

Caso clínico



Antonia León Guisado

Dr. MJ Castillo Palma

Medicina Interna H.U Virgen del Rocío

Noviembre 2014

VII CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE LA AADEA

7-8 de noviembre de 2014. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

CONSULTA

Paciente 74 años de edad que consulta

- Raynaud
- Parestesias en miembros inferiores.

Antecedentes personales:

- NAMC
- FRCVs: HTA y fumador moderado.
- PSA elevado con varias biopsias negativas.
- Estudiado por síncope sin encontrar causa.
- Intervenido de melanoma in situ.



ENFERMEDAD ACTUAL

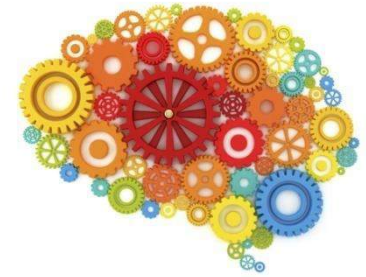
- **Pérdida de peso de 7 Kg** (noviembre-diciembre 2013).
- ***Raynaud* monofásico** en dedos de ambas manos hasta interfalángicas proximales y también en pies.
- **Hipoestesias y dolor en miembros inferiores de difícil catalogación**, de evolución subaguda
- No síntomas de sequedad de mucosas, disnea, tos ni expectoración. No presenta sintomatología cutáneo-mucosa, ni fiebre.

EXPLORACIÓN (I)



- Piel y articulaciones normales, salvo dudosa livedo reticularis.
- No adenopatías.
- Auscultación cardiopulmonar y abdomen normales.
- Edemas bimaleolares mínimos, con pulsos periféricos presentes.

EXPLORACIÓN (II)



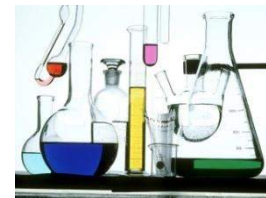
Exploración neurológica:

- **Balance motor** en miembros superiores e inferiores 5/5, paresia leve a la flexión de los dedos del pie, más llamativo en el lado izquierdo, se pone de puntillas pero es incapaz de ponerse de talones.
- **No amiotrofias.**
- **Reflejos** disminuidos 2/4 excepto aquíleos 1/4.
- **Respuesta cutáneo:** indiferente derecha, flexor izquierdo.
- **Sensibilidad:** disminuida por debajo de maléolos.
- **Vibratoria:** en miembros superiores disminuida por debajo de articulación metacarpofalángica y en miembros inferiores disminuida por debajo de las rodillas (abolida en maléolos y dedos del pie).
- **Artrocinética** normal. Marcha cautelosa sin clara ataxia.
- No realiza **tandem**. **Romberg** positivo a los 10 segundos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (I)

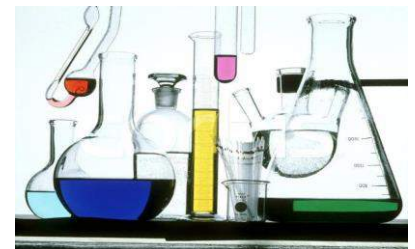
Analítica:

- Bioquímica hepática repetidamente normal.
- Proteínas totales 6 g/dl, albúmina 3g/dl, con reparto electroforético normal aunque se aprecia un **pico monoclonal del 0.6% con cifras normales de IgG lambda y kappa**. Crioglobulinas negativas.
- Creatitina 0.86 mg/dl, proteinuria en 24 horas de 120mg, sedimento normal.
- **Anticuerpos antinucleares y anticitoplasma de neutrófilos negativos.**
- **Proteína C reactiva 7.5 mg/l**. Linfopenia 860 y leucocitos 14000. Resto del hemograma , **VSG y TSH normales.**
- **Mantoux negativo.**



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (II)

- **DNA del virus de la hepatitis B 20810208 UI/ml**, BsAg + , Anti HBs Ig G -, Anti HBc Ig G + , Anti HBc Ig M - , HBe Ag + , Anti HBe IgG + , serología de hepatitis C IgG - . VIH-.
- *Estudio de trombofilia*: Primera determinación: Déficit leve de antitrombina y proteína C y anticuerpos anticardiolipina positivos a título moderado (24,7 GLP); segunda, 4 meses después: se confirma el **déficit persistente de antitrombina y proteína C** y Ac antifosfolípidos normales.



