifestaciones atípicas y/o sistémicas y en los que evolucionan refractarios a tratamientos de primera línea. El tratamiento inicial incluye corticoesteroides sistémicos, por lo general combinados con inmunomoduladores. Existen nuevos tratamientos, como los agentes biológicos para el control de estas patologías.

ABSTRACT

Systemic vasculitides belong to a very heterogeneous group of diseases with diverse manifestations and etiology. The greater affectation and its clinic are derived from the ischemia. This can be produced by vascular inflammation of one or several affected organs. They present relatively frequently with ocular and otorhinolaryngological manifestations. The prevalence of otic manifestations in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) has been reported from 19% to 61%,¹ with otitis media, mastoiditis, and conductive/sensory hearing loss being the most common manifestations. Diagnosis of ANCA-associated vasculitis (AAV) presenting with otologic manifestations can be challenging when such manifestations are the presenting symptom or the only symptom, or when serum ANCA tests are negative.

We reported the case of a 43-year-old male patient, who in August 2021 presented left otitis media. Without a response to conventional treatment, it evolved into having profound hearing loss and later amaurosis in the left eye. Although he was evaluated by several specialists in outpatient and hospitalization, the diagnosis of ANCA-associated vasculitis was established three months after his first medical consultation. It is currently presenting irreversible sequelae.

Clinical suspicion of vasculitis is imperative in patients with ocular and ear symptoms associated with atypical and/or systemic manifestations and in those who evolve refractory to first-line treatments. Initial treatment includes systemic corticosteroids, usually in combination with immunomodulators. There are new treatments, such as biological agents for the control of these pathologies.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un conjunto de patologías que se caracterizan por la presencia de infiltrado inflamatorio leucocitario en las paredes de los vasos, además de daño en sus estructuras. Se han descrito numerosos mecanismos patogénicos como son la lesión vascular mediada por inmunocomplejos, la producción de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilo (ANCA), inmunidad celular, anticuerpos contra células endoteliales; que en muchos casos coexisten entre sí.¹

Cada entidad puede afectar a vasos de diferente tamaño, tipo y localización. La clasificación más aceptada es la revisada en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill, en el 2012² denominándolas como vasculitis de grandes, medianos y pequeños vasos, vasculitis de vaso variable, de órgano único y asociada a enfermedad sistémica. La vasculitis asociada a ANCA es una vasculitis necrotizante, pauciinmune que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, diferenciándose en tres grupos: Granulomatosis con Poliangeiitis (GPA), Poliangeitis Microscópica (MPA), Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis (EGPA).

Las manifestaciones clínicas son variadas y atípicas, dependiendo del tamaño, número, tipo de vasos afectados y órganos comprometidos.

La otitis media se observa en un 30 a 50% de los pacientes con GPA. La presencia de parálisis facial y/o paquimeningitis hipertrófica ha sido reportada con frecuencia en asociación con otitis media causada por GPA, MPA y EGPA.³ Estas características clínicas han sido reportadas por un grupo de estudio japonés como “otitis media con vasculitis asociada a ANCA (OMAAV)”³. En un estudio retrospectivo de 36 pacientes diagnosticados con OMAAV vs 44 pacientes con VAA sin compromiso ótico, se estableció que la proporción de pacientes con compromiso concurrente ocular, parálisis facial y paquimeningitis hipertrófica fue significativamente mayor en el grupo OMAAV que en el grupo sin otitis media (p 0.005, 0.005 y 0.049 respectivamente).¹

Las manifestaciones oculares involucran lesiones en conjuntiva, córnea, esclera, úvea, retina, nervio óptico y órbita. El compromiso ocular en la GPA es común; se ha reportado una incidencia mayor de 50-60%. En otras vasculitis como el síndrome de Churg Strauss, Poliangeitis Microscópica y Púrpura de Henoch Schönlein, las manifestaciones son infrecuentes.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años, agricultor, sin antecedentes patológicos personales o familiares previos. Inició dos meses antes de su ingreso con otalgia izquierda que evoluciona en 3 semanas con otorrea fétida, asociada a astenia marcada y registros febriles. Una otoscopia, realizada por un otorrinolaringólogo

logo previo a su ingreso, reportó la presencia en oído izquierdo de otorrea abundante y granuloma que obstruyó todo el conducto auditivo externo. Recibió tratamiento con levofloxacina 500 mg por día y aciclovir 800 mg cada 4 horas durante 7 días.

