

Rinosinusitis recalcitrante por granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura

Chronic recalcitrant rhinosinusitis secondary to eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Report of a case and literature review

Tamara Muñoz M¹, Julio Lara D¹, Paula Ruz M¹, Constanza Valdés P^{1,2}.

RESUMEN

Se expone el caso de un paciente de 40 años con diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis subyacente a una rinosinusitis crónica recalcitrante. Se describe el caso y se discuten aspectos relevantes de la literatura al respecto.

Palabras clave: *Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, rinosinusitis crónica recalcitrante, rinosinusitis secundaria.*

ABSTRACT

We report the case of a 40-year-old man with diagnosis of chronic recalcitrant rhinosinusitis secondary to eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. We described the case and discuss relevant aspects of the literature about it.

Key words: *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, chronic recalcitrant rhinosinusitis, secondary rhinosinusitis.*

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica (RSC) es una patología inflamatoria de la mucosa rinosinusal con distintos espectros de presentación, con lo que su manejo y pronóstico puede variar. En términos generales, el tratamiento de la RSC busca disminuir las

molestias sintomáticas del paciente asociado a la mantención, dentro de lo posible, de una mucosa sana. Este se basa en el uso de lavados salinos, corticoterapia intranasal (CIN) y, de ser necesario, tratamiento antibiótico. Un subgrupo de pacientes puede no responder a la terapia médica, en la cual se propone la cirugía endoscópica funcional

¹ Médico, Departamento Otorrinolaringología, Universidad de Chile, Hospital del Salvador.

² Médico, Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes.

Recibido el 9 de noviembre, 2017. Aceptado el 18 de noviembre, 2017.

(CEF) para restaurar la ventilación de las cavidades paranasales y la función de la mucosa nasal¹.

Existe un pequeño grupo de pacientes en que no se logra el control de la enfermedad a pesar de la adecuada terapia médica y quirúrgica. A este grupo nos referiremos como portadores de RSC recalcitrante¹. Se han estudiado distintos factores para determinar su asociación con la recurrencia de enfermedad rinosinusal poliposa y no poliposa. Se ha observado que pacientes con asma, eosinofilia en suero mayor o igual a 520 células por litro y/o eosinofilia en mucosa o secreción nasal tienen mayor probabilidad de recurrencia de su patología sinusal a 5 años². Sin embargo, ante un paciente con RSC recalcitrante siempre debemos plantearnos la posibilidad de una enfermedad rinosinusal severa, patología asociada descompensada

o el origen secundario de la patología sinusal^{3,4}. El objetivo del presente trabajo es reportar el caso de un paciente masculino de 40 años con rinosinusitis crónica refractaria a terapia médica y tórpida evolución posoperatoria, diagnosticado con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años con historia de RSC con pólipos, tos productiva de larga data y parestesias de extremidades inferiores. Al examen físico se evidencian pólipos nasales bilaterales (Figura 1A) y respiración bucal. La tomografía computarizada (TC) muestra poliposis rinosinusal bilateral, engrosamiento difuso de la mucosa de cavidades paranasales y desviación septal a izquierda (Figura 1B).

El paciente recibe tratamiento escalonado con corticoides inhalatorios y sistémicos, lavados nasales, antihistamínicos y antibióticos orales, sin embargo, no presenta disminución sintomática, por lo que se decide realizar CEF. Bajo anestesia general y visión endoscópica, se resecan abundantes pólipos nasales y se realiza septoplastia para mejor visualización quirúrgica. Se realiza antrostomía maxilar bilateral con salida de abundante secreción purulenta. Se abren ambos recesos del frontal, y se procede a realizar etmoidectomía anterior, etmoidectomía posterior y esfenoidotomía bilateral. El paciente evoluciona favorablemente en posoperatorio inmediato, por lo que es dado de alta con lavados nasales frecuentes, CIN (mometasona 2 puff cada 12 horas), antibióticos (amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por 21 días) y corticoterapia oral en dosis decrecientes (prednisona 60 mg al día por 7 días, luego 30 mg al día por 7 días, luego 15 mg al día por 7 días); con curaciones endoscópicas semanales.