Acc: 36092054
1 - 1 (TODO)
Con pérdida



28/04/2014,13:10:11
Zoom: 17%

PRUEBAS DE IMAGEN (I)

- *Ecografía abdominal*: no hay signos de hepatopatía crónica ni hipertensión portal. Numerosos quistes corticales simples renales bilaterales tipo 1 de Bosniak.
- *Capilaroscopia*: Normal
- *TAC de cuello, tórax y abdomen*: normal salvo un nódulo pulmonar de 9 mm, sin características claramente definidas.
- *PET- TAC tórax-abdominal*: nódulo pulmonar izquierdo metabólicamente negativo, de baja probabilidad de malignidad.

PRUEBAS DE IMAGEN (II)

- **Ecocardiografía:** Insuficiencia tricúspide excéntrica (probablemente por prolapso de velo septal), de grado II/IV y PAPs en límites superiores de la normalidad (39 mmHg).
- **Electroneurograma:** severa polineuropatía sensitivo motora de predominio axonal, mayor afectación distal y en niveles inferiores examinados.



Diagnóstico Sindrómico

POLINEUROPATÍA

| Fibras afectadas | Motoras, sensitivas, autonómicas |
|----------------------|---|
| Distribución | <ul style="list-style-type: none">- Simétrica, asimétrica- Proximal, distal |
| Afectación sensitiva | <ul style="list-style-type: none">- Fibras finas: dolor neuropático- Fibras gruesas: Ausencia de dolor, ataxia, afectación de la sensibilidad vibratoria y artrocinética |
| Curso temporal | <ul style="list-style-type: none">- Agudo: 4 semanas- Subagudo: 4-8 semanas- Crónico: + 8 semanas |

Orientación Etiológica

POLINEUROPATÍA SENSITIVO MOTORA ASIMÉTRICA DISTAL

Patrón de mononeuropatía múltiple

1. Formas axonales:

- Vasculitis asociadas a VHB o VHC
- Diabetes
- Sarcoidosis

2. Desmielinizantes:

- Sdr. Lewis-Sumner, neuropatía tomacular, neuropatía motora multifocal. Amiloidosis



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PARANEOPLÁSICA (nódulo pulmonar y una gammapatía monoclonal; que se descartó razonablemente mediante el TAC, PET-TAC y resto de pruebas complementarias)

Causas **INFECCIOSAS** asociadas a vasculitis:

- * Serología VIH y VHC negativas
- * VHB + , con niveles muy altos de replicación viral, altamente relacionada y asociada con la Poliarteritis Nodosa (PAN).

No había antecedentes epidemiológicos de exposición a **TÓXICOS**.

VASCULARES: Diabetes Mellitus.

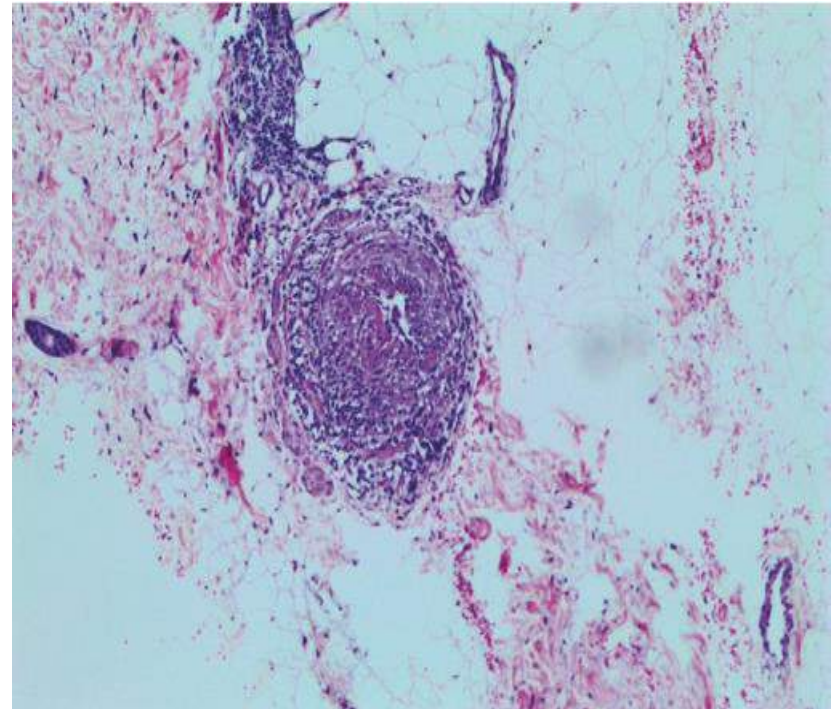
AUTOINMUNE:

Los ANCA y ANA fueron negativos, sin repercusión visceral salvo la del SNP lo que hacía muy improbable otras entidades como: Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, Ig A vasculitis, Crioglobulinemia y vasculitis relacionada con enfermedades del tejido conectivo LES y AR.

Diagnóstico

- BIOPSIA (Cutánea, muscular o de nervio periférico)
- Arteriografía (digestiva, cardíaca y renal)

- Infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos+ macrófagos+/- neutrófilos y eosinófilos)
- No granulomas, no células gigantes.
- LESIONES ACTIVAS:
 - Lesiones fibrinoides de neutrófilos.
- ESTADÍOS FINALES:
 - Linfocitos+macrófagos+ neoangiogénesis.



Biopsia de nervio (15/04/14):

- Neuropatía periférica severa evolucionada de tipo axonal con discretos signos de regeneración axonal, y pérdida de más del 90% de las fibras nerviosas.
- Focos de vasculitis linfocitaria en arteriolas epineurales.
- Amiloide A-, CD20 ++, CD3 +.



Se extirpa un segmento del nervio sural

JUICIO CLÍNICO

1. Vasculitis tipo PAN relacionada con virus de la hepatitis B con afección grave del SNP (mononeuritis axonal de predominio sensitivo con histología compatible).
2. Pico monoclonal probablemente también reactivo a virus de la hepatitis B.
3. Déficit de proteína C y antitrombina muy probablemente relacionado con virus de la hepatitis B.

Pronóstico (I)

- *French Vasculitis Study Group (FVSG)* propuso un índice pronóstico
- *Five Factor Score (FFS)*.

| Afectación GI severa | Sangrado, perforación, infarto o pancreatitis |
|----------------------|---|
| Afectación Renal | Cr \geq 1.58 mg/dl Proteinuria \geq 1g/día |
| Afectación cardíaca | Infarto o fallo cardíaco |
| Afectación del SNC | |

Si esta presente
se les otorga 1
punto

Pronóstico

- Mortalidad a los 5 años

| | |
|--------------|-----|
| FFS 0 | 12% |
| FFS 1 | 26% |
| FFS \geq 2 | 46% |

- Supervivencia global a los 7 años 79%.
- Pacientes con ANCA o $>$ 65 años peor pronóstico.
- Recientemente se ha modificado excluyendo la afectación del SNC por su baja frecuencia.

[Medicine \(Baltimore\)](#). 2011 Jan;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.

The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort.

Guillevin L¹, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG).

Tratamiento (I)

FORMAS MODERADAS (FFS O)

- Prednisona 1mg/Kg/ día (máx 60-80mg/día)
- Disminuir la dosis una vez alcanzada la remisión.
- No más de 6-8 meses.
- 40% Recidivas
- **NOTA:** Si se mantiene ≥ 10 mg/ día por recurrencia o actividad persistente asociar inmunosupresores.
 - AZT 2mg/Kg/ día
 - MTX 20-25mg semanal
 -Micofenolato 2000-3000mg/día

Nivel de evidencia 2C

Nivel de evidencia 2C

Siempre acompañado de tratamiento antiviral (tenofovir, entecavir)

