

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

CASOS
CLÍNICOS

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

CASOS CLÍNICOS

Coordinado por:

Norberto Ortego Centeno

José Luis Callejas Rubio



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes

Edita:

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

Impresión:

Ediciones Adhara

Diseño y maquetación: Miguel Ángel Molina

Depósito legal:

ISSN:

PRESENTACIÓN	7
1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	
1.1. NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA A MÚLTIPLES TRATAMIENTOS	11
<i>Ana Isabel Ávila Bernabéu, Alexandra Sancho Calabuig, Eva Gavela Martínez y Sandra Beltrán Catalán.</i>	
1.2. BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO ASOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	15
<i>José Antonio González Nieto, Leonor López Montes, Elena Costa Juan y Isabel Murado Mari.</i>	
2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO	
2.1. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTOFOSFOLÍPIDO ASOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	23
<i>Josefa Jiménez Arjona, Víctor González Doce, Patricia Villanueva Rodríguez y Salvador López Cárdenas.</i>	
2.2. AFECTACIÓN RENAL EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO. PRESENTACION ATÍPICA EN EL EMBARAZO	27
<i>S. Delgado, J. Camacho, T. Visus y A. Ugarte.</i>	
3. VASCULITIS SISTÉMICAS	
3.1. VARÓN DE 63 AÑOS CON SÍNDROME CONSTITUCIONAL Y AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	35
<i>Concepción Fernández Roldán, Raquel Ríos Fernández, Marta García Morales y José Luis Callejas Rubio.</i>	
3.2. COMBINACIÓN DE FIBROSIS PULMONAR Y ENFISEMA (CFPE) ASOCIADO A VASCULITIS ANCA POSITIVO	39
<i>Santiago Rodríguez Suárez.</i>	
3.3. HEMOPTISIS Y FIEBRE EN PACIENTE CON PSORIASIS	43
<i>José Luis Rosales Alexander, César Magro Checa, Brunella Adriana León Quesada y Enrique Raya Alvarez.</i>	

ÍNDICE

3.4. ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO ASOCIADA A NEUTROPENIA	49
<i>Juan Carlos Anglada Pintado, Salvador López Cárdenas, Raúl Menor Almagro y Josefa Jiménez Arjona.</i>	
3.5. VASCULITIS ASOCIADA A ANCA CON ESPECIFICIDAD FRENTE MPO CON AFECTACIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL GRAVE	53
<i>E. Rodríguez Gómez, F. Fernández Mora, S. Pérez Gutiérrez y C. Suárez Rodríguez.</i>	
3.6. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIMIELOPEROXIDASA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UNA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA	59
<i>P. J. Labrador, S. Gallego, J. P. Marín y J. R. Gómez Martino.</i>	
3.7. MUJER DE 17 AÑOS CON INFILTRADO PULMONAR Y EOSINOFILIA	63
<i>Marta García Morales, Concepción Fernández Roldán, Raquel Ríos Fernández y José Luis Callejas Rubio.</i>	
3.8. VASCULITIS ANCA MULTIORGÁNICA	67
<i>M^a Adoración Martín Gómez, Mercedes Caba Molina Bartolomé Parra García y Carlos Gómez Navarro.</i>	
4. ESCLERODERMIA	
CALCINOSIS EN ESCLERODERMIA LIMITADA	73
<i>Pedro Mirón Trigueros, Ana Celia Barnosi Marín, Beatriz Cervantes Bonet y Laura León.</i>	
5. SARCOIDOSIS	
5.1. SARCOIDOSIS PULMONAR, CARDIACA Y VASCULITIS, ¿SARCOIDOSIS LIKE-TAKAYASU?	81
<i>Beatriz Cervantes Bonet, Ana Celia Barnosi Marín, Pedro Mirón Trigueros y Sara Domingo Roa.</i>	
5.2. MUJER CON DOLOR TORÁCICO, TAQUICARDIA VENTRICULAR Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA	87
<i>Raquel Ríos Fernández, María Ruiz Ruigómez, Marta García Morales y Concepción Fernández Roldán.</i>	
6. SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS	
PACIENTE DE 17 AÑOS CON FIEBRE RECURRENTE	95
<i>Rocío González León, Francisco José García Hernández, Enrique Montero Mateos y M^a Jesús Castillo Palma.</i>	

En el transcurso del 1er Máster en Enfermedades Autoinmunes organizado por la Universidad de Huelva con la colaboración de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), se celebró una reunión presencial en Granada en la que se presentaron diferentes casos clínicos por parte de los alumnos de dicho máster, todos ellos creemos que de notable interés.

Este libro recoge todos los casos presentados, junto a algunos otros que no pudieron exponerse por falta de tiempo. Los autores corresponden a diferentes especialidades médicas, lo que indudablemente, contribuye a enriquecer el contenido.

Los coordinadores esperamos que lo disfrutéis.

Norberto Ortego Centeno

José Luis Callejas Rubio

CAPÍTULO 1

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1. NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA A MÚLTIPLES TRATAMIENTOS

Ana Isabel Ávila Bernabéu
Alexandra Sancho Calabuig
Eva Gavela Martínez
Sandra Beltrán Catalán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

CASO CLÍNICO

Varón de 39 años, remitido a la consulta de Nefrología por proteinuria de 2,2 g/24h, microhematuria y deterioro de la función renal con Cr de 1,4 mg/dl. Entre sus antecedentes personales destacaba el de lupus eritematoso sistémico diagnosticado 1 año antes (miocardiopatía dilatada, fenómeno de Raynaud, linfopenia, aumento de reactantes de fase aguda, ANA +, anti-Ro >245UI/ml, anti-RNP >32UI/ml e, hipocomplementemia C3 y C4). Tras confirmar esos hallazgos se realizó una biopsia renal (febrero/2005) que mostró datos compatibles con una nefropatía lúpica (NL) clase IV de la OMS (GN membranoproliferativa difusa). Recibió tratamiento con 3 bolos de 1 gramo de 6- metilprednisolona (6-MP), ciclofosfamida (CyC) iv 1 g/m² de superficie corporal (9 pulsos; pauta de NIH) y doble bloqueo antiproteinúrico. Con ello el paciente alcanzó remisión completa de la NL al 5º pulso de CyC, manteniendo hipocomplementemia en la analítica. Al pasar a pulsos trimestrales de CyC presentó nuevo brote de NL manifestado como elevación de las cifras de proteinuria que se trató con nuevos pulsos de 6-MP. Como efecto secundario del tratamiento corticoideo desarrolló un síndrome de Cushing importante, por lo que se decidió añadir micofenolato mofetil (MMF) a dosis de 1g/12h, con reducción progresiva de la dosis de esteroides. El paciente toleró bien el MMF, presentando remisión parcial (descenso de proteinuria a 3 g/d y microhematuria a 10 h/c, persistiendo el consumo de complemento). En enero/2008 nuevo ascenso de proteinuria a 9 g/d, por lo que se administró Rituximab (375 mg/m², 4 dosis) observando respuesta tardía y parcial (reducción de proteinuria a 4 g/d a los 8 meses de tratamiento). Se aumentó MMF a 2,5 g/d con buena tolerancia y se administraron 2 pulsos adicionales de rituximab sin respuesta clínica. En enero/2011, dada la ausencia de respuesta a los tratamientos prescritos, se decidió iniciar tratamiento con anticalcineurínicos, en este caso tacrolimus, a una dosis de 5 mg/d y esteroides. La respuesta fue nula, por lo que tras 6 meses se decidió triple terapia con tacrolimus, MMF y esteroides. Inicialmente presentó respuesta parcial, pero en unos meses vuelve a tener proteinuria >6 g/24h, con consumo de complemento y anti-DNA positivos. No presentó ninguna otra sintomatología durante su evolución excepto artralgias ocasionales sin artritis, y astenia, aunque el paciente realizaba esfuerzos físicos importantes. Mantuvo niveles plasmáticos (Np) de tacrolimus en rango terapéutico (>5 ng/ml), con función estable durante toda la evolución y tras un episodio inicial de insuficiencia cardíaca permaneció estable, sin objetivarse alteraciones ecocardiográficas, con fracción de eyección del 65%. No hubo sospecha tampoco

de incumplimiento terapéutico, con Np de MMF siempre >4 mg/ml. A pesar de triple terapia la proteinuria persistió entre 4-12 g/d, por lo que, ante la falta de alternativas terapéuticas se decidió iniciar tratamiento con Belimumab. Al 4º mes de iniciado el tratamiento no se observó ninguna mejoría de actividad renal, presentando un cuadro compatible con mononeuritis múltiple, por lo que se aumentó la dosis de esteroides, con mejoría clínica. Tras completar 6 meses de tratamiento con belimumab se decidió realizar una nueva biopsia renal para decidir actitud terapéutica adicional. La nueva biopsia renal mostró persistencia de datos de nefritis lúpica clase IV de la OMS, con un índice de actividad 10/24 y de cronicidad de 2/12. La glomeruloesclerosis fue <10%, y no se observaron signos de vasculitis ni presencia de semilunas. A microscopía electrónica se apreció importante fusión podocitaria que se relacionó con la importante proteinuria. El paciente continuó con proteinuria 10g/24h, microhematuria 10-20 h/c, función renal normal, C3 y C4 bajos y autoac elevados. Ante estos hallazgos nos planteamos cual es la actitud a seguir.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la NL desde hace más de tres décadas se ha basado en la utilización de ciclofosfamida iv (CyC) a distintas dosis ¹⁻³. Aunque esta terapia modificó el pronóstico de pacientes con lupus, continuaba presentando una eficacia limitada e importantes efectos adversos ⁴⁻⁶. A mitad de la década de los 2000 irrumpió en escena el micofenolato mofetil (MMF) como terapia alternativa a CyC, inicialmente como tratamiento de mantenimiento ⁷ y posteriormente como terapia de inducción en pacientes con NL moderada, sin deterioro significativo de función renal. El MMF mostró eficacia y tasa de efectos adversos similar a CyC, con menos tasa de amenorrea, lo que es de vital importancia en la población diana de LES, que son fundamentalmente mujeres en edad fértil ^{8,9}. Por otro lado en determinados subgrupos, como afroamericanos e hispanos se ha mostrado más eficaz, aunque estos resultados se deben interpretar con precaución y requieren más estudios que lo confirmen ^{10,11}. Por todo ello el MMF se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la nefritis lúpica. No obstante continuaba habiendo una importante proporción de pacientes no respondedores a las terapias utilizadas, lo que hacía importante buscar nuevas alternativas de tratamiento. Los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son eficaces y seguros en el tratamiento de la nefritis lúpica ¹². A su efecto inmunosupresor unen un importante efecto antiproteínico por acción directa sobre el podocito ¹³. Se ha comparado la eficacia y seguridad de los mismos frente a CyC iv, mostrando eficacia ligeramente superior, aunque mayor tasa de recidivas al retirar tratamiento, lo que limita su empleo ¹¹. En el caso presentado se han utilizado todas esas alternativas terapéuticas, con escaso éxito, lo que motivó el empleo combinado de varios tratamientos. Se ha descrito que la terapia múltiple (multitargeted therapy: tacrolimus + micofenolato + esteroides) es más eficaz y con respuesta más rápida que la ciclofosfamida iv + corticosteroides en pacientes asiáticos con NL III, IV y V activas ¹⁴. No obstante en nuestro caso tampoco observamos respuesta a nivel renal con dicho tratamiento.

Rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que produce depleción de células B es otra alternativa terapéutica. Ante numerosas publicaciones de series de casos que mostraban disminución de la actividad en NL, se llevó a cabo el ensayo clínico LUNAR en el que comparaba RTX vs placebo en pacientes tratados con MMF. Aunque RTX consiguió mayor reducción en niveles de anti-DNA y algo mejor tasa de respuesta, no consiguió mejorar los resultados clínicos tras 1 año de tratamiento ¹⁵. Estos resultados han sido muy discutidos, ya que se reclutaron pacientes estables y con NL leve-moderada en los que el tratamiento con MMF conseguía una buena tasa de respuesta. Pese a este resultado desfavorable se ha seguido utilizando RTX en NL refractaria y posteriores observacio-

nes confirman una eficacia similar a micofenolato en NL ¹⁶. En el caso de nuestro paciente no se observó ninguna mejoría de proteinuria tras varios ciclos de RTX.

Recientemente se ha aprobado el primer fármaco desarrollado para LES en 50 años, Belimumab (Bel). Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 λ que inhibe la actividad biológica del estimulador soluble de linfocitos B (BLyS). Esta proteína inhibe la apoptosis de cel B y estimula la diferenciación de cel B en plasmáticas productoras de Igs. Su efecto sobre la actividad de LES se ha evaluado en 1684 pacientes en 2 ensayos clínicos controlados fase 3: BLISS 52 y BLISS 76. Comparan el efecto de añadir Bel o placebo a pacientes tratados con MMF. Bel ha mostrado respuestas significativas (aunque no dramáticas) en la actividad del LES. Aunque estos ensayos no están diseñados para evaluar el efecto de Bel en nefritis lúpica activa, se han hecho análisis post-hoc analizando la evolución de la actividad renal. Se observó que los pacientes con afectación renal al inicio presentaron menos recaídas renales, mayor tasa de remisión en pacientes con proteinuria <1g, sin diferencias en el ascenso de creatinina. Cabe destacar que se excluyeron de los ensayos pacientes con nefritis lúpica aguda, y pese a todas las limitaciones que conlleva realizar un subanálisis, éste sugiere que Bel puede tener un impacto beneficioso en pacientes con afectación renal, y puede ser útil en pacientes que mejoran con terapia estándar pero continúan mostrando alguna anomalía renal. Por otro lado hay publicados casos clínicos aislados con buena respuesta a Bel en pacientes con NL refractaria a MMF. Por ello se administró Bel a dosis de 10 mg/kg iv, los días 0,14 y 28 y posteriormente cada 28 días durante 6 meses. En nuestro caso, no se observó ningún efecto adverso relacionado con la infusión ni con el fármaco. A los 6 meses la respuesta renal fue nula, y el paciente presentó además afectación neurológica periférica que no había presentado en ningún momento de la evolución, por lo que se suspendió el tratamiento con Bel, manteniendo tacrolimus y micofenolato.

Como alternativas de tratamiento en NL refractarias se han propuesto múltiples alternativas, pero ninguna de ellas ha mostrado eficacia en ensayos clínicos. Entre todo el arsenal de terapias biológicas disponibles en la actualidad, las más prometedoras para el manejo de la NL son:

- Tocilizumab: es un ac monoclonal humanizado frente a la cadena α del receptor de IL 6, que evita la unión de IL 6 tanto al receptor de membrana como al soluble. Se ha utilizado con éxito en artritis reumatoide estando menos clara la eficacia en otras patologías autoinmunes. En pacientes con LES se ha observado incremento de los niveles de IL-6, y aumento de su excreción renal en NL. Por todo ello se ha sugerido que bloquear el efecto de IL6 puede ser beneficioso en NL ²¹. Casos clínicos aislados han mostrado un efecto beneficioso de tocilizumab en LES. Para comprobar este efecto se ha realizado un pequeño ensayo en 16 pacientes con LES y nefritis leve (Cr <1,3mg/dl, proteinuria <1,5g/d) en los que se comprobó rápida reducción de reactantes de fase aguda, disminución de anti-DNA sin modificación en otros autoac. Se observó reducción en células plasmáticas y disminución de actividad lúpica medida por diferentes escalas (SLAM y SELENA SLEDAI) modesta pero significativa. Mejoró la artritis de forma transitoria, el rash y la fatiga. En los pacientes con afectación renal no se observó mejoría de proteinuria, aunque sí de hematuria y piuria (poco significativo por el escaso número de pacientes evaluados). El perfil de seguridad fue aceptable, aunque se observó incremento de la tasa de infecciones y neutropenia, reversible al retirar el tratamiento pero que limita su uso ²².
- Epratuzumab: es un ac monoclonal dirigido contra CD22 (glicoproteína de membrana de la célula B que inhibe el complejo receptor de la célula B, produciendo apoptosis celular. Induce disminución de la actividad de LES, con pocos efectos adversos a corto plazo. Su indicación todavía no está aprobada ²³.
- Sifalimumab: es un anticuerpo monoclonal anti IFN α . En ensayos clínicos en fases iniciales se ha observado mejoría en la actividad de la enfermedad, y se están llevando a cabo actualmente ensayos en fase III ²³.

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

– Inmunoglobulinas i.v (IgIV): el mecanismo de acción de las IgIV es múltiple. Produce neutralización directa de anticuerpos patogénicos, regulación de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, evita la presentación de autoantígenos, la diferenciación y maduración de células dendríticas e inhibe la actividad BLYS entre otros efectos. Puede usarse como terapia coadyuvante en pacientes refractarios a otras terapias, y como tratamiento principal en LES moderado-grave con afectación de órgano mayor. Reduce la actividad de la enfermedad y tiene efecto ahorrador de esteroides ²³.

Muy posiblemente el próximo paso a dar en el paciente comentado sea utilizar tocilizumab, aunque es posible que no podamos evitar combinaciones de fármacos (ya sea inmunosupresores convencionales con ac monoclonales, o uso secuencial de distintos ac monoclonales).

BIBLIOGRAFÍA

1. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD et al. Therapy of lupus nephritis. *N Eng J Med* 1986;314:614-619
2. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone vs two regimens of pulse cyclophosphamide in severe LN. *Lancet* 1992;340:741-5
3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2121-2131
4. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, et al. Renal flares are common in severe LN treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):995-1002
5. Gonzalez LA, McGwin G Jr, Durán S, Pons-Estel GJ, Apte M et al. Predictors of premature gonadal failure in patients with SLE. Results from LUMINA. *Ann Rheum Dis* 2008;57:1170-73
6. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF et al. Combination therapy with pulse MP plus pulse CyC improves long term renal outcome without adding toxicity in patients with LN. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57
7. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80
8. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-85
9. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J et al. Mycophenolate mofetil or iv cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Eng J Med* 2005;353(21):2219-28
10. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D et al. ASPREVA Lupus Management study. *Lupus* 2007;16:972-8
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82
12. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y et al. Tacrolimus vs cyclophosphamide: a non randomized, prospective, cohort study. *Lupus* 2012(21):1025-35.
13. Mathieson PW. Proteinuria and Immunity: an overstated relationship ? . *N Engl J Med* 2008 359 ;23 :2492-4
14. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2001-8
15. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26
16. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N et al Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford)*; 2014. Feb 6.
17. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2011;377(9767):721-31
18. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits BLYS in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 2011 Dec;63(12):3918-30
19. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A et al Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63-72
20. Fieber EE, Korsten P, Koziolk MJ, Niewold TB, Patschan D et al. Successful treatment of a mycophenolate mofetil-refractory proliferative lupus nephritis with Belimumab in a 19-year-old woman. *Lupus* 2013 Dec;22(14):1523-5
21. Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment on RA and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Intern J Rheum* 2012, Jan 8.
22. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-52
23. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine* 2013;11:88-95

1.2. BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO ASOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

José Antonio González Nieto
Leonor López Montes
Elena Costa Juan
Isabel Murado Mari

Servicio de Medicina Interna. Hospital Can Misses, Ibiza.

CASO CLÍNICO

Mujer 44 años, gestante de 16 semanas mediante fertilización in vitro de óvulo donante, con antecedentes de un único embarazo previo con un recién nacido a término con tetralogía de fallot, hipertensión arterial, hipotiroidismo con AntiTPO negativos y diagnosticada en Alemania de polimialgia reumática en base a dolores articulares de un año de evolución. Se solicitó nuestra valoración desde la consulta de Ginecología por detectarse en la ecografía de las 16 semanas de gestación, bradicardia fetal con conducción auriculoventricular 1:1 y en la analítica del primer trimestre un test de coombs directo positivo y anticuerpos antinucleares positivos. En la anamnesis por órganos y aparatos, la paciente refería fotosensibilidad, lesiones cutáneas habonosas sobreelevadas de color rojo-violáceo, artritis de carpos e IFP, fenómeno de Raynaud y cefalea. No presentaba síndrome seco.

Exploración física: TA 120/80, FC 65lpm. Mucocutáneo: Eritema malar. Placa rojiza en región del escote coincidiendo con área fotoexpuesta compatible con lupus cutáneo agudo. Lesiones en tórax, MMSS habonosas tipo urticariformes rosáceas que desaparecían a la vitropresión y en MMII no sobreelevadas de color rojo-violáceas y de bordes bien definidos sugestivas de lupus cutáneo subagudo (Figura 1). Osteoarticular: Artritis de interfalángicas proximales simétrica no deformante. ACR: Tonos rítmicos sin soplos. Buen murmullo vesicular. Abdomen blando y depresible sin megalias. MMII sin hallazgos relevantes salvo las lesiones descritas.