Paralelamente, se interconsulta a reumatología para descartar patología subyacente, cuya evaluación no determina diagnóstico preciso, presentando marcadores reumatológicos negativos; y se interconsulta a broncopulmonar, que diagnostica asma de difícil manejo con inhaladores habituales, requiriendo inicio

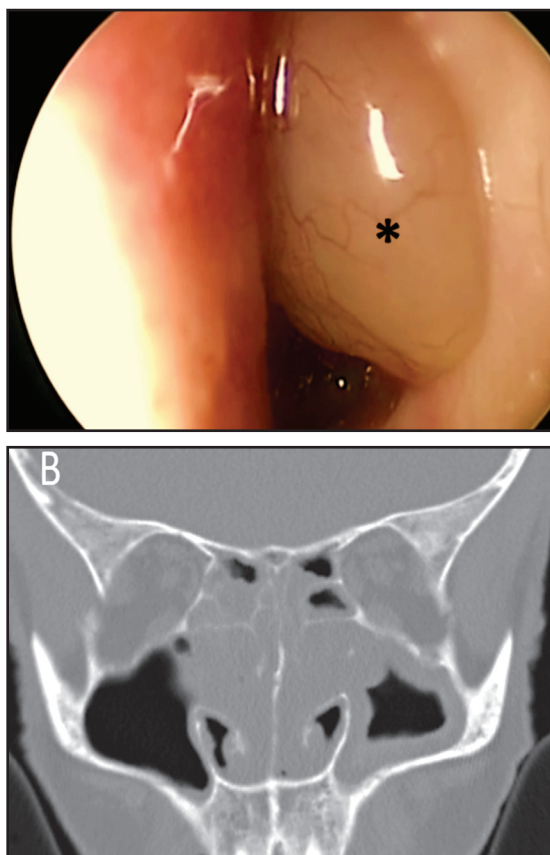


Figura 1. (A) Imagen endoscópica (0°) antes de CEF en policlínico: *pólipo de aspecto inflamatorio en fosa nasal izquierda. (B) TC CPN, corte coronal: se aprecia ocupación de ambas fosas nasales y pansinusitis.

de montelukast. A las seis semanas posoperatorio reinicia síntomas, presentando mucina espesa al examen endoscópico nasal. Dentro del laboratorio sanguíneo destaca una IgE total en 7.196, eosinofilia de 14% y biopsia de pólipos con infiltración eosinofílica. Cultivos de secreción nasal positivos para bacterias Gram negativas sensibles a betalactámicos con inhibidores de la betalactamasa.

Se realiza CEF de revisión con megaantrotomía maxilar y, a pesar del adecuado manejo médico posoperatorio y curaciones endoscópicas, el paciente reinicia sintomatología luego de dos meses, con presencia de secreción mucinosa de mal olor en cavidad nasal y CPN (Figura 2A, B). En TC de CPN se aprecia ocupación y engrosamiento mucoso difuso (Figura 2C).

Se decide realizar procedimiento de Draf III, evolucionando tópidamente a pesar de cavidades ampliamente abiertas, refiriendo mejoría sintomática solo durante pulsos de corticoides. Es evaluado nuevamente por reumatología; dado la presencia de asma, RSC recalcitrante, síntomas de neuropatía periférica y eosinofilia en sangre se diagnos-

tica granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA). Se inicia tratamiento con prednisona en altas dosis hasta remisión de sintomatología. Actualmente refiere solo leve hiposmia, con mucosa sana y cavidades ampliamente abiertas al examen endoscópico nasal (Figura 3), en tratamiento con azatriopina como terapia de mantención.

DISCUSIÓN

El manejo de la RSC recalcitrante es un desafío para el otorrinolaringólogo. Ante un paciente con RSC de difícil manejo debemos plantearnos la posibilidad de una enfermedad rinosinusal severa, como una enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; patología asociada descompensada, como reflujo gastroesofágico y enfermedad periodontal; o el origen secundario de la patología sinusal (Tabla 1 y 2)^{3,4}.