Tratamiento (II)

AFECTACIÓN ORGÁNICA GRAVE (FFS ≥ 1)

- **Prednisona** 7-15mg/Kg/ día durante 3 días (máx 0.5-1g/iv/24h), seguido de pauta 1mg/Kg/día
- **Ciclofosfamida** 0.6g/m² quincenal las 3 primeras dosis, pasando a pauta mensual hasta alcanzar remisión.
 - NO MAS DE 12 MESES
- Otros: AZT, MXT, MMF, RTX.
- +/- Inmunoglobulinas y plasmaféresis?;
- **MANTENIMIENTO**
 - AZT 2mg/Kg/día
 - MXT 20-25mg semanal

Nivel de evidencia 1B

DURACIÓN TOTAL DEL TTO (Remisión+ Mantenimiento) **18 MESES**

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (I)

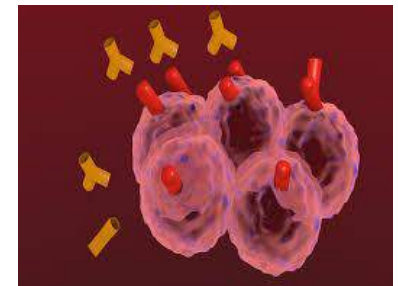
- * Rápida progresión inicial del cuadro.
- Se inicia tratamiento antiviral e inmunosupresor simultáneo:
 - **Tenofovir** 245mg/día + **Metilprednisolona** 500mg/iv al día durante 3 días consecutivos seguido de **Deflazacort** 60mg/día + **Ciclofosfamida** 750mg/iv mensual junto con **profilaxis de osteoporosis** (Alendronato + calcio/vitamina D diario)



EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (II)

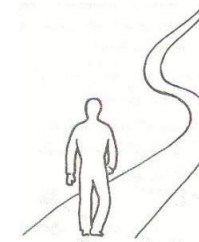
MES DE INICIO DEL TRATAMIENTO

- Mejoría parcial del dolor neuropático
- Progresión de las hipoestesias
- Sintomatología invalidante para el enfermo
- Se añade al tratamiento:
 - **Gammaglobulinas** 30g/día, 3 días consecutivos cada mes.



EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (III)

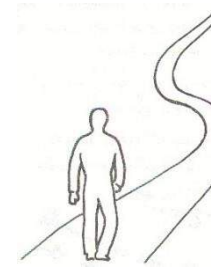
4º MES



- Mejora la sintomatología
- Pauta decreciente de esteroides
- Tras el 4º bolo de Ciclofosfamida de 750mg/iv mensual, se reduce a 500mg/iv/mensual
- **Elevación de niveles de creatinina** (Cr 1.68mg/dl , previa normal), sin datos de proteinuria ni hematuria; **toxicidad renal por Tenofovir** ,se cambia a **Entecavir** 1mg/24h.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (IV)

4º MES



• Proceso intercurrente:

- Disnea + TVP + antecedente de déficit de proteína C y antitrombina
- Angio TAC confirma **TEP bilateral** (ocupación casi completa por trombo de las arterias pulmonares principales, carinas de bifurcación arterial y ramas lobares, sobrecarga derecha, no derrame pericárdico).
- Evolución clínica favorable tras inicio de anticoagulación con sintrom.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (V)