Pruebas complementarias:

- Hemograma: Hb 10 gr/dL, Htco 29,9%, VCM 87,9 fL, RDW 15,5%. Leucocitos 3.800/ μ L con 17,2% linfocitos (700 linfocitos/ μ L). Plaquetas 195.000/ μ L. VSG 44 mm/h.
- Coagulación: TP 88%, TTPA 28,4 seg.
- Bioquímica: Glucosa 112 mg/dL, Función renal, hepática, perfil tiroideo, perfil férrico, Vitamina B12, Folato, CPK e iones normales. PCR 16 mg/L. Factor Reumatoide 28,2 U/mL. Proteinograma con aumento policlonal de gammaglobulinas (IgG 2740 mg/dL, IgA 254 mg/dL, IgM 221 mg/dL).
- Autoinmunidad: ANA >1/160 patrón moteado. Anti-Ro positivo (bandas de 52 y 60 kd) y anti-La positivo. Anti-Sm, RNP y DNA negativos. Anticoagulante lúpico negativo, Anticardiolipina IgM 63 U/mL e IgG negativo, AntiB2Glicoproteína IgM 68 U/mL e IgG negativo. Test de Coombs directo positivo. C4 114 mg/dL, C3 12 mg/dL.



Figura 1: Lesiones no sobreelevadas de color rojo-violáceas y de bordes bien definidos sugestivas de lupus cutáneo subagudo.

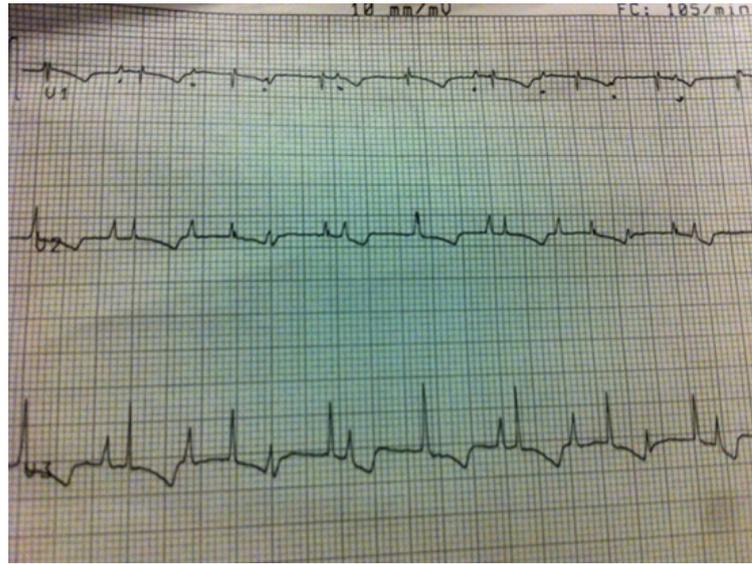


Figura 2: ECG neonatal con bloqueo auriculoventricular de 3º grado con un ritmo de escape nodal a 105lpm.

Diagnóstico:

- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Bloqueo cardíaco fetal con conducción 1:1 (BAV 1º grado)

Evolución:

Se inició el mismo día que se detectó la bradicardia fetal, Dexametasona 4 mg/24h asociada a Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis de 1gr/kg repartidas en 3 días consecutivos, realizándose un nuevo control ecográfico al cuarto día y objetivándose recuperación de la frecuencia cardíaca fetal a 150lpm, además de desaparición de la artritis y mejoría de las lesiones cutáneas de la paciente. Por otro lado, dado la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) y siendo portadora de anticuerpos antifosfolípidos (AAFL), a pesar de que no tenía criterios clínicos de síndrome antifosfolípido (SAF) y teniendo en cuenta la edad y el coste económico y psicológico del actual embarazo, se decidió iniciar ácido acetilsalicílico 100 mg/día y enoxaparina 40 mg/día, como prevención de un posible SAF obstétrico, e hidroxicloroquina (HCQ) 200 mg/d. En el control ecográfico fetal a las 18 semanas de gestación, se evidenció la aparición de un mínimo derrame pericárdico y de nuevo una bradicardia fetal a 100lpm, por lo que se subió la dosis de dexametasona a 4 mg cada 12h y se pautaron las IGIV a dosis de 1gr/kg cada 15 días, con lo cual se mantuvo durante todo el embarazo con una frecuencia fetal oscilante de entre 90-100 lpm, mostrando signos de disociación auriculoventricular, sin aumento del derrame pericárdico ni signos de insuficiencia cardíaca fetal. La paciente permanecía asintomática de su LES. En la semana 30 de gestación, en la eco-Doppler placentaria se detectó un retraso del crecimiento intrauterino asociado a un aumento del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical 1,69 (previos de 1-1,2, normal hasta 1,4). Ante la sospecha de una mayor actividad de SAF obstétrico, se aumentó la enoxaparina a dosis anticoagulante (60 mg/12h) con disminución del IP a 1,34 en la siguiente semana y programándose la cesárea en la semana 34 de gestación. El parto por cesárea se realizó sin incidencias en la semana 34, con el nacimiento de una niña de 42 cm y 1,950 Kg de peso. El test de Apgar inicial fue de 5 y posteriormente de 7 y 10. Se realizó ECG donde se objetivó un bloqueo auriculo-

ventricular de 3° grado con un ritmo de escape nodal a 105lpm (Figura 2), sin que la recién nacida presentase clínica ni signos de insuficiencia cardiaca. La placenta fue enviada a Anatomía Patológica informándose de una placenta monocorial de 288gr con una imagen nodular blanquecina de 9mm que correspondía en la microscopia a un trombo intraplacentario. El disco placentario a nivel microscópico presentaba depósitos de fibrina perivellositaria compatible con infartos placentarios.

En la actualidad, la niña tiene 15 meses de edad, no tiene ningún defecto estructural cardiaco y permanece con un ritmo nodal a 100lpm con un crecimiento dentro de los percentiles normales sin necesidad de marcapasos.

DISCUSIÓN

Aunque existen múltiples causas de bloqueo cardiaco congénito (BCC), la mayor parte de los casos (60-90%) que se presentan en el periodo intraútero y neonatal son debidos al paso placentario de anticuerpos maternos anti-Ro y/o anti-La¹. La frecuencia de BCC en mujeres portadoras de anti-Ro/La es del 1%, pero dicho porcentaje aumenta hasta el 20% en aquellas que ya han tenido un embarazo índice con desarrollo de BCC^{1,2}. Aunque en la mayoría de los casos, la madre ya tiene una enfermedad bien definida de LES o Síndrome de Sjögren (SS), hasta un tercio de los BCC asociados a autoanticuerpos ocurren en mujeres sin enfermedad autoinmune definida o son el primer síntoma de la enfermedad. Hoy día se sabe que el bloqueo auriculoventricular es debido a una reacción inflamatoria inmune entre los anticuerpos Ro/La y los cardiomiocitos fetales, lo que conduce a la fibrosis del sistema de conducción cardiaca, pero los mecanismo moleculares por lo que ocurre esto aún están por esclarecer. Hay teorías que apoyan que anticuerpos de alta afinidad (especialmente anti-Ro 52Kd) traspasarían la placenta a niveles crecientes a partir de la semana 12 de gestación y reaccionarían con los canales del calcio de la superficie celular de los miocardiocitos fetales, lo que conduciría a una disregulación de la homeostasis del calcio y, por tanto, de la electrogénesis en el nodo AV, además de inducir la apoptosis celular. Estos eventos tempranos podrían corresponder a la aparición del BAV de primer grado a partir de la semana 16 de gestación. Por otro lado, los anti-Ro 60 Kd y los anti-La se unirían a las células en proceso de apoptosis (ya sea natural o inmuno-mediada por los anti-Ro 52Kd), lo que conduce a un fenómeno inflamatorio in situ con producción de citoquinas y activación de macrófagos. Dependiendo de genes de susceptibilidad fetales, dicha inflamación puede ser transitoria y por tanto solucionarse el BAV de 1° grado, o cronificarse lo que lleva a fibrosis y calcificación del sistema de conducción con la consiguiente aparición del BAV de 3° grado³. Actualmente, no hay consenso sobre cómo prevenir la aparición de BCC, a pesar de múltiples estudios con diferentes estrategias terapéuticas. Lo que si parece estar claro son los factores de mal pronóstico asociados al BCC. En un estudio multicéntrico retrospectivo de 175 fetos con BAV 2-3° grado, se observó que la detección del BCC antes de la semana 20, la frecuencia ventricular menor de 50, la presencia de hidrops fetal y la disfunción de ventrículo izquierdo aumentaban el riesgo de muerte neonatal, además de sugerir que la administración de esteroides fluorados en fetos con BAV de 2° grado podría prevenir la progresión a un BAV completo en algunos casos⁴. En otro estudio retrospectivo que incluía 325 embarazos de 297 madres portadoras de anti-Ro/La con algún antecedente de lupus neonatal, los factores de mortalidad fueron el hidrops fetal, la carditis y la fibroelastosis endomiocárdica y el diagnóstico materno de LES/SS⁵. Este estudio sugería el uso de corticoides fluorados para evitar la progresión de BAV 2° grado a 3° grado, hallazgo ya sugerido en un pequeño estudio prospectivo multicéntrico (PRIDE) años atrás⁶. Dado la escasa efectividad del tratamiento para evitar la progresión de BAV de 1-2° grado a BAV completo, la clave podría estar en la prevención. En este sentido,