Dentro de esta arista encontramos las inmunodeficiencias primarias, presentes en 10%-54% de los casos recalcitrantes de RSC en distintas series, sin asociación significativa con la presen-

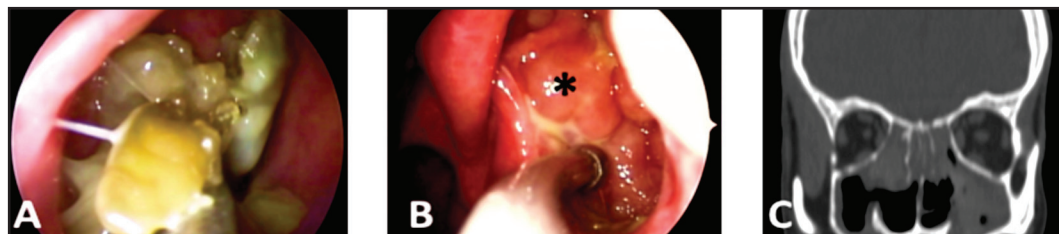


Figura 2. Control posoperatorio endoscópico nasal, un mes luego de CEF revisión. (A) Imagen endoscópica (30°): se aprecia abundante secreción mucinosa en maxilar derecho ampliamente abierto. (B) *Mucosa de aspecto polipoideo en pared posterior de maxilar izquierdo. (C) TC CPN, corte coronal: se aprecia ocupación y engrosamiento mucoso. Ausencia de pared medial de ambos senos maxilares.



Figura 3. Control un año luego de iniciada terapia con azatriopina. Examen endoscópico (30°). (A) *Seno esfenoidal izquierdo ampliamente abierto, con mucosa sana. (B) *Megaantrostomía maxilar izquierda. (C) Senos frontales ampliamente abiertos. Se aprecia "T" conformada por tabique y ambos cornetes medios.

Tabla 1. Causas de origen secundario de RSC

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
Biofilms
Reflujo gastroesofágico
Patología dental
Alergia severa a inhalantes (hipersensibilidad tipo 1)
Enfermedad granulomatosa
<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener) • Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (enfermedad de Churg-Strauss) • Sarcoidosis • Síndrome hipereosinofílico
Immunodeficiencia
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia común variable • Déficit cuantitativo de inmunoglobulinas • Virus de inmunodeficiencia humana
Disfunción mucociliar
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Disquinesia ciliar primaria
Patología nasofaríngea
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoiditis • Quiste de Thornwaldt

Tabla 2. Estudio complementario sugerido

Nasofibrolaringoscopia
Evaluación dental
Evaluación broncopulmonar
Evaluación reumatológica
Hemograma
Recuento de eosinófilos en suero
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Anticuerpos antinucleares
Velocidad de sedimentación eritrocitaria
Evaluación funcional de respuesta a vacunas
Cuantificación de inmunoglobulinas en suero
Biopsia de mucosa y pólipos nasales, con recuento de eosinófilos por campo

cia o ausencia de pólipos nasales. Idealmente, la evaluación inmunológica inicial de un paciente con RSC refractaria a terapia debería incluir la cuantificación de inmunoglobulinas en suero y evaluación de la respuesta funcional a vacunas⁵. La disquinesia ciliar primaria es un trastorno de la estructura y/o función ciliar que puede presentar síntomas inespecíficos asociados a RSC, dificultando su diagnóstico y determinando un manejo inadecuado de la patología como RSC primaria. La fibrosis quística, enfermedad autosómica recesiva producida por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia de transmembrana en la fibrosis quística, alterando

el adecuado clearance mucociliar, se presenta con RSC en casi 100% de los pacientes, con presencia de pólipos nasales en más de 60%. Sin embargo, frecuentemente se diagnostica en etapas tempranas de la enfermedad^{3,4}.

Otro grupo de patologías relevantes al momento de evaluar una RSC recalcitrante son las enfermedades autoinmunes. El síndrome hipereosinofílico, caracterizado por un recuento de eosinófilos mayor a 1.500 por microlitro de suero por más de 6 meses sin causa conocida de eosinofilia, puede presentarse con RSC en 19%. La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) se presenta con inflamación de la vía aérea alta y baja y rinitis alérgica, siendo una enfermedad poco frecuente en población general que requiere una alta sospecha diagnóstica. Por último, y si bien la granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener) es conocida por su afectación rinosinusal, es rara su presencia como causa subyacente de RSC refractaria a tratamiento^{3,4}.