Evolucionó con parálisis facial izquierda súbita y durante las 4 semanas siguientes presentó hipoacusia bilateral progresiva, vértigo e inestabilidad en la marcha, por lo que consulta al servicio de emergencias. El examen de laboratorio muestra leucocitosis con neutrofilia, anemia, trombocitosis, función renal alterada y sedimento de orina con hematuria, proteinuria y leucocituria. Se decidió ingreso hospitalario.

El examen físico, durante su ingreso, mostró temperatura de 38.2 grados centígrados, eritema conjuntival en ojo izquierdo con ptosis palpebral izquierda leve y edema infrapatelar bilateral. La valoración respiratoria,

digestiva y el resto de la valoración neurológica fue normal, no presentó lesiones en piel.

La audiometría tonal, al tercer día de ingreso, confirmó hipoacusia perceptiva moderada en oído derecho y profunda en oído izquierdo. La RM de cerebro simple y contrastada mostró refuerzo inflamatorio meníngeo y mastoiditis bilateral Ver figura 1. El panel de meningitis y cultivos en líquido cefalorraquídeo fueron negativos. Una ecografía transesofágica descartó trombos intracavitarios y vegetaciones. La ecografía abdominal informó hepato/esplenomegalia, ambos riñones hiperecogénicos con tamaño conservado. Las serologías para toxoplasmosis, citomegalovirus, hepatitis B y C, HIV, herpes I y II fueron negativas. En los hemocultivos se obtuvo crecimiento de *Staphylococcus hominis* y el urocultivo sin crecimiento bacteriano. Inició tratamiento con antibióticos endovenosos de amplio espectro y prednisona 1 mg/kg/peso corporal.

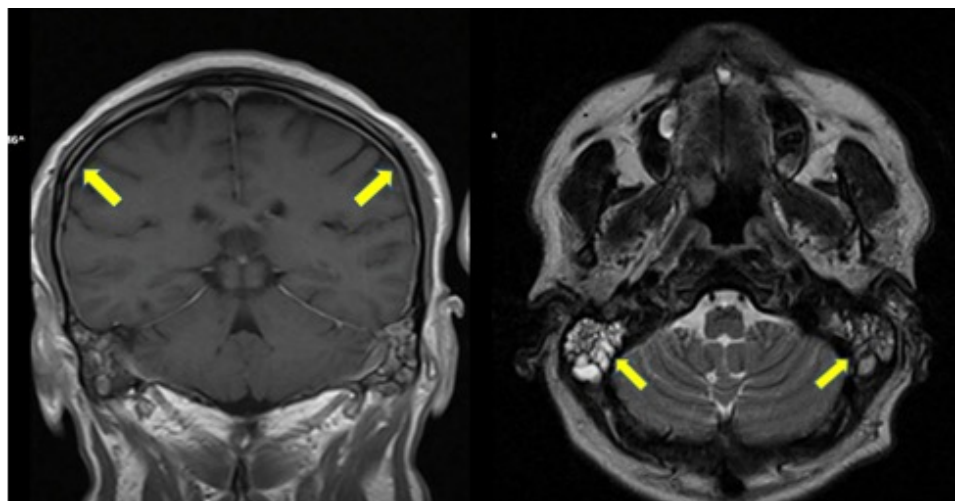


Figura 1. RMN de cerebro muestra engrosamiento meníngeo a nivel biparietal que realza luego de la administración de contraste endovenoso paramagnético (recuadro izquierdo). Velamiento hiperintenso en secuencia T2 de las celdillas mastoideas compatible con mastoiditis (recuadro derecho).



Figura 2. Fondo de ojo muestra lesiones hemorrágicas con centro blanquecino en la retina (Manchas de Roth) (recuadro izquierdo), edema de papila y exudados algodanosos (recuadro central y derecho) con sospecha de oclusión de arteria central de la retina.

