

## Gran Ronda de Medicina interna y especialidades del Hospital Nacional Cayetano Heredia / Grand Round of Internal Medicine and specialties at the Hospital Cayetano Heredia

Editor de sección: Dr. Sergio Vásquez Kunze.

Editores asociados: Dr. Héctor Sosa Valle, Dr. Leslie Soto Arquíñigo, Dra. Elena Zelaya Arteaga.

### Caso clínico 02-2017. Varón de 36 años con hipoacusia, proptosis y vértigo

Clinical case 02-2017. A 36 year-old man with hearing loss, proptosis and vertigo

Héctor Sosa<sup>1,a</sup>, Armando Calvo<sup>2,a</sup>, Natalí Leiva<sup>3,b</sup>

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

*Natalí Leiva Reyes (Residente 3er año Medicina Interna)*

Varón de 36 años, natural y procedente de Lima, con historia de disminución de la audición de dos años con presencia de tinnitus intermitente bilateral a predominio derecho. Un mes antes de la admisión presentó proptosis del ojo derecho sin alteración de la agudeza visual. Dos días antes refirió vértigo e inestabilidad para la marcha, que se exacerbaba con los cambios posturales. Un día antes del ingreso, se intensificó el vértigo, se añadieron náuseas y vómitos de contenido alimentario y cefalea frontal opresiva de intensidad moderada, que empeoraba con maniobras de Valsalva y cedía levemente con analgésicos. El día del ingreso, la cefalea se tornó severa, se añadió tinnitus y otalgia tipo hincada bilateral a predominio del lado derecho, acompañada de visión doble vertical. Negaba fiebre o cefalea tipo *thunderclap*. En las funciones biológicas tenía hiporexia, sueño disminuido y pérdida de peso de aproximadamente 3 kg.

El paciente vivía en Lima, era conductor de vehículo de transporte público, no ingería alcohol, no fumaba ni consumía drogas. Como antecedentes patológicos refería contusión frontal derecha sin fractura en el 2002, y accidente de tránsito con dos fracturas a nivel de pierna derecha en el 2004. Negaba

cirugías previas o alergia a medicamentos. Padres e hijos aparentemente sanos. La revisión anamnésica de sistemas y aparatos fue negativa.

Al examen físico: PA: 120/70 mm Hg, FC: 60 x' FR: 20 x' T: 36,5°C SatO<sub>2</sub>: 97% FiO<sub>2</sub>: 21%; IMC: 25,4. Lucía en aparente buen estado general, hidratado, llamaba la atención la asimetría ocular (Figura 1). La piel, el tejido celular subcutáneo y el sistema osteomioarticular no presentaban alteraciones. El examen regional de la cabeza evidenció proptosis del ojo derecho con hemorragia subconjuntival ipsilateral, la otoscopia no presentó alteraciones, el cuello sin tumoraciones, la tiroides era no palpable. En tórax, el murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares, sin rales agregados. En el aparato cardiovascular los ruidos cardíacos eran rítmicos, de buena intensidad, sin soplos, con pulsos periféricos conservados, no se evidenciaba ingurgitación yugular. El abdomen era globuloso, RHA (+), blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin visceromegalia. En el sistema nervioso, el paciente estaba despierto, orientado en las tres esferas, fuerza muscular y sensibilidad conservada, pupilas isocóricas y reactivas a la luz y acomodación, movimientos oculares conservados, no nistagmos espontáneo, signo de Romberg (+) hacia la derecha, aumento de la base de sustentación a la marcha, test de impulso cefálico para la exploración vestibular negativo y Dix Hallpike negativo.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Dpto. de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Reumatología. Dpto. de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú

<sup>a</sup> Médico Asistente

<sup>b</sup> Médico Residente de 3er año de Medicina Interna

## CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron Hemoglobina 16 g/dl, hematocrito 48%, VMC: 88, HMC: 29; leucocitos: 11 090/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 350 000/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva negativa, velocidad de sedimentación globular en rangos normales, glucosa 102 mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl, electrolitos, perfil hepático y examen de orina en rangos normales. TSH y T<sub>4</sub> libre normales y anti TPO 46,6 IU/ml (VN: 0-34).