La EGPA, antes conocida como síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre. Se presenta principalmente en adultos en edad media, entre los 40 a 60 años, sin predominancia por sexo⁶⁻⁸. Se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia en suero mayor al 10%, neuropatía periférica, opacidades pulmonares, alteraciones rinosinusales y biopsia con acumulación eosinofílica extravascular. Siendo necesarios 4 de estos 6 criterios para realizar el diagnóstico⁹.

Pertenece al espectro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que, a diferencia de otras patologías pertenecientes al mismo grupo, presenta ANCA positivos solo en 30%-70% de los casos¹⁰. Se ha observado que la presencia de ANCA se asocia a un patrón fenotípico distinguible a aquel asociado a la ausencia de los mismos anticuerpos. El primer grupo presentaría un fenotipo "vasculítico", con mayor proporción de glomerulopatía, alteraciones cutáneas, neuropatía periférica y manifestaciones otorrinolaringológicas, requiriendo corticoterapia a mayor dosis para lograr control de la enfermedad en comparación con aquellos pacientes ANCA negativos^{6,11}. El caso presentado contaba con marcadores reumatológicos negativos, sin alteraciones cutáneas ni renales, con una evolución favorable a los corticoides orales en

altas dosis sin recidivas, lo cual sería consecuente a un “fenotipo ANCA negativo”.

Su incidencia se ha reportado en 4,2 por millón de personas al año¹², y entre 40% a 85% de los casos presenta manifestaciones otorrinolaringológicas según las distintas series estudiadas^{7,8,13-15}. Estas consisten en rinitis alérgica, que en general aparece de forma simultánea al asma; y RSC que mejora con el uso de corticoides orales, existiendo en la mayoría la presencia de pólipos nasales. Consecuentemente, es habitual la presencia de obstrucción nasal, rinorrea, hiposmia y estornudos frecuentes. Los pacientes con EGPA se pueden aquejar de costras nasales y descarga nasal purulenta, incluso epistaxis en grados variables. En la TC se puede observar ocupación en cavidad nasal y paranasales^{8,14,15}.

Se ha descrito que alrededor de 30% de los casos se presentan primariamente con síntomas rinosinuales^{7,8} y, como se mencionó previamente, el diagnóstico de EGPA se basa en la presencia de criterios clínicos y de laboratorio, no existe un examen definitivo, por lo que la sospecha diagnóstica del otorrinolaringólogo es de suma importancia. La EGPA puede presentar manifestaciones con las que el otorrinolaringólogo puede no estar familiarizado, como polineuropatía y púrpura palpable. Sin embargo, la clínica de asma, muchas veces de inicio concurrente a los síntomas rinosinuales, puede ser más fácilmente reconocible. En casos severos de RSC o rinitis alérgica de difícil manejo, asociados a síntomas respiratorios bajos de inicio en la adultez, alteraciones neuromusculares o lesiones cutáneas, se puede dirigir el diagnóstico solicitando hemograma con conteo celular, el cual mostrará eosinofilia mayor al 10% (puede estar enmascarado por el uso de corticoides sistémicos); creatinina elevada asociada a proteinuria o hematuria microscópica en el sedimento urinario; radiografía de tórax con opacidades periféricas, generalmente bilaterales; electromiografía alterada; y un ANCA con patrón perinuclear o MPO positivo. Es importante recordar que la mitad de los pacientes con EGPA pueden presentar ANCA negativo, por lo que su ausencia no descarta la enfermedad. Otras manifestaciones otorrinolaringológicas, reportadas en menor frecuencia, son otitis media crónica serosa o supurativa, hipoacusia sensorineural y parálisis facial^{8,15,16}.

La biopsia compatible con vasculitis de vaso pequeño o mediano, como necrosis fibrinoide o

glomerulonefritis crescéntrica pauci-inmune, asociada a alguna de las manifestaciones clínicas sugerentes de vasculitis descritas, apoya fuertemente el diagnóstico de EGPA. La zona de toma de muestra dependerá de cada paciente y sus características clínicas. Las biopsias más comúnmente utilizadas son de piel, nervio y músculo¹⁰. Las muestras de pólipos nasales y mucosa nasal suelen presentar infiltración eosinofílica, pero ninguna ha presentado evidencia de vasculitis necrotizante ni granulomas eosinofílicos. Esto es de gran relevancia al momento de considerar el rol del otorrinolaringólogo en el proceso diagnóstico, pues la biopsia debe incluir al menos un vaso sanguíneo en la muestra¹⁵.