dos recientes estudios retrospectivos ^{7,8} han evaluado la eficacia del tratamiento durante el embarazo con HCQ a dosis de entre 200-400 mg/día en mujeres portadoras de anti-Ro/La. En uno de ellos, se revisaron 33 embarazadas con anti-Ro y se observó que el riesgo de desarrollar BCC en las que tomaban HCQ era del 7% frente al 37% del grupo que no tomó HCQ (OR 0,14, P=0,09)⁷. Otro estudio que incluyó los datos de 257 embarazos de mujeres con antecedentes de lupus neonatal de tres cohortes (Estados Unidos, Reino Unido y Francia), observó que de los 40 fetos expuestos a HCQ, el 7,5% desarrolló algún tipo de BCC de 2º-3º grado, mientras que de los 217 fetos de madres no tratadas, este porcentaje aumentó hasta el 21,2%. Se estimó que la HCQ es un factor protector con una OR 0,23 (P=0,037) ⁸. Otro de los fármacos utilizados en la prevención del BCC han sido las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Un ensayo clínico americano evaluó el tratamiento con IGIV a dosis de 400 mg/kg cada 3 semanas entre las semanas 12 y 24 de gestación en 20 mujeres portadoras de anti-Ro y antecedentes de lupus neonatal ⁹. En dicho ensayo, 3 de los fetos desarrollaron BCC avanzado (15%), por lo que concluyó que dosis bajas de IGIV no son eficaces en la prevención del desarrollo de BCC. Por otro lado, un estudio prospectivo multicéntrico europeo, evaluó 24 embarazos de 22 madres portadoras de anti-Ro y/o La con antecedentes de BCC, 15 madres fueron tratadas con IGIV a dosis similares al estudio americano, a pesar de lo cual, el 20% de los fetos desarrollaron BCC avanzado ¹⁰. Ambos estudios ponen de manifiesto la ineficacia de dosis bajas de IGIV en la prevención de la recurrencia del BCC. Por otro lado, un punto a remarcar es el tratamiento antiagregante y anticoagulante. Según las indicaciones actuales, la indicación sería no tratamiento o antiagregación al ser portadora de AAFL sin criterios clínicos de SAF ¹¹. La alta actividad del LES (SLEDAI 10) y la presencia de AAFL a títulos altos son factores de riesgo de pérdida fetal y parto prematuro ^{12,13}, lo que nos condujo a tratar un posible SAF, que posteriormente aparecería en forma de insuficiencia placentaria y trombosis/infarto placentario, como evidenció la biopsia placentaria. Durante la evolución se observó, en el tercer trimestre de gestación, un aumento del IP de la arteria umbilical. Las alteraciones del Doppler de la arteria uterina y umbilical están relacionados con preclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria y parto prematuro y dichas alteraciones en pacientes con SAF pueden ser evitables con el uso de antiagregación y anticoagulación con heparina ¹⁴. Un estudio retrospectivo de 65 embarazos de mujeres con LES, evaluó el Doppler de la arteria uterina y observó que 13 de estos embarazos (20%) presentaban alteraciones en el Doppler. Posteriormente se analizó las complicaciones obstétricas de este grupo con los embarazos con Doppler normal y observaron que la pérdida fetal (23% vs 0%), el retraso del crecimiento intrauterino (69,2% vs 5,7%) y preclampsia (69,2% vs 17,3%) fueron más frecuentes en las paciente lúpicas con alteración del Doppler ¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:101-8
2. Brucato A, Frassi M, Franceschini FI. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
3. Ambrosi A, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. Molecular mechanisms of congenital heart block. *Exp Cell Res* 2014
4. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919-26
5. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multiracial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927-35
6. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, C Davis, Buyon JP. Prospective Evaluation of Fetuses with Autoimmune Associated Congenital Heart Block Followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009;103:1102-6

1.2. BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO ASOCIADO AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

7. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC et al. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with anti-inflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:64e1-64e7
8. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82
9. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-46
10. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *ArthritisRheum*2010;62:1147-52
11. Derksen RH, Kamashta MA, Branch DW. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1928-39
12. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi SK, Parque YG et al. Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int J Med Sci* 2011;8:577-83
13. Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, X Bian et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;25:261-266
14. Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Martins WP , Duarte T , Cavalli RC . I. Ultrasonography in pregnant women with antiphospholipid syndrome using salicylic acid and heparin. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:79-84
15. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Imamoglu M, Yilmaz H. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:49-53

CAPÍTULO 2

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

2.1. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ASOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Josefa Jiménez Arjona
Víctor González Doce
Patricia Villanueva Rodríguez
Salvador López Cárdenas

*Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.
Hospital SAS de Jerez de la Frontera, Cádiz.*

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años de edad, con antecedentes de fractura de fémur tras accidente de tráfico en 2006. En abril y junio de 2008 sufrió episodios repetidos de tromboembolismo pulmonar (TEP) que motivaron su estancia en UCI y la realización de trombolisis sistémica en el primer episodio. Se inició tratamiento anticoagulante con dicumarínicos y en el seguimiento del paciente se detectó positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que se confirmaron en nueva determinación posterior a las 12 semanas, con los siguientes resultados: anticardiolipinas (aCAs) Ig G de 100 UGPL, IgM de 100 UMPL, anti β 2-glicoproteína IgG de 65 UI/ml y anti β 2-glicoproteína IgM de 66 UI/ml. En el estudio inmunológico se detectó además ANA positivos con patrón positivo moteado a título de 1/320. Se diagnosticó de Síndrome antifosfolípido (SAF). En el seguimiento del paciente dos años después, junio/2010, presentó datos compatibles con una nefritis lúpica (NL) con síndrome nefrótico severo e HTA refractaria. Se realizó tratamiento con inmunosupresores (bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida), y posteriormente azatioprina y prednisona a dosis bajas consiguiendo normalización de la función renal. Tras dicho episodio se diagnosticó de SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES) con una NL. En diciembre/2010 consultó por disnea detectándose nuevo episodio de TVP y TEP que se confirmó con AngioTAC. En mayo/2011 acude a consulta de Hipertensión pulmonar por disnea progresiva y limitante ante mínimos esfuerzos. Ante la sospecha de hipertensión pulmonar postembólica se inició el estudio. En ese momento seguía tratamiento con bemiparina 10000 UI s.c, micofenolato mofetil 1gr/12h, tacrolimus 1mg/24h, prednisona 10 mg/24h, risedronato, calcio y vitamina D, ramipril, furosemida, nifedipino, ibesartan, rasilez, omeprazol 20, ac. fólico y simvastatina.

En la exploración física destacaba: consciente, orientado y colaborador. Afebril. Eupneico en reposo. Hidratado y bien perfundido. Tolerancia decúbito. PVY a 8 cm. RHY discretamente positivo. ACR: latidos rítmicos con desdoblamiento y refuerzo del 2R. MVC. Abdomen blando y depresible, no doloroso, no masas ni megalias. No edemas maleolares y pulsos normales.

En las pruebas complementarias solicitadas destacaban:

- Hemograma con ligera linfopenia, Hb 10.9 gr/dl. Plaquetas 210000. Coagulación normal. Función renal: urea y creatininas normales. NT-proBNP 143 pg/ml. GAB con Sat O₂ 95%. C3 102 mg/dl; C4: 23 mg/dl. Serología de VHB, VHC e VIH negativos.

2. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

- Rx de tórax: sin alteraciones para la edad del paciente (Figuras 1a y 1b).
- Ecocardiograma-Doppler: VD con tamaño en límite alto con hipoquinesia en el tracto de entrada. TAPSE 20 mm. Mínima insuficiencia tricúspide con PSAP calculada de 33 mmHg. No derrame pericardico (Figura 2).
- Ecocordio de stress: HTP ligera, VD no dilatado. Impresión subjetiva de disfunción.
- Prueba de función respiratoria: TLC 86%, RV 97%. FVC 4730 ml (86%). FEV1 3370 (73%), FEV1/FVC 71%. DLCO/VA 68%.
- Ecografía abdominal- Doppler: sin signos ecográficos de hepatopatía ni de hipertensión portal.
- Gammagrafía V/P: múltiples y extensos defectos de perfusión de ambos campos pulmonares, de carácter segmentario y morfología triangular, compatible con no resolución de TEP. Ventilación normal (Figuras 3a y 3b).
- Angio-TAC torácico: patrón en mosaico con asimetría del calibre de los vasos y presencia de hallazgos compatibles con lesiones cicatriciales de infartos previos. Tronco de pulmonar ligeramente aumentado de 30 mm y relación de tronco pulmonar/aorta descendente >1. Oclusión de rama segmentaria apical del lóbulo superior derecho. Oclusión de tronco posterior. Oclusión completa de la arteria interlobar izquierda, de la llingula y de todas las ramas de la pirámide basal izquierda, salvo ramas segmentarias apicales (Figuras 4a y 4b).
- Test de 6 minutos marcha: completa el test con distancia recorrida de 700 mts.
- Cateterismo derecho de esfuerzo: se observa un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm), con basal de 24 que llega hasta 42 mmHg en máxima carga, acompañado de un incremento del gasto cardiaca hasta 13.3 l/min, lo que da lugar a unas resistencias vasculares pulmonares (RVP) por debajo de 3, sin aumento de la presión capilar pulmonar (PCP), entorno a 7-11 mmHg ni de PAD (Figura 5).
- Cicloergoespirometría: prueba submáxima, limitada por agotamiento de la reserva ventilatoria. Limitación severa/muy severa de la capacidad aeróbica con severísima ineficiencia ventilatoria.
 - Duración 11 min (75W). Alcanza el 81% FCMT (160 lpm). Se detiene por disnea.
 - Sat basal 99%, final 90%. TA 110/60 à 185/60 mmHg.
 - VO2 pico 9 ml/kg/min (37% predicho).
 - Pulso pico O2 8 ml (47% predicho).
 - Eq CO2UA 65 (270% del predicho).
- Arteriografía pulmonar (Figuras 6a y 6b):
 - Arteria pulmonar izquierda: la arteria lobar inferior presenta trombo organizado formando membranas a nivel del origen de las ramas segmentarias. Una de las segmentarias de la base está amputada, las otras dos están presentes sin afectación. La segmentaria superior del lóbulo inferior presenta afectación distal. La rama de la llingula está ocluida en origen. La rama apicoposterior de la arteria lobar superior está presente. No se visualiza la rama segmentaria anterior, posiblemente ocluida en origen.
 - Arteria pulmonar derecha: arteria lobar inferior sin imágenes de trombos a nivel proximal. Sólo se visualizan dos ramas segmentarias de la base, una de ellas con afectación distal difusa, con afilamiento e irregularidades parietales. Se observa un muñón correspondiente a amputación a nivel proximal de un tronco posterior que probablemente originaba dos ramas segmentarias de la base. La arteria segmentaria superior del lóbulo inferior está presente sin afectación. La rama del lóbulo medio está presente con sus dos ramas segmentarias, sin afectación. La arteria lobar superior está prácticamente ocluida a nivel proximal con mínimo relleno de los segmentos distales

Diagnósticos:

- Hipertensión arterial pulmonar postembólica crónica, grupo IV de NIZA,
- Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica,
- SAF asociado a LES,

2.1. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ASOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

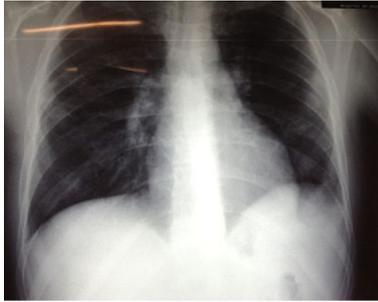


Figura 1A.

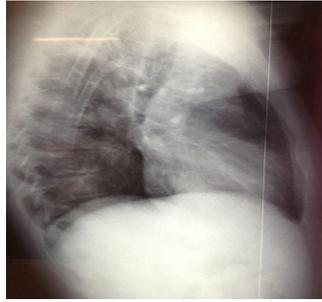


Figura 1B.

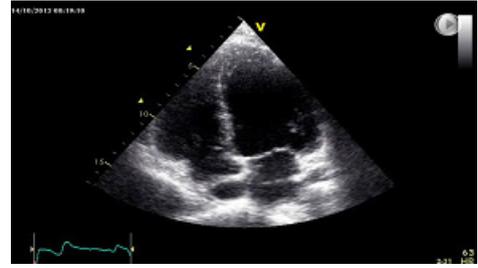


Figura 2.