La radiografía de tórax no mostró hallazgos

significativos, la audiometría fue informada como hipoacusia mixta severa derecha (Figura 2) y la resonancia magnética (RMN) de órbitas y encéfalo mostró hipertrofia de aspecto inflamatorio de músculos oculomotores de la órbita derecha con signos de oftalmopatía intraocular y signos de leve pansinusitis (Figura 3). Los potenciales evocados auditivos mostraban hallazgos sugestivos de severa hipoacusia neurosensorial derecha.

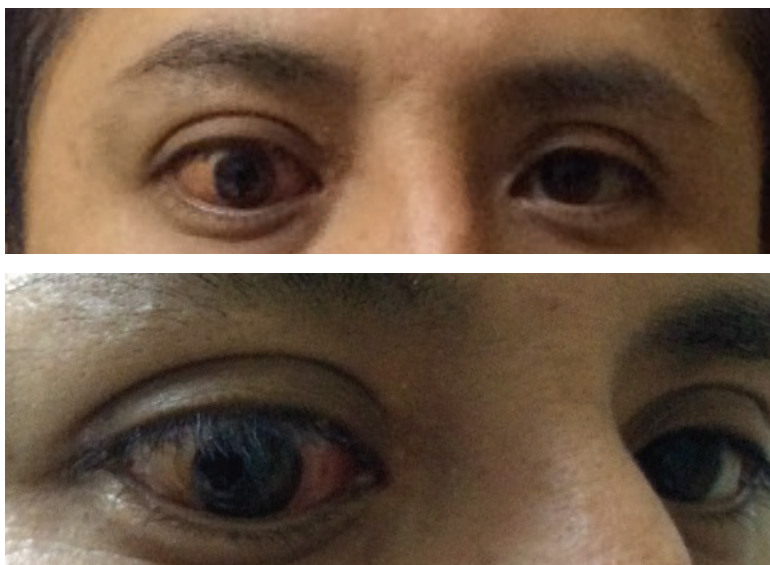


Figura 1. Asimetría ocular y proptosis del ojo derecho.