5º MES

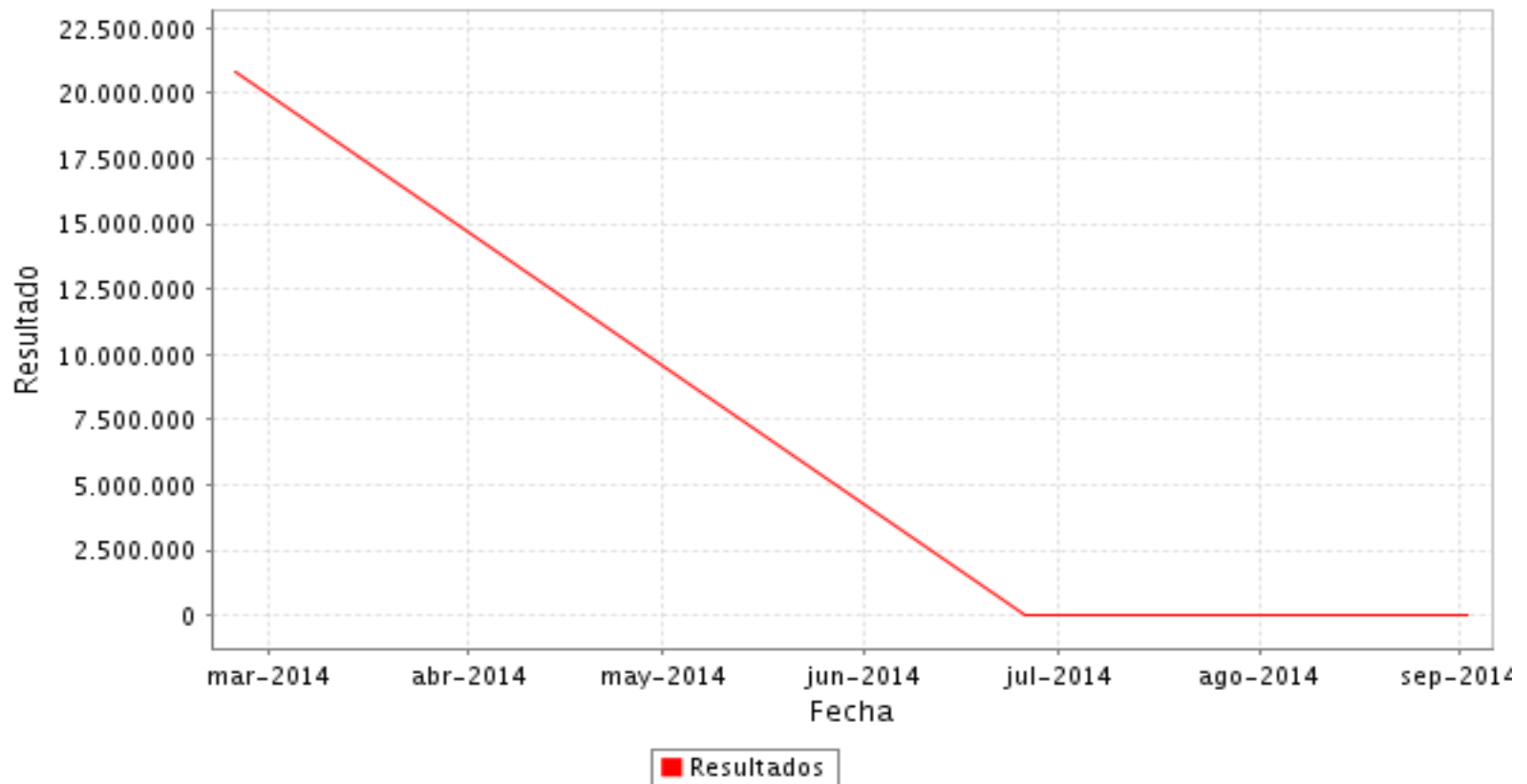
- Asintomático salvo por mínima inestabilidad en la marcha
- Sin esteroides y sin ciclofosfamida.
- Buen control de la viremia (DNA del virus de la hepatitis B 7.702 copias/ml).

--- Tratamiento actual---

Gammaglobulinas 30g/iv una dosis mensual + Entecavir ajustado a deterioro de la función renal 1mg/24horas (Cr 1.40mg/dl) + Omeprazol + Sintrom + profilaxis de osteoporosis.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (V)

Hepatitis B DNA (UI/ml) Val. Ref. [-]



Conclusión

- Poco prevalente
- Se ha avanzado en los criterios clasificatorios.
- Clínica rápidamente progresiva
- El control de la viremia controla la actividad.
- Las **recidivas** son poco frecuentes y nunca ocurren si no existe replicación viral o se ha alcanzado la seroconversión.
- Aún queda camino por recorrer en cuanto al **tratamiento**.