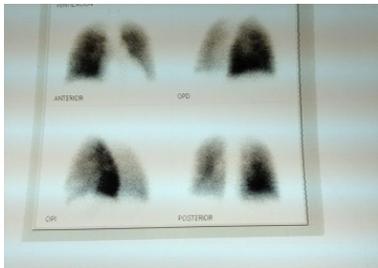


Figura 3A. Gammagrafía de Ventilación Pulmonar.



Figura 3B. Gammagrafía de Perfusión Pulmonar.

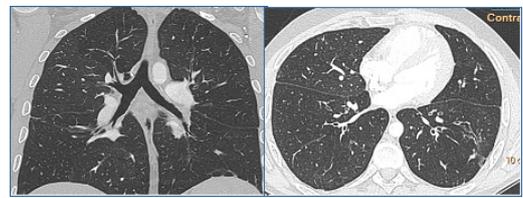


Figura 4A.

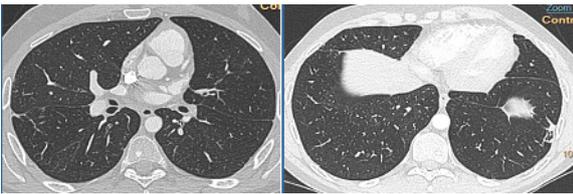


Figura 4B.

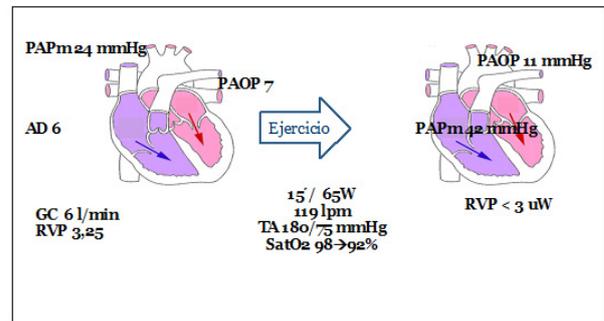


Figura 5.

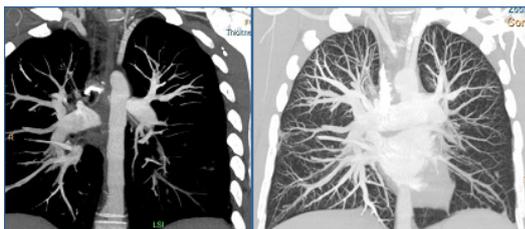


Figura 6A.



Figura 6B.

2. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Tratamiento y evolución: Se propone la realización de una tromboendarterectomía pulmonar bilateral que el paciente acepta. Se realiza cirugía el 20/2/2013, con T° CEC 217 min, 3 paradas circulatoria (10'), observándose material organizado en LSD, segmentarias de APD y afectación de la arteria de la llingula, interlobar y ramas segmentarias de API. Salida con S-G: PAPm 20 mmHg, PADm 6 mmHg. Tras 4 días de ingreso en UCI la evolución es muy favorable, en clase funcional I de la NYHA y ecocardiograma-Doppler normal. Se repite hemodinámica de ejercicio en julio/13 que es normal con respuesta normal de las presiones pulmonares con el ejercicio. Test de esfuerzo cardiopulmonar en octubre/13 con:

- Pulso pico 11.8 ml (60% predicho).
- VO2 pico (15 ml/kg/min : 54% del predicho).
- EqCO2: 35 (145% predicho).

DISCUSIÓN

Debemos plantear en los casos de paciente sintomático (disnea de esfuerzo, limitación de la capacidad funcional aeróbica, ineficiencia ventilatoria severa,...) con los hallazgos en TAC y gammagrafía pulmonar la valoración y accesibilidad quirúrgica. Ningún paciente debe iniciar tratamiento médico específico antes de ser evaluado para realización de tromboendarterectomía pulmonar, ya que en centros especializados con experiencia, es capaz de resolver la hipertensión pulmonar y mejorar significativamente la clase funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

Este paciente presentaba una afectación pulmonar importante con oclusión del lecho vascular pulmonar, con lesiones accesibles y con gasto cardiaco conservado, por lo que la propuesta de tromboendarterectomía pulmonar estaba justificada.

Concluimos que:

- Se deben excluir patología pulmonar que justifique ineficiencia ventilatoria en pacientes con comorbilidad.
- La ergoespirometría con VO2 junto con ecocardiograma de ejercicio y hemodinámica de ejercicio puede ayudar para la toma de decisión en pacientes jóvenes con HP leve y sin fracaso VD.
- Actualmente la estandarización de la respuesta hemodinámica al ejercicio es aún una asignatura pendiente.

BIBLIOGRAFÍA

- McCabe C, Deboeck G, Mackenzie R, Harvey I, Pepke-Zaba J. Cardiopulmonary Exercise Testing In Patients With Chronic Thromboembolic Disease (CTED) Following Acute Pulmonary Embolism. *Pulm Emb Dis* 2013;A3312-A3312.
- Pepke-Zaba J, Kim J, Naeije R, Simonneau G Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. Pepke-Zaba J, Kim J, Naeije R, Simonneau G. *Eur Respir* 2013; 41(4): 985-90.
- Alias S, Redwan B, Panzenböck A. Defective Angiogenesis Delays Thrombus Resolution A Potential Pathogenetic Mechanism Underlying Chronic Thromboembolic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):810-9.
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41(2):462-8.
- Scholzel BE, Post MC, Van De Bruaene A. Prediction of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension using occlusion pressure analysis. *Eur Heart J*(2013; 34(suppl 1).
- Cook R, Duarte AG, Boor P, Daniel C Chronic pulmonary artery dissection associated with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2013;3(3):692-5.
- Calwin Davidsingh S, Srinivasan N, Balaji P, Kalaichelvan U, Mulasari AS. Study of clinical profile and management of patients with pulmonary embolism-Single center study. *Indian Heart J* 2014;66(2):197-202.
- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol.* 2013;24:62(25 Suppl):D92-9.

2.2. AFECTACIÓN RENAL EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO. PRESENTACIÓN ATÍPICA EN EL EMBARAZO

Delgado, S.
Camacho J.
Visus, T.
Ugarte, A.

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces.
Baracaldo, Vizcaya.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años de edad, ex-fumadora desde hacía 7 años, con antecedentes personales de trombosis venosa profunda (TVP) fémoro-poplíteo en extremidad inferior izquierda en noviembre/1998 tras movilización por esguince de tobillo para la que siguió tratamiento con acenocumarol, además de retirarse el tratamiento con anticonceptivos orales que tomaba; no se realizó estudio de hipercoagulabilidad en este momento. En seguimiento en la consulta de Medicina Interna desde el año 2006 tras diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) por el antecedente de la TVP, una historia de una pérdida fetal en la semana 12 en el año 2004 y un aborto en la semana 8 en el año 2006, este último tomando ácido acetilsalicílico (AAS), y la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCAS) y anticoagulante lúpico (AL). Dado que la paciente se encontraba desde hacía años sin tratamiento anticoagulante y sin recidivas posteriores se decidió mantener tratamiento únicamente con antiagregación. En el año 2007 llevo a cabo su primer embarazo a término que transcurrió sin incidencias (normalidad de los estudios Doppler a nivel uterino y umbilical, manteniendo tensiones normales durante todo el embarazo con parto vaginal a las 40 semanas), con tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas, calcio y vitamina D además de AAS 100mg/d, iodo y ácido fólico. Se mantuvo el tratamiento con HBPM durante 6 semanas posteriores al parto decidiéndose mantener de nuevo solo con AAS. En 2012 inició seguimiento preconcepcional con positividad para AL, aCA IgM y anti B2glicoproteína positivo. Durante su segundo embarazo, ingresó en el servicio de Ginecología por presentar en la 17 semana de gestación, edematización progresiva junto a dolor lumbar bilateral, sin artralgias, fiebre ni disuria. En el momento del ingreso seguía tratamiento con AAS 100mg/d, HBPM a dosis profilácticas, ácido fólico, calcio y vitamina D. En la exploración física presentaba tensión arterial de 137/75mmHg, auscultación cardiopulmonar normal y presencia de edemas moderados en cara, manos y extremidades inferiores. En la analítica destacaban los siguientes resultados: creatinina 0.40 mg/dL, ácido úrico 2.8 mg/dL, colesterol 396 mg/dL, perfil hepático normal, calcio 8.1 mg/dL, proteínas totales 3.9 g/dL, albúmina 2 g/dL, sodio 135 mEq/L, cociente proteínas/ creatinina: 7.3 mg/mg, sedimento urinario con 6 hematíes/campo y 5 leucocitos/campo, hematimetría con cifras normales de hemoglobina, leucocitos y plaquetas. Proteinograma sin componente monoclonal con hipogammaglobulinemia con Inmunoglobulinas con IgG4 de 24 mg/dL, IgA de 131 mg/dL e IgM de 294 mg/dL. Anticuerpos antinucleares positivos a título

2. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

1:200, con anti-DNA negativos. Niveles de complemento normales con C3 de 114 mg/dL y C4 de 16 mg/dL. aCA IgG negativo e IgM positivo con 120 UMPL. Índice de protrombina 100 %. Urocultivo: negativo. Se realizó Ecografía doppler renal que mostraba riñones de tamaño normal con cortezas conservadas con buena perfusión intrarrenal y permeabilidad de arteria y vena renales sin estenosis ni trombosis. Se avisó a nuestro servicio de Nefrología, que ante los hallazgos de síndrome nefrótico decidió realizar biopsia en la semana 18, previa suspensión del tratamiento con AAS durante 7 días. La biopsia transcurrió sin incidencias con resultado anatómico-patológico compatible con glomerulonefritis membranosa (Figura 1), sin otros hallazgos de interés a nivel tubulointersticial, ni presencia de trombosis microangiopática, ni datos de afectación crónica por el SAF.

Dada la severidad del síndrome nefrótico en una paciente embarazada con síndrome antifosfolípido, se decide en este momento inicio de tratamiento combinado con ciclosporina (CsA) y esteroides vía oral a dosis inicial de 30mg al día que se disminuyeron en los días posteriores manteniéndose dosis de 5 mg hasta el final del embarazo. La evolución del cuadro fue satisfactoria con disminución progresiva de la proteinuria que llegó a ser totalmente negativa en la semana 25 de embarazo (6 semanas posteriores al inicio del tratamiento), con recuperación de las cifras de albuminuria, manteniendo niveles plasmáticos de CsA en rangos bajos (47-93 ng/ml). La función renal permaneció en los rangos de la normalidad y la tensión arterial se mantuvo en cifras normales hasta el final del embarazo. La paciente dio a luz mediante parto vaginal en la semana 39 de gestación, una niña normo constituida y con normopeso. El tratamiento inmunosupresor se mantuvo hasta cumplir 8 meses con descenso posterior y suspensión total del mismo a los 10 meses. La HBPM se mantuvo en el puerperio durante 6 semanas más. En la actualidad, continúa con datos de remisión completa un año y 9 meses posteriores al debut del cuadro. En su última revisión analítica ha presentado función renal con ausencia de proteinuria. Mantiene seguimiento en nuestra consulta y en el servicio de enfermedades autoinmunes de nuestro hospital. Dado que no se objetivaron eventos trombocitos en la actualidad sólo toma AAS como tratamiento.