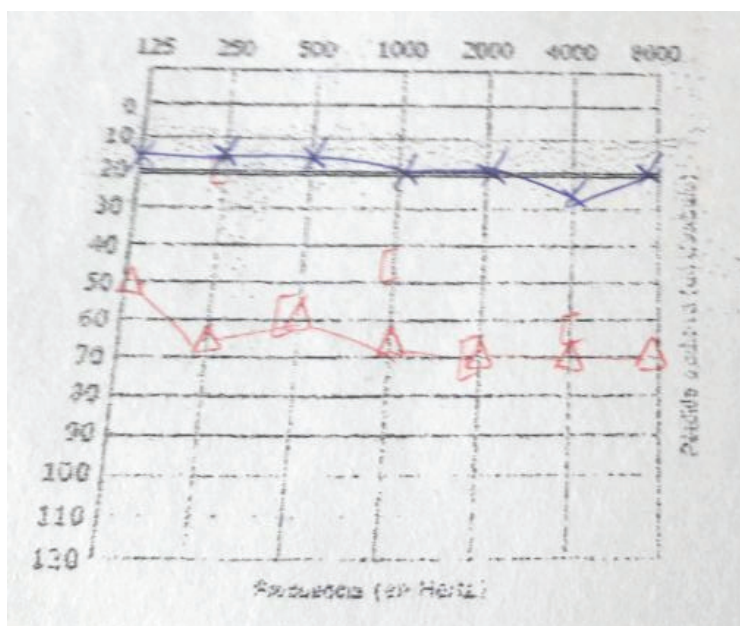
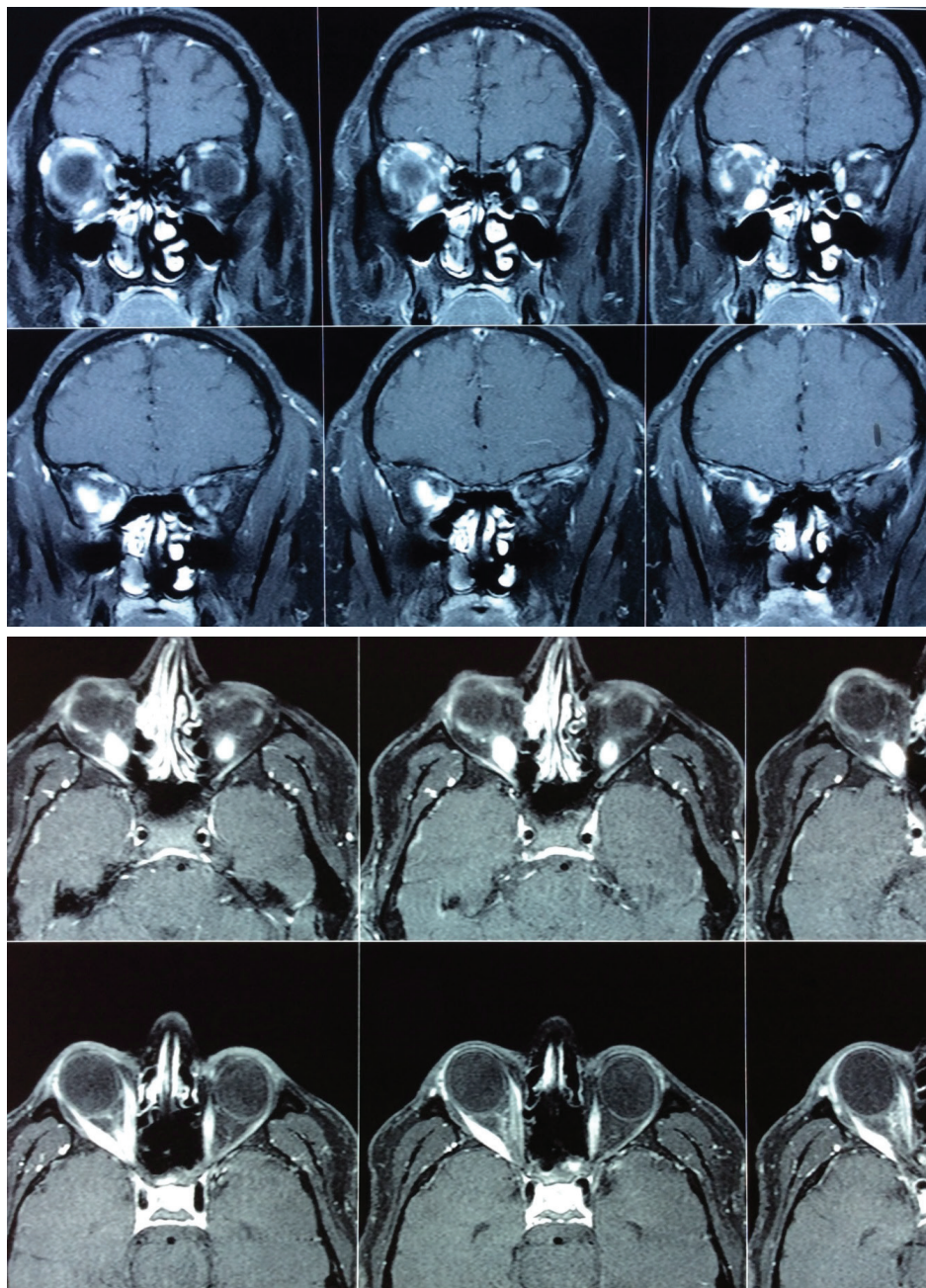


Figura 2. Audiometría muestra hipoacusia mixta de oído derecho. X: oído izquierdo; Δ: oído derecho.



**Figura 3.** Resonancia magnética de órbitas y encéfalo que muestra hipertrofia de aspecto inflamatorio de músculos óculo-motores de la órbita derecha con signos de oftalmopatía intraocular y signos de leve pansinusitis.

## DISCUSIÓN

### *Dr. Héctor Sosa (Medicina Interna)*

Estamos ante un varón joven que inicia su enfermedad dos años antes con tinnitus e hipoacusia crónica, un mes antes presentó proptosis del ojo derecho y unos días antes del ingreso un episodio de vértigo intenso asociado cefalea severa por lo que acudió a

emergencia. Lo primero que se hizo fue descartar enfermedades del sistema nervioso central que pudieran explicar esta presentación, el descarte se hizo mediante una RMN de encéfalo que no mostraba patología del sistema nervioso central; por lo tanto, podríamos pensar que el vértigo podría tener origen periférico (ótico) ya que el paciente tenía síntomas previos de tinnitus y disminución de la audición.



## CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

El otro problema que es llamativo es la proptosis unilateral no dolorosa de un mes de evolución; cuando tenemos un paciente con proptosis debemos plantear varias posibilidades como la oftalmopatía de Graves, celulitis orbitaria, tumores orbitarios y pseudotumor orbitario. Estas posibilidades pueden ser descartadas por la presentación clínica y con la ayuda de imágenes como tomografía y RMN de órbita. La posibilidad de celulitis se descarta en este paciente pues el cuadro clínico es incompatible; los tumores orbitarios también se alejan ya que las imágenes no lo muestran.

La oftalmopatía de Graves es una interesante posibilidad, el paciente es cierto que no tiene síntomas de hipertiroidismo y sus hormonas tiroideas son normales, pero puede haber oftalmopatía en pacientes sin síntomas de hipertiroidismo, el diagnóstico lo sustentan la imagen de la órbita y el marcador de anti TPO, que en este paciente fue positivo; pero, la imagen habitualmente muestra inflamación de los músculos extraoculares que respeta los tendones y el compromiso es bilateral asimétrico (1); en cambio, en el paciente se observó compromiso solo unilateral con inflamación de los músculos extraoculares incluyendo los tendones. Esta posibilidad no puede ser descartada del todo pero vamos a considerar otras más probables.

El pseudotumor orbitario (2), es una patología inflamatoria idiopática de la órbita; para hacer el diagnóstico se debe descartar otras posibilidades que comprometan la órbita como sarcoidosis, la granulomatosis con poliangeítis (antes granulomatosis de Wegener) y la enfermedad relacionada a IgG4.

El problema ótico se caracteriza por tinnitus y pérdida de la audición de curso crónico, bilateral a predominio derecho y un episodio agudo de vértigo; esta presentación nos obliga a descartar neurinoma del acústico el cual se aleja por las neuroimágenes; otra patología que se debe considerar es enfermedad de Meniere en la que la hipoacusia suele ser más unilateral y la audiometría muestra hipoacusia neurosensorial no mixta como en el paciente y además, se asocia a vértigo episódico lo cual el paciente no tenía, excepto por el último episodio. La hipoacusia mixta asociada al tinnitus obliga a descartar procesos del oído medio como otitis media y patología del oído interno (cóclea) como desórdenes autoinmunes o vasculares, e infecciones como sífilis; las vasculitis y la enfermedad relacionada a IgG4 pueden afectar el oído medio y el oído interno.

El siguiente paso es encontrar una relación entre el problema ótico y el problema oftalmológico y

determinar qué entidad nosológica puede explicar ambos problemas. Como se mencionó anteriormente las etiologías que comprometen ambos sistemas podrían ser los procesos inmunes como la granulomatosis con poliangeítis, la sarcoidosis y la enfermedad relacionada a IgG4.

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes, afecta el aparato respiratorio, la piel y tiene manifestaciones oftalmológicas diversas como conjuntivitis granulomatosa, neuropatía óptica, y compromiso orbitario de las glándulas lacrimales, de los músculos extraoculares y de la grasa orbitaria (3). El compromiso ótico se puede manifestar por hipoacusia neurosensorial y conductiva y compromiso vestibular porque se pueden afectar el oído medio y el oído interno. El compromiso ganglionar del hilio pulmonar es frecuente, observado en casi el 90% de los casos y hay elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). En nuestro paciente no encontramos compromiso hiliar pulmonar, pero la biopsia de músculos de tejido orbital e idealmente un dosaje de ECA podrían ayudar a descartar este diagnóstico.