Durante su quinto día de ingreso hospitalario evoluciona con amaurosis en ojo izquierdo, el estudio de fondo de ojo mostró lesiones hemorrágicas con centro blanquecino en ambas retinas (Manchas de Roth), en ojo izquierdo edema de papila y exudados algodonosos con sospecha de oclusión de arteria central de la retina. Ver figura 2.

Se sospechó por el compromiso multisistémico y los hallazgos en los estudios obtenidos de un síndrome de Cogan o una vasculitis asociada a ANCA. Recibió tratamiento con tres pulsos de 1 gramo de metilprednisolona y 750 mg de ciclofosfamida (dosis ajustada a función renal).

Se realizó una biopsia renal percutánea, cinco días posterior al pulso de ciclofosfamida, que confirma una glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune, inmunofluorescencia directa: IGG, IGM, IGA, C3, C1 Q, KAPPA Y LAMBDA NEGATIVO. Se solicitó ANCA C y P que fueron positivos. Por leucocitosis persistente se realizó una biopsia de médula ósea sin evidencia de células con fenotipo patológico. Se estableció el diagnóstico de GPA y se decidió continuar con pulsos de ciclofosfamida mensual por dificultad en el acceso del paciente hasta el hospital.

Durante sus controles, posterior al alta hospitalaria y de haber recibido el cuarto pulso de ciclofosfamida, el paciente continúa con hipoacusia profunda izquierda, hipoacusia leve derecha, amaurosis izquierda (a pesar de evidenciarse mejoría de los exudados algodonosos en el estudio de fondo de ojo realizado 13 días posterior

al inicio del tratamiento con ciclofosfamida) ver figura 2, insuficiencia renal y proteinuria mayor a 1 gramo en el estudio de orina de 24 horas. El estudio de anti-proteinasa 3 (anti-PR3) y antimieloperoxidasa (anti-MPO) se encuentra pendiente de resultados.

DISCUSIÓN

—
Describimos las características clínicas de un varón quien inició con otitis media asociada a compromiso multisistémico (mastoiditis, parálisis facial, conjuntivitis, vasculopatía oclusiva retiniana, insuficiencia renal aguda, p ANCA y c ANCA positivo), nuestro paciente cumple con criterios de clasificación del 2022 del Colegio Americano de Reumatología/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología para GPA.¹²

Las VAA son vasculitis necrosante de pequeños vasos con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria pauci-inmunes, con ANCA positivo, las manifestaciones más frecuentes incluyen, síntomas del tracto respiratorio superior, lesiones pulmonares, escleritis, insuficiencia renal de instauración lenta o rápida, alteraciones digestivas, cardíacas (pericarditis, miocarditis), lesiones cutáneas (púrpura, livedo reticulares o nódulos), articulares, neurológicas (mono neuritis múltiple, neuropatía sensorial, oftalmoplejía). Parálisis facial y paquimeningitis hipertrófica son los signos más característicos de la OMAAV, esta asociación es de mal pronóstico,³ siendo una manifestación característica de nuestro paciente.

Tabla 1. Datos de laboratorio.

	VALOR REFERENCIAL	DÍA 1 POST-INGRESO	DÍA 10 POST-INGRESO	DÍA 20 POST INGRESO DÍA 13 POST CICLOFOSFAMIDA
PCR	1 - 5 mg/L	143	252	21.4
LEUCOCITOS	4.5 - 10 K/ μ L	23.18	22.29	20.35
LINFOCITOS	1.1 - 3.2 K/ μ L	1.97	1.26	3.22
NEUTROFILOS	2.2 - 4.8 K/ μ L	18.99	19.49	15.12
HEMATOCRITO	42 - 52 %	33.8	27.7	30.5
CREATININA	0.4 - 1.2 mg/dl	2.13	2.11	1.71
UREA	12.6 - 42.6 mg/dl	65.60	58.9	56
ALT (SGPT)	10-40 U/L	226	258	39
AST (SGOT)	15 - 41 U/L	124	116	125
PROCALCITONINA	0 - 0.5 ng/mL	0.9	0.7	0.08
PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HS	0.1 - 150 mg/24h		1987.2	

Biomarcadores, como ANCA, proteína C reactiva, glóbulos blancos, neutrófilos, y el receptor de interleucina 2 soluble, tienen relación con actividad y gravedad sistémica de la VAA. Es importante la elevación de los títulos y patrón ANCA para el diagnóstico, siendo que la sensibilidad de MPO y PR3-ANCA varía de acuerdo al tipo de vasculitis, progresión de la enfermedad y raza.