DISCUSIÓN

La afectación renal en el SAF presenta una incidencia muy variable según los estudios. El estudio Europhospholipid reveló una prevalencia del 2.7% en una serie de 1000 pacientes¹. Sin embargo algunos autores, como Amigó MC y colaboradores, estiman la existencia de afectación renal entre el 20-25% de los casos². La lesión renal típica se caracteriza por la oclusión no inflamatoria de un amplio espectro de vasos renales que abarcan desde los capilares glomerulares hasta la arteria y vena principales. Las arterias afectadas muestran una lesión trombótica que se acompaña de engrosamiento de la íntima, dando lugar a infartos renales. Es la denominada microangiopatía trombótica (MAT) que se estima representa aproximadamente un tercio de los casos en las biopsias. Sin embargo, la lesión más frecuente que aparece en torno al 75 % las ocasiones es la secuela crónica, con presencia de arteriosclerosis, hiperplasia fibrosa de la íntima, glomeruloesclerosis, tiroidización tubular y atrofia focal^{3,4}. A nivel clínico esto se traduce en grados variables de proteinuria, hematuria o insuficiencia renal. Así mismo, encontramos casos de hipertensión arterial moderada, severa y maligna. La HTA maligna generalmente se asocia a MAT y/o estenosis de la arteria renal. Varios estudios han descrito una incidencia aumentada de estenosis de arteria renal en la población con SAF respecto a la población general⁵⁻⁷. En casos de trombosis de arteria o vena principales, el cuadro puede tener una presentación brusca con dolor lumbar, hematuria y deterioro de la función renal. Por último y más infrecuente, se han descrito cuadros de glomerulonefritis en el seno de SAF (generalmente en forma

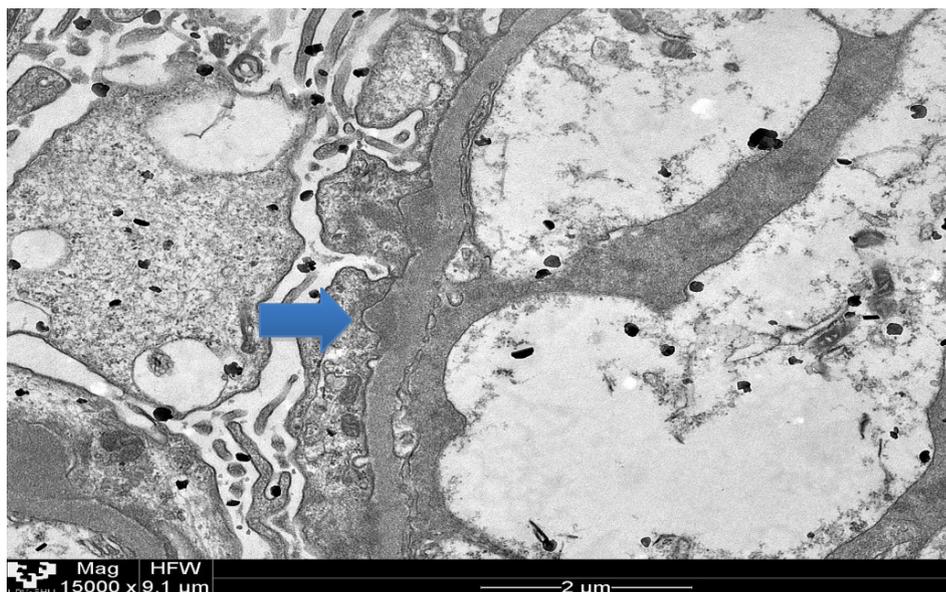


Figura 1. Depósitos granulares subepiteliales característicos de la nefropatía membranosa.

de cambios mínimos o nefropatía membranosa, glomerulonefritis focal y segmentaria, glomerulonefritis paucimune con semilunas⁸⁻¹⁰. Escasos estudios recogen la incidencia de lesiones glomerulares en el seno del SAFP. En un estudio retrospectivo de 160 pacientes con SAFP, aquellos que presentaban algún tipo de proteinuria o algún grado de IRC resultaron un total de 14 (8.7%). En 10 de ellos se realizó una biopsia renal: 4 de 10 mostraron datos de glomerulonefritis membranosa, 2 glomerulonefritis proliferativa de los cuales a un plazo de 13 y 18 años posteriores evolucionaron a lupus eritematoso sistémico; otros dos pacientes presentaron datos de trombosis microangiopática, y datos vasculares de cronicidad en otros dos pacientes⁸. Hay que destacar que no se especifica el número de pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo anti proteinúrico que estaban englobados en el grupo sin afectación renal, ya que estos fármacos pudieran enmascarar una proteinuria de base que los hubiera hecho elegibles para el grupo de afectación renal, infravalorando la verdadera incidencia de las manifestaciones renales en esta muestra. Así, sobre la definición del estudio, la incidencia de lesiones renales en el SAFP representan un 8.7%. Las formas glomerulares, representan un 3,75% en esta muestra, siendo la nefropatía membranosa la más prevalente. Otro estudio que analizaba un total de 29 biopsias renales de pacientes con SAFP encontró lesiones glomerulares en 31% de las muestras analizadas siendo un tercio de ellas compatible con una nefropatía membranosa⁹. Así, nuestra paciente desarrolló durante el embarazo una manifestación que puede estar presente hasta en el 2.5% de los pacientes con SAFP⁸. En la biopsia no se encontraron por otra parte, datos de MTA o lesiones de cronicidad consideradas más frecuentes o más relacionadas a priori con el sustrato etiopatogénico de la enfermedad.

En el caso que presentamos, el debut del cuadro tuvo lugar en la semana 17 de gestación, momento trascendental en el desarrollo fetal y por tanto susceptible de alteración por las manifestaciones causadas por el síndrome nefrótico. Por una parte, la hipoalbuminemia causa disminución de la presión oncótica, mecanismo contribuyente en los fenómenos de transferencia a través de la barrera materno fetal. La síntesis aumentada de factores procoagulantes (fibrinógeno, Factor V y Factor VIII), junto con la pérdida urinaria de factores anticoagulantes (antitrombina III) y la disminución de la actividad de la proteína C y S entre

otros, condiciona un estado protrombotico de especial trascendencia en nuestra paciente con diagnóstico de SAF. Pueden ocasionarse en la madre, así mismo, trastornos endocrinos y metabólicos debidos a la pérdida de proteínas transportadoras de hormonas como la proteína transportadora de tiroxina (TBP) y la proteína transportadora de vitamina D. Puede aparecer anemia secundaria a la pérdida urinaria de eritropoyetina y transferrina y existe una susceptibilidad aumentada a infecciones debido a la pérdida urinaria de inmunoglobulinas y de los factores B y D del complemento. La hipertensión, así mismo, acompaña frecuentemente al síndrome nefrótico ¹¹. Todas estas alteraciones, con sus potenciales efectos en el feto, nos obligan a tomar sin demora actitudes terapéuticas en nuestro caso. El tratamiento del síndrome nefrótico asociado a patología membranosa consta de dos vertientes. Una general, de manejo del síndrome nefrótico mediante diuréticos, fármacos hipolipemiantes (aunque es un punto discutido) y fármacos antiproteinúricos bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona. En el seno del embarazo sin embargo, estos fármacos están contraindicados por su teratogenicidad o restringidos por su potencial para provocar efectos secundarios en el feto como es el caso de los diuréticos. La segunda vertiente del tratamiento es el uso de inmunosupresores. En cuanto a los corticoides, la prednisona y la prednisolona atraviesan la placenta pero aparecen en pequeñas concentraciones en el cordón umbilical frente a la dexametasona y la betametasona que alcanzan mayores concentraciones en el feto porque son metabolizadas menos eficientemente por la placenta. El uso de esteroides sistémicos se ha relacionado de forma clara con el aumento de la incidencia de hendidura palatina y labio leporino en el recién nacido ¹². El tratamiento con esteroides en el embarazo así mismo puede aumentar el riesgo de rotura prematura de membranas, retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión, diabetes gestacional, osteoporosis o mayor susceptibilidad a la infección ¹³. Respecto a la CsA, su metabolismo parece estar incrementado durante el embarazo y se requieren dosis más altas para mantener niveles en el rango terapéutico. La CsA parece ser un fármaco de uso seguro en el embarazo. La mayoría de la literatura disponible acerca del tratamiento con CsA en el embarazo procede de pacientes con trasplante renal. Un meta-análisis de 15 estudios (6 con grupo control de pacientes no tratadas con CsA) analizó un total de 410 pacientes, concluyendo que en aquellas tratadas con CsA la incidencia de malformaciones no fue superior a la encontrada en la población general ¹⁴. Un estudio estadounidense incluyó un total de 154 embarazos en 115 pacientes embarazadas tratadas con CsA; no se observó ninguna malformación congénita. Sí se observó sin embargo, mayor incidencia de prematuridad y bajo peso al nacer, condiciones de por sí relacionadas también con la enfermedad renal ¹⁵. Por tanto, en resumen, presentamos un caso de afectación renal infrecuente en una paciente con SAF, de especial compromiso por el momento de su presentación y por los potenciales efectos patológicos tanto en la madre como en el feto. Resulta por ello un reto terapéutico por las limitaciones terapéuticas y la necesidad de monitorización estrecha, con el objetivo de lograr una disminución de la proteinuria hasta la remisión completa preservando la función renal y tratando de minimizar los efectos secundarios asociados al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Boffa MC, Khamashta M, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009 18: 889
2. Amigo MC, García-Torres R, Robles M, Boichicchio T. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1181-1185
3. Nochy D, Dugas E, Droz D. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 507-518
4. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006;1:360-367
5. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:999-1002.