Una vez realizado el diagnóstico de EGPA, se recomienda un estudio multidisciplinario que incluya evaluación pulmonar, renal, cardíaca, gastrointestinal y neuropática, por lo que la derivación a reumatólogo para el diagnóstico y manejo integral es esencial. Como medidas generales, es necesario que el paciente suspenda el uso de tabaco u otros irritantes. Además, se recomienda la vacunación contra influenza y neumococo con vacunas inactivadas. El manejo de la patología rinosinusal con lavados nasales, CIN, antihistamínicos orales o CEF puede disminuir la sintomatología por periodos de tiempo variables, pero no logrará su remisión, por lo que los pacientes presentan recurrencia de su enfermedad. Esto se puede reflejar en falta a la adherencia al tratamiento por parte de algunos pacientes. El manejo farmacológico de la EGPA se basa en el uso de corticoides sistémicos a altas dosis para lograr la remisión de la enfermedad, traslapando a inmunosupresores como metotrexato o azatriopina como terapia de mantenimiento. Cuando el paciente presenta manifestaciones con riesgo vital u orgánico, se recomienda el uso de corticoterapia en asociación a inmunosupresores como la ciclofosfamida^{10,15}.

CONCLUSIÓN

Ante un caso de RSC con mal control sintomático a pesar de la buena adherencia a terapia médica y CEF bien indicada, o que es dependiente de corticoterapia sistémica, debemos considerar su origen secundario a enfermedad reumatológica como la EGPA. El compromiso otorrinolaringológico es común en la EGPA, generalmente como rinitis alérgica o

RSC con pólipos, que pueden corresponder a la presentación inicial de la enfermedad. No existen pruebas diagnósticas confirmatorias de EGPA, por lo que ante la sospecha clínica debemos apoyarnos en la revisión por sistemas, radiografía de tórax,

exámenes serológicos e histopatológicos. El diagnóstico y manejo temprano pueden prevenir el compromiso multisistémico de la enfermedad, por lo que el alto nivel de sospecha por parte del otorrinolaringólogo es esencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. FOKKENS WJ, LUND VJ, MULLOL J, ET AL. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 23: 1-299.
2. MATSUWAKI Y, OOKUSHI T, ASAKA D, ET AL. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 77-81.
3. SIVASUBRAMANIAM R, HARVEY RJ. How to Assess, Control, and Manage Uncontrolled CRS / Nasal Polyp Patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 58.
4. WOODBURY K, FERGUSON BJ. Recalcitrant chronic rhinosinusitis: investigation and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 1-5.
5. JILL M. MAZZA, MD AND SANDRA Y. LIN M. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 1029-33.
6. COMARMOND C, PAGNOUX C, KHELLAF M, ET AL. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270-81.
7. BACCIU A, BACCIU S, MERCANTE G, ET AL. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 503-9.
8. SROUJI I, LUND V, ANDREWS P, EDWARDS C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol* 2008; 22: 406-9.
9. MASI AT, HUNDER GG, LIE JT, ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
10. GROH M, PAGNOUX C, BALDINI C, ET AL. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 545-53.
11. SOKOLOWSKA BM, SZCZEKLIK WK, WLUDARCZYK AA, ET AL. ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 41-7.
12. LANE SE, WATTS R, SCOTT DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 270-5.
13. METAXARIS G, PROKOPAKIS EP, KARATZANIS AD, ET AL. Otolaryngologic manifestations of small vessel vasculitis. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 353-6.
14. NAKAMARU Y, TAKAGI D, SUZUKI M, ET AL. Otologic and rhinologic manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Audiol Neurotol* 2016; 21: 45-53.
15. GOLDFARB JM, RABINOWITZ MR, BASNYAT S, NYQUIST GG, ROSEN MR. Head and Neck Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review. *Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg* 2016; 155: 771-8.
16. VAGLIO A, BUZIO C, ZWERINA J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): State of the art. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2013; 68: 261-73.