Los ANCA tienen valor predictivo; ante su positividad se debe indicar un tratamiento precoz. El 10 % aproximadamente son ANCA persistentemente negativos, debiendo tratarse igual que las formas positivas.⁵

Se ha reportado un nuevo biomarcador: El complejo MPO-ADN medido del "líquido del oído medio" que podría permitir evaluar la gravedad de la deficiencia auditiva localizada. Los niveles del complejo MPO-DNA, en el líquido del oído medio de pacientes con vasculitis sistémicas y la forma localizada de OMAAV, están elevados independientemente del estado sérico de ANCA y terapia inmunosupresora en el momento de la toma de muestras, lo que ayudaría en el diagnóstico definitivo de los pacientes, así como a predecir la actividad y gravedad de la OMAAV.⁶

En 2004, Brinkmann et al. demostró que se liberaron trampas extracelulares de neutrófilos (NET) como resultado del mecanismo de muerte celular programada de los neutrófilos llamado NETosis. La formación de NET induce inflamación de la pared del vaso y promueve ANCA patógenos, pudiendo ser marcadores predictivos de actividad y gravedad de enfermedades autoinmunes.⁶

La biopsia por timpanostomía o cirugía mastoidea experimental no se puede realizar debido a que la biopsia del oído medio no muestra evidencia histopatológica de VAA, lo que puede ocasionar un retraso en el diagnóstico y la progresión de la enfermedad con secuelas irreversibles.⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de paciente con sospecha de vasculitis que inicia con compromiso ótico y oftalmológico debe incluir:

Síndrome de Cogan (SC)

Se caracteriza por la triada de afectación ocular, vestibulo-auditiva y vasculitis, generalmente de grandes vasos. Predominante en varones jóvenes caucásicos, y

niños. Existen 2 fenotipos: SC típico presenta queratitis intersticial no sifilítica, asociada o no a conjuntivitis o hemorragia subconjuntival; afectación vestibular similar al síndrome de Meniere con pérdida auditiva progresiva hasta la sordera total en meses, con un intervalo entre la afectación ocular y auditivo-vestibular menor de 2 años. El SC atípico caracterizado por afectación ocular sin queratitis intersticial o por un intervalo entre el dominio auditivo-vestibular y ocular mayor de 2 años.⁸

Poliangeitis microscópica (PAM)

Vasculitis necrotizante que afecta primariamente a capilares y vénulas. La afectación renal es muy frecuente (80 a 90 %). Los ANCA suelen ser p-ANCA (anti-MPO), encontrándose presentes en más del 90 % de los casos. El compromiso ótico se encontró en un 48% en una serie de 23 pacientes con PAM.¹³

Granulomatosis eosinofílica con Poliangeitis (EGPA)

Vasculitis necrotizante eosinofílica granulomatosa, asociada con rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica. La afectación más frecuente es pulmonar. Los ANCA se encuentran presentes en un 30-50 % de los casos, habitualmente son estos los pacientes con afectación glomerular y son típicamente anti-MPO. [5] El compromiso del oído medio con efusión se encontró en el 18 % de una serie de 39 pacientes con EGPA y de estos pacientes 53% presentaron grados variables de deficiencia auditiva.¹⁴

Granulomatosis con Poliangeitis (GPA)

Vasculitis que produce inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, así como una afectación glomerular necrotizante pauci-inmune. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la PAM, siendo más frecuente la sintomatología de oído, nariz y garganta en los pacientes con GPA que en la PAM (90 % vs 35 %). La otitis media unilateral o bilateral es el hallazgo más común, generalmente causado por compromiso granulomatoso del protímpano y/o el conducto de Eustaquio.¹⁴ Estos fueron los síntomas de presentación en nuestro paciente.