La enfermedad relacionada a IgG4 es una enfermedad sistémica caracterizada por infiltración de los tejidos por células plasmáticas secretoras de IgG4. Se caracteriza por lesiones tumefactas en múltiples órganos como páncreas, glándulas salivales, ganglios, órbita y retroperitoneo. El compromiso orbital en la enfermedad asociada a IgG4 es de las glándulas lacrimales (más frecuente), músculos extraoculares y tejido blando orbitario (4). Las manifestaciones otorrinolaringológicas de esta enfermedad son más infrecuentes, aunque hay reportes de manifestaciones como rinitis alérgica y obstrucción nasal, y de manifestaciones óticas como otitis eosinofílica, otitis media e hipoacusia neurosensorial, y ocasionalmente vértigo (5). Este paciente no tiene las otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad entre ellas el síndrome de Mickulicz. El diagnóstico puede ser confirmado con el dosaje de los niveles de IgG4 y la biopsia debe mostrar fibrosis e infiltración linfoplasmocitaria de los tejidos.

La granulomatosis con poliangeítis (antes llamada Granulomatosis de Wegener), es una vasculitis sistémica caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante y vasculitis; la forma sistémica compromete la vía aérea superior, pulmones y riñones. Pero puede haber manifestaciones limitadas a los senos paranasales, a la órbita y al oído. En el oído se puede encontrar otitis media serosa, también puede haber hipoacusia y

## CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

tinnitus y más raro, vértigo (6). Las manifestaciones oftalmológicas se caracterizan con mayor frecuencia por escleritis, puede haber compromiso orbitario con lesiones de masa, el dolor puede o no estar presente. Este paciente presenta compromiso orbitario y además, se aprecia pansinusitis en la RMN y en la tomografía de los senos paranasales. El diagnóstico una vez más se basa en la biopsia (en este caso podría ser de la mucosa nasal y de tejido orbitario) y en el ANCA.

En general, las tres entidades son sistémicas pero hay la posibilidad de manifestaciones más localizadas. La posibilidad a priori más cercana es la poliangeítis con granulomatosis por el compromiso de los senos paranasales. La confirmación de estas entidades se debe hacer con la histología de mucosa nasal y tejido orbitario y con dosajes de ECA, IgG4 y ANCA. En las tres el manejo inicial debe ser con corticoides sistémicos.

### *Evolución inicial*

Se obtuvo ANCA C positivo, PR3 5,7 U/ml (VN: < 3,5), MPO 3,9 U/ml (VN: < 9), Inmunoglobulina G IgG4 131 mg/dl (VN: 11-157). La biopsia de músculo ocular mostró tejido edematizado sin infiltrado inflamatorio ni fibrosis.

## COMENTARIOS

### *Dr. Héctor Sosa*

Como manifestamos, los exámenes y las biopsias acercarán al diagnóstico y en este caso el ANCA positivo, la biopsia y la negatividad del dosaje de IgG4 hacen que el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis limitada a órbita y oído sea el diagnóstico más compatible por lo que se debe continuar el manejo con corticoides e inmunosupresores.

### *Dr. Armando Calvo Quiroz (Reumatología)*

Se trata de un varón adulto joven quien tiene dos años de enfermedad que inicialmente compromete el oído con tinnitus e hipoacusia en forma intermitente, para posteriormente desarrollar proptosis con diplopía y compromiso vestibular. Las imágenes demuestran ausencia de compromiso de SNC y signos de inflamación de los músculos oculomotores de la órbita derecha con leve pansinusitis; la biopsia de músculo ocular mostró edema y hubo presencia de ANCA c.

Es importante señalar que tanto infecciones como neoplasias tienen el potencial de comprometer

simultáneamente la órbita, el oído medio e interno y los senos paranasales, pero estas patologías son descartadas por la clínica, las imágenes y la biopsia; de tal manera que debemos de pensar en procesos inflamatorios inmunomediados. Así, a las entidades ya planteadas por el Dr. Sosa podríamos añadir la posibilidad de síndrome de Cogan.

El síndrome de Cogan típico se caracteriza por la presencia de queratitis intersticial no sifilítica, síntomas audiovestibulares como hipoacusia, tinnitus y vértigo, y un intervalo menor de dos años entre el compromiso ocular y el audiovestibular. En la variante atípica, el compromiso ocular puede involucrar otras capas del globo ocular, incluso la inflamación orbitaria, con o sin la presencia de queratitis asociada y pasar más de dos años entre el debut ocular y las manifestaciones audiovestibulares. Las manifestaciones sistémicas son más frecuentes en el Cogan atípico (7).