2.2. AFECTACIÓN RENAL EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO. PRESENTACIÓN ATÍPICA EN EL EMBARAZO

6. Ben-Ami D, Bar-Meir E, Shoenfeld Y. Stenosis in antiphospholipid syndrome: a new finding with clinical implications. *Lupus* 2006; 15:466–72.
7. Sangle SR, D'Cruz DP, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GR. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hughes) syndrome: outcome following anticoagulation. *Rheumatology* 2005; 44:372–7.
8. Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1211.
9. Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, Beaufrils H, The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):1205-11
10. Dorel M, Daniel L, Liprandi A, Lerda D, Pellissier JF. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 86: 366–367, 2000
11. L. Hernando Avendaño. *Nefrología Clínica*. 3ª Edición 2009; Sec.7: 328-333.
12. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999; 86(3):242.
13. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000; 62(6):385
14. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. SO. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001; 71(8):1051.
15. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1994; 57(4):502.

CAPÍTULO 3

VASCULITIS SISTÉMICAS

3.1. VARÓN DE 63 AÑOS CON SÍNDROME CONSTITUCIONAL Y AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Concepción Fernández Roldán
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
José Luis Callejas Rubio

*Unidad de Enfermedades Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Cecilio, Granada.*

CASO CLÍNICO

Varón de 63 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes personales de HTA conocida hacía 6 meses para la que seguía tratamiento con enalapril-hidroclorotiazida. Remitido a la consulta de enfermedades sistémicas desde atención primaria por sospecha de polimialgia reumática. El paciente refería haber estado asintomático hasta los tres últimos meses, cuando comienza con dolor en ambas regiones gemelares, de predominio vespertino, con sensación de “mucho cansancio”, que se extiende proximalmente a muslos y glúteos, y distalmente a planta de ambos pies; empeora al caminar y mejora con el reposo. No había tenido dolor ni debilidad de cintura escapular. Además del dolor refería parestesias en forma de acorchamiento en parte anterior de ambos pies, más en el izquierdo. Valorado previamente en la consulta de Cirugía Vasculare se descartó patología arterio-venosa. Desde el inicio del cuadro refería también haber notado la aparición de unas lesiones cutáneas en parte distal de ambos pies "como cabrillas" y que había perdido unos 4-5 kilos de peso. No fiebre. Su médico de atención primaria indicó tratamiento con prednisona, inicialmente a una dosis de 15mg/día y luego 15mg/12horas sin que el paciente notase ninguna mejoría.

Exploración física: consciente y orientado, no bocio ni adenomegalias. Auscultación cardiopulmonar: murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos y tonos rítmicos sin soplos. Abdomen blando y depresible, con ruidos hidroaéreos presentes, no doloroso a la palpación. Presencia de livedo reticularis en miembros inferiores. No edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Exploración neurológica: destaca en miembro inferior izquierdo (MII) una hiporreflexia a nivel de rotuliano con Aquileo abolido y zonas parcheadas de alteraciones de la sensibilidad en ambos miembros inferiores. Fuerza muscular 5/5 global salvo distal MII que es 4/5.

Pruebas complementarias: entre las prueba complementarias solicitadas destacaban: Hb de 10,8 g/dl, normocroma y normocítica, trombocitosis de 441.000 mm³, serie blanca normal. VSG: 72 mm y PCR 21,2 mg/dl. urea 99 mg/dl y creatinina al ingreso 1.9 mg/dl. FR positivo. Electroforesis proteínas normal. Orina elemental: hematuria (+), sin proteinuria significativa. Inmunoglobulinas y complemento: normales. Serologías VIH, VHB, VHC, y enfermedad de Lyme negativas. Crioglobulinas negativas. Marcadores tumorales negativos. ANA y ANCA negativos. Biopsia cutánea: inespecífica. Electromiograma: mononeuritis axonal grave, sensitivo-motora en ambos miembros inferiores.

Se realiza una prueba diagnóstica.

Diagnóstico diferencial: La presencia de HTA, cuadro constitucional, livedo y clínica sugerente de mononeuritis múltiple orientó a la sospecha de una vasculitis sistémica. La lesión de un nervio periférico se manifiesta por la pérdida de su función motora (paresia/plejía con atrofia muscular e hipo-arreflexia), alteración de la sensibilidad (hipoanestesia o fenómenos positivos, como parestesias, disestesias o dolor) y trastornos tróficos en el territorio inervado por ese nervio. La mononeuritis múltiple (MM), multilineuritis o mononeuropatía múltiple se define como la afección de dos o más nervios en más de una extremidad, incluyendo la posible afección de las raíces del tronco y los nervios craneales ¹. Se trata junto con las polineuropatías (PNP) y mononeuropatías (MN) de uno de los síndromes clásicos de afección del sistema nervioso periférico (neuropatías periféricas) ². En ocasiones, la MM es la primera o única manifestación de una vasculitis sistémica, por lo que su conocimiento es fundamental para el diagnóstico ³. El carácter multifocal puede difuminarse con el tiempo, conforme evoluciona el proceso, simulando una afección simétrica típica de una polineuropatía ^{4,5}. En estos casos, los datos obtenidos en la anamnesis, así como los estudios neurofisiológicos, revelarán una afección asimétrica (en cuanto a gravedad y tiempo de evolución) de los diferentes troncos nerviosos implicados. El estudio neurofisiológico también nos ayuda a determinar el carácter axonal o desmielinizante del proceso lesional, con lo cual se puede hacer un abordaje más orientado a las posibles causas ³. Las causas más frecuentes de mononeuritis múltiple son ⁶:

1. Vasculitis sistémica.
2. Vasculitis no sistémica, con afectación exclusiva de nervio y músculo (se recomienda biopsia en éstos casos).
3. Sarcoidosis.
4. Enfermedad de Lyme.
5. Infiltración linfomatosa o carcinomatosa.
6. Amiloidosis.

Entre las vasculitis sistémicas que pueden producir una MM destacan las vasculitis de vaso mediano (VVM) y las vasculitis de pequeño vaso, fundamentalmente las asociadas a ANCA y la crioglobulinemia. En nuestro caso, el paciente no refería clínica del área ORL, no tenía antecedentes de asma ni eosinofilia, la afectación renal no era la típica de una rápidamente progresiva y los ANCA fueron negativos, por lo que se puede descartar una vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeitis (antes Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (antes Churg-Strauss) o una poliangeitis microscópica. La determinación negativa de crioglobulinas el complemento normal y la serología negativa del VHC (-) hacen muy improbable un síndrome crioglobulinémico. Las VVM afectan fundamentalmente a las arterias viscerales principales y sus ramas. Son principalmente la poliarteritis nudosa (PAN) y la enfermedad de Kawasaki (EK). La PAN es una arteritis necrotizante de arterias de mediano o pequeño calibre sin glomerulonefritis ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas, no asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). En la segunda Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC2012) dos de los grandes cambios fueron especificar que los ANCA no se asociaban a la PAN y añadir la categoría de vasculitis asociada a ANCA (v-ANCA). La EK es una arteritis asociada con el síndrome mucocutáneo y ganglionar, que afecta a arterias coronarias, principalmente en niños, que podemos descartar en éste caso ⁷. Revisando los Criterios de la ACR8 para la clasificación de la Poliarteritis Nudosa (PAN), según los cuales un paciente es clasificado como PAN si están presentes al menos tres de los siguientes diez criterios, nuestro paciente cumpliría siete de ellos (señalados en negrita):

1. **Pérdida de peso >4 kg:** pérdida de peso >4 kg desde el comienzo de la enfermedad, no relacionado con dietas u otros factores.
2. **Livedo reticularis:** patrón moteado reticular sobre la piel de distribución en las extremidades o torso.

3. Dolor o sensibilidad testicular: dolor o sensibilidad de los testículos, no relacionado con infección, trauma u otras causas.
4. **Mialgias, debilidad, o dolor en piernas:** mialgias difusas (excluyendo hombros o caderas) o debilidad de los músculos o dolor en músculos de las piernas.
5. **Mono o polineuropatía:** desarrollo de mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía.
6. **Presión arterial diastólica >90 mmHg:** desarrollo de hipertensión con presión arterial diastólica >90 mmHg.
7. Niveles de urea o **creatinina sérica elevadas:** elevación de urea sérica >40 mg/dl o creatinina >1,5 mg/dl, no debida a deshidratación o obstrucción.
8. Virus de la hepatitis B: presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpos en suero.
9. **Anormalidades arteriográficas:** arteriografía mostrando aneurismas u oclusiones de arterias viscerales, no debido a arteriosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.
10. Biopsia de arterias de pequeño o mediano tamaño conteniendo leucocitos polimorfonucleares: cambios histológicos mostrando la presencia de granulocitos o granulocitos y leucocitos mononucleares en las paredes arteriales.

Estos criterios tienen una sensibilidad del 82,2% y una especificidad del 86,6% para la clasificación de PAN comparado con otras vasculitis.

Prueba diagnóstica: con sospecha de PAN se solicitó arteriografía mesentérica y renal que mostró estenosis media severa en el origen de la arteria renal izquierda; no se observaron infartos renales ni microaneurismas. Se propuso al paciente la realización de una biopsia de nervio sural y músculo adyacente que rechazó.

Tratamiento y evolución: a las 48 horas del ingreso el paciente desarrolló un pie izquierdo caído. Dada la gravedad de la afectación del cuadro neurológico y la afectación renal se indicaron bolus de metilprednisolona de 500mg durante 3 días y quincenales de ciclofosfamida de 500mg con una mejoría rápida de la fuerza del pie. Se procedió así mismo a revascularización de la arteria renal izquierda estenótica implantando dos stents, sin incidencias. Al alta se había normalizado la función renal. A los 3 meses del alta y tras seis bolus de CFM, mejoraron las parestesias en las piernas y recuperó totalmente la fuerza en el pie izquierdo. Tras la fase de inducción se realizó fase de mantenimiento con corticoides y azatioprina a dosis descendentes hasta suspensión. Desde entonces, asintomático.

COMENTARIOS

Un diagnóstico precoz y acertado de una vasculitis puede ser difícil en algunos casos, pues en ocasiones los síntomas no son específicos, pero es muy importante ya que el tratamiento rápido puede prevenir daños neurológicos irreversibles. En 1996 el grupo francés para el estudio de las vasculitis publicó el Five-Factor Score (FFS) para valorar la gravedad de las vasculitis necrotizantes sistémicas, extendiéndose su uso a la hora de indicar el tratamiento. Incluye 5 parámetros (proteinuria >1g/d, insuficiencia renal definido como creatinina superior a 1,58mg/dl, miocardiopatía, manifestaciones gastrointestinales graves y afectación sistema nervioso central)⁷. El FFS se ha actualizado siendo ahora las características adversas la edad > 65 años, insuficiencia renal, compromiso cardíaco y manifestaciones gastrointestinales⁹. En la PAN, sólo la edad y la afectación gastrointestinal se relacionan de manera independiente con una mayor mortalidad. Pacientes con PAN y puntuaciones de cero, 1 y 2 en la FFS tienen tasas de supervivencia a 5 años del 92%, 79% y 60% respectivamente⁸. En los pacientes con con FFS de 0 se podrían utilizar solo esteroides y si 1 ó más añadir desde el principio un segundo inmunosupresor. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de las características de cada paciente los fármacos más empleados son la ciclofosfamida iv, el metotrexate y la azatioprina. En casos refractarios se han descrito casos tratados con rituximab⁹.