Los ANCA suelen ser c-ANCA (anti-PR3), encontrándose presentes en más del 80 % de los casos.⁵

Otitis media con vasculitis asociada a ANCA (OMAAV)

Es una vasculitis necrosante que afecta predominantemente a los vasos pequeños con o sin inflamación extravascular granulomatosa.⁷

La parálisis facial ocurre en 5 a 8% de los pacientes con GPA, se cree que es más frecuente en pacientes con OMAAV. La parálisis de los nervios craneales es secundaria a la compresión por el engrosamiento de la duramadre, la granulación se extiende provocando vasculitis de la vasa nervorum del nervio o vía intracraneal por paquimeningitis hipertrófica,¹⁶ cefalea se observa en más del 90 % de los pacientes.⁵

Los hallazgos en la membrana timpánica de pacientes con OMAAV se pueden clasificar como otitis media con efusión (OME) u otitis media con granuloma (OMG). Los casos PR3-ANCA-positivo presentaron un ligero predominio del tipo OMG, mientras que los MPO-ANCA positivos predominantemente el tipo OME.⁹

Los resultados auditivos fueron peores para los pacientes con parálisis facial y/o paquimeningitis hipertrófica, mientras que fueron mejores para los pacientes que recibieron glucocorticoides (GC) más inmunosupresores en forma temprana.¹¹

En todo paciente con otitis media refractaria a tratamiento convencionales asociado a parálisis facial recurrente y/o bilateral se debe sospecharse de OMAAV.⁷

CONCLUSIÓN

La supervivencia media de las VAA sistémicas no tratadas es de 5 meses, y más del 80% de los pacientes mueren dentro de 1 año.⁶ Las manifestaciones óticas y oculares pueden constituir un signo temprano en este tipo de vasculitis, razón por la cual el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno en la etapa inicial es crucial para evitar secuelas.

Nuestro objetivo es demostrar la variada sintomatología que puede existir como forma de presentación de una vasculitis que no siempre incluye el compromiso riñón – pulmón. Es importante tener presente diagnósticos diferenciales y una terapéutica acertada bajo las guías convencionales, evitando así lesiones orgánicas complejas.

REFERENCIAS

1. Hosokawa Y, Okada M, Suemori K, Hamaguchi N, Miyoshi KI, Takagi T, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hato N. The association between ear involvement and clinical fea-

- tures and prognosis in ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Oct;48(5):885–889. doi: 10.1016/j.anl.2021.01.023. Epub 2021 Feb 13.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Yasuaki Harabuchi, et al. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan; 27(1):87–94. doi:10.1080/14397595.2016.1177926.
4. Barbosa-Cobos R. et al. Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas. *Reumatol Clin*. 2011;7(S3): S12–S17. doi: 10.1016/j.reuma.2011.10.003.
5. Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. Vasculitis. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/186>.
6. Morita S, et al. The Diagnostic and Clinical Utility of the Myeloperoxidase-DNA Complex as a Biomarker in Otitis Media With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Otol Neurotol*. 2019 Feb;40(2):e99–e106. doi: 10.1097/MAO.0000000000002081.
7. Harabuchi Y, et al. Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan Otolological Society. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):2–14. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.004.
8. Almorza T, García A, Castañeda S, Tomero E, Pablos J. Síndrome de Cogan: análisis descriptivo y experiencia clínica de 7 casos diagnosticados y tratados en 2 hospitales de tercer nivel. *Reumatología Clínica* 17 (2021) 318–321. doi: 10.1016/j.reuma.2019.11.008.
9. Fujiwara K, et al. Characteristics of and Prognosis for Facial Palsy in Patients with Otitis Media with ANCA-Associated Vasculitis (OMAAV). *Otol Neurotol*. 2021 Dec 1;42(10):e1577–e1582. doi: 10.1097/MAO.0000000000003308.
10. Brad H. Rovin et al. Manejo y tratamiento de enfermedades glomerulares (parte 2): conclusiones KDIGO. *Kidney International* (2019) 95, 281–295. Doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008.

11. Iwata S, et al. The hearing prognosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Jun;48(3):377-382. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.004.
12. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795. Epub 2022 Feb 2.
13. Wojciechowska J, Kręćicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018 Dec;38(6):517-527. doi: 10.14639/0392-100X-1776.
14. Rahne T, Plontke S, Keyßer G. Vasculitis and the ear: a literature review. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Jan;32(1):47-52. doi: 10.1097/BOR.0000000000000665.
15. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P et al. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9:8-13. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.8.