El síndrome de Cogan tiene una patogenia autoinmune, se ha demostrado la presencia de anticuerpos IgG e IgA dirigidos contra la córnea y anticuerpos IgG contra el tejido del oído interno, encontrándose también auto anticuerpos no específicos como ANCA, FR, AAN y anti endotelio (7). Sin embargo, este diagnóstico se aleja por el infrecuente compromiso retro ocular, la prácticamente no afectación de los senos paranasales y que no se encuentra ANCA c.

Por las características ya mencionadas, el diagnóstico más probable es granulomatosis con poliangeítis, no debiendo utilizarse el epónimo por su filiación nazi (8). Godman and Churg en 1954 denominan así a una triada compuesta por compromiso granulomatoso necrotizante de las vías aéreas altas y bajas, vasculitis sistémica de vasos pequeños y glomerulonefritis necrotizante (9). Hacia mediados de los 60, se describieron formas limitadas de la enfermedad, las que a diferencia de la forma sistémica severa, incluyen manifestaciones que no amenazan de manera inmediata la vida del paciente o la función de un órgano vital (10). Hasta fines de los 80 el diagnóstico requería de una alta sospecha clínica, de los estudios anatómo-patológicos correspondientes y del descarte de otras entidades (11), siendo sumamente difícil el diagnóstico de las formas limitadas, especialmente si las ubicaciones eran infrecuentes. Sólo cuando se reconoció la asociación entre los anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo (ANCA) y las vasculitis, se ha podido realizar diagnósticos más precoces y en forma más sencilla.

## CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

Dos patrones ANCA se pueden observar por inmunofluorescencia, el citoplasmático o ANCA c en el que el anticuerpo va dirigido principalmente contra el antígeno protinasa 3 (PR3) y el perinuclear o ANCA p, contra mieloperoxidasa (12).

La granulomatosis con poliangéitís se asocia a la presencia de ANCA c con una sensibilidad promedio de 66% (IC, 57% a 74%), y especificidad promedio de 98% (IC, 96% a 99.5%); en presencia de una manifestación clínica compatible, es una prueba con un alto valor predictivo positivo de 84%, lo cual significa que sigue siendo importante la sospecha clínica. En un paciente con diagnóstico conocido de granulomatosis con poliangéitís, su presencia correlaciona con la actividad de la enfermedad, con sensibilidad de 91% (IC, 87% a 95%) y especificidad de 99% (IC, 97% a 99.9%). Recordemos un consejo siempre válido para los estudios serológicos, el diagnóstico no debe estar basado sólo en la positividad de la prueba (12).

Entonces teniendo una clínica compatible, presencia de ANCA c positivo y habiéndose descartado otras entidades, como ya fue discutido, se inició terapia de inducción con prednisona y ciclofosfamida, decisión basada en el compromiso auditivo y orbitario (13). En su evaluación posterior recuperó la audición y la proptosis.

### *Natalí Leiva*

El paciente inició tratamiento con corticoides a dosis 1mg/Kg/día, con disminución de vértigo, visión doble y proptosis de ojo derecho. Actualmente se encuentra en tratamiento con ciclofosfamida y seguimiento por el servicio de reumatología.

### DIAGNÓSTICO FINAL

Granulomatosis con poliangéitís limitada (*antes*  
Enfermedad de Wegener limitada)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bahns R. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362:726-38.
2. Espinoza GM. Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12:443-447.
3. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:110-11.
4. Lee CS, Harocopos GJ, Kraus CL, et al. IgG4-associated orbital and ocular inflammation. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection.* 2015; 5:15.
5. Takagi D, Nakamaru Y. Otologic Manifestations of Immunoglobulin G4-Related Disease *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2014; 123(6):420-42.
6. Trimarchi M, Sinico RA. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* 2013; 12(4):501-505.
7. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):351-4.
8. Cairoli E, Rebella M, Danese N. Granulomatosis con poliangéitís: el nuevo nombre de la granulomatosis de Wegener. *Rev Méd Urug.* 2012; 28(1):75-78.
9. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016; 5(2):61-9.
10. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2299-309.
11. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8):1101-7.
12. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995; 123(12):925-32.
13. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75:1583-1594.