3. VASCULITIS SISTÉMICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992;10:761-81
2. Diseases of the peripheral nerves. En: Victor M, Ropper AH, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. McGraw-Hill, 2001; p. 1370-463
3. Vázquez A, del Val J. Mononeuritis múltiple. Concepto y diagnóstico diferencial. *Jano*
4. Callejas Rubio, JL. Clasificación vasculitis. *Master Enfermedades Sistémicas Universidad de Huelva*. 2014
5. Graham Gwathmey K, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014;13(1):67-82
6. López-Zuazo Aroca I, Colato López A, Vaduva RC. Neuropatías y radiculopatías. *Medicine* 2011;10(77):5220-6
7. Callejas Rubio, JL. Panarteritis nudosa. *Master Enfermedades Sistémicas Universidad de Huelva*. 2014
8. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-93
9. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27

3.2. COMBINACIÓN DE FIBROSIS PULMONAR Y ENFISEMA (CFPE) ASOCIADO A VASCULITIS ANCA POSITIVO

Santiago Rodríguez Suárez

*Unidad Clínica de Atención Médica Integral (UCAMI).
Servicio de Medicina Interna. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.*

CASO CLÍNICO

Varón de 60 años, exfumador (historia acumulada 80 paquetes/año) y con antecedentes de neumotórax derecho espontáneo hace 28 años sometido a pleurodesis. Consultó por mialgias generalizadas, de predominio en cintura pelviana, claudicación de la articulación temporo-mandibular, febrícula, pérdida ponderal de 5 kg y disnea de esfuerzo que había ido en aumento en los últimos 2 meses. Se auscultaban crepitantes bibasales secos tipo “velcro” e hipoventilación apical bilateral. Resto de la exploración, incluyendo valoración oftalmológica y palpación de las arterias temporales, sin hallazgos patológicos. Se detectó hemoglobina 109 g/l con VCM y HCM normales, VSG de 110 mm/h y p-ANCA MPO positivos. Resto del estudio negativo. En la radiografía de tórax se apreciaban signos de hiperinsuflación pulmonar en los campos superiores e infiltrado intersticial bilateral con afectación subpleural. La TACAR puso de manifiesto áreas de enfisema centrolobulillar de predominio subpleural en campos superiores y engrosamiento septal periférico con áreas de panalización, microquistes y bronquiectasias de tracción en lóbulos inferiores (Figura 1). En gasometría arterial PaO₂ 66 mmHg, PaCO₂ 37 mmHg, pH 7.45, bicarbonato 25.3 mmol/l. El estudio funcional respiratorio no mostraba alteraciones (FEV₁ 86%-2610 ml, FVC 77.8%-2980 ml, FEV₁/FVC 87.48%) a excepción de DLCO baja



Figura 1. Signos de hiperinsuflación pulmonar en los campos superiores e infiltrado intersticial bilateral con afectación subpleural sin reducción de volumen pulmonar en campos inferior en la radiografía de tórax y extensas áreas de enfisema centrolobulillar de predominio en zona subpleural en campos superiores y engrosamiento septal periférico con áreas de panalización, microquistes y bronquiectasias de tracción en lóbulos inferiores en la TACAR de tórax.

(41%). Recorrió 480 metros sin caída de la oxigenación en el test de la marcha. Se descartó la existencia de hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía. El patrón histológico encontrado en la biopsia pulmonar fue de una neumopatía intersticial usual con transformación en panal y el de la biopsia de la arteria de la temporal compatible con vasculitis con obstrucción luminal notable. Se diagnosticó de vasculitis sistémica de vaso de mediano y gran calibre tipo arteritis de la temporal con polimialgia reumática asociada y combinación de fibrosis pulmonar y enfisema en estadio clínico precoz. Se pautó tratamiento con prednisona 60 mg (que se ha ido reduciendo paulatinamente) y azatioprina 150 mg diarios que supuso una notable mejoría clínica. Actualmente en seguimiento periódico en nuestras consultas.

DISCUSIÓN

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) es un entidad definida por Cottin ¹, ya identificada hace más de 30 años en los estudios de necropsia de Auerbach y radiológicos de Wiggins ², que se caracteriza por áreas de enfisema en lóbulos superiores, fibrosis en los inferiores y difusión (DLCO) muy disminuida en los estudios funcionales y cuya prevalencia se estima en el 5-10% de las neumopatías intersticiales ². Para un diagnóstico precoz y evitar un infradiagnóstico hemos de tenerla presente en pacientes fumadores activos importantes (historia tabaquica acumulada mayor de 40 paquetes/año), mayores de 65 años de edad ³ en quienes detectemos crepitantes secos (tipo “velcro”) en bases pulmonares e hipoventilación apical, siendo las acropaquias ocasionales ¹. La espirometría puede ser normal o sufrir variaciones mínimas, en contraste con una difusión (DLCO) significativamente reducida que condiciona una hipoxemia crónica que empeora con el ejercicio. La DLCO es el parámetro que mejor se correlaciona con la destrucción parenquimatosa. Aunque los hallazgos radiológicos descritos en el caso clínico son los más habituales, una radiografía de tórax normal no excluiría el diagnóstico, por lo que requiere visualizar fibrosis basal y enfisema apical en la TCAR ⁴. En contra de lo que sucede en nuestro paciente, el enfisema es de tipo paraseptal en el 90% de los casos ⁵. Aún sin considerar la biopsia necesaria para el diagnóstico, el patrón histológico pulmonar más habitual es la neumopatía intersticial usual (NIU) ⁶. Está justificada una ecocardiografía para despistaje de hipertensión pulmonar (HP), puesto que se trata de una complicación prevalente (hasta el 47-90%) y con implicación pronóstica ². Es un predictor de mortalidad independiente ¹ y se describe supervivencia a un año del 60% si está presente y una mediana de supervivencia de 6.1 años si esta ausente. Valentin Fuster y su equipo proponen la RNM cardiaca como una alternativa ante la dificultad de interpretación de resultados ecocardiográficos por la presencia de enfisema ⁷. Se asume el tabaquismo como el principal factor etiológico, por ser una constante en todas las cohortes estudiadas ⁸, cuando se da en un individuo con predisposición genética (se conoce la relación con mutaciones del gen SFTPC de la proteína C del surfactante pulmonar ⁹). De esta forma, la acumulación en el marfago de las sustancias del cigarrillo serviría como detonante del proceso inflamatorio que finalizaría en una destrucción parenquimatosa y remodelado anómalo. Por tanto, el abandono del tabaco supondría la medida preventiva principal. Aunque inicialmente se especuló sobre la posibilidad de que se tratara de la coexistencia de enfisema pulmonar y fibrosis pulmonar en un mismo paciente, son varios los estudios que identifican vías patogénicas comunes y que orientan a considerarla una única entidad. Destacar el aumento del estrés oxidativo ¹⁰, la mayor disfunción de la expresión parenquimatosa de caveolinas, la sobreexpresión de moléculas clave en la destrucción y reparación del endotelio alveolar (TNF α , factor de crecimiento derivado de las plaquetas-PDGF y metaoloproteinasas ¹¹) y la alteración autoinmune y pérdida de tolerancia inmunológica. La relación de esta entidad con las enfermedades sistémicas autoinmunes es un tema de actualidad. Ya se publicó una serie de 34 pacientes en que se describía su asociación con artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades del tejido

conectivo (AR 53%, esclerosis sistémica limitada 20% y difusa 9%, enfermedad mixta del tejido conectivo 6%, síndrome de superposición 6%, síndrome de Sjögren 3% y polimiositis 3%)¹² y recientemente se ha publicado un trabajo sobre el incremento de la incidencia de marcadores de autoinmunidad en pacientes con CFPE¹³. En éste último se compararon 40 pacientes con CFPE frente a 60 que padecían FPI, encontrándose una mayor presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) (42.5% Vs 26.6%, $p < 0.05$) y de ANCA (17.5% Vs 0%, $p < 0.05$) en el caso de CFPE. De este mismo estudio se extrae que la presencia de autoinmunidad podría otorgar un pronóstico mejor (supervivencia media 51 Vs 38 meses, $p = 0.052$), estando esto relacionado con una mayor presencia de linfocitos CD20 en la biopsia pulmonar. Por tanto, pudieran emplearse como marcadores analíticos e histológicos pronóstico en el futuro. Respecto al tratamiento, actualmente no disponemos de evidencia en esta nueva entidad y todo lo que se aplica se hace, prácticamente, por inferencia de lo descrito en fibrosis pulmonar idiopática (con la que comparte el patrón histológico). En base a ello, actualmente no se recomienda tratamiento de la afectación pulmonar por ser los resultados con éste desfavorables¹⁴.

Concluimos que la CFPE es una entidad descrita en los últimos años en la que el tabaquismo juega un papel protagonista y que se caracteriza por una clínica, radiología y afección funcional específica. Es importante la sospecha clínica ya que en estadios precoces puede pasar desapercibida dado que la espirometría y la radiología simple pueden ser normales. Es preciso un estudio de difusión y TCAR para llegar al diagnóstico. Esta entidad puede asociarse a enfermedades sistémicas autoinmunitarias, habiéndose descrito una especial asociación con las vasculitis ANCA con especificidad MPO, tal y como sucede en ambos casos presentados. Queda por definir si realmente es una única entidad, si se trata de la asociación de 2 patologías producidas por el tabaco o si bien, en algunos casos, es la expresión a nivel pulmonar de otra patología sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:586-93
2. Auerbach O, Gfinkel L, Hammong E. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest* 1974;65:29-35.
3. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawadami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010; 15:265-71.
4. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28:1383-96.
5. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests. *J Radiol.* 2009;90:43-51.
6. Jankovich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008;75:411-7.
7. Fuster V, Sanz J. Hipertensión pulmonar: nuevos conocimientos a través de tecnología de imagen. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(Suppl 3):2-9.
8. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier JF. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med.* 2007;36:936-44.
9. SFTPC Mutations in Patients with Familial Pulmonary Fibrosis: Combined with Emphysema? Vincent Cottin, M.D., Ph.D. Jean-François Cordier, M.D. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* April 15, 2011 vol. 183 no. 8 1113
10. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanari C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol.* 2010;41:316-25.
11. Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Mariotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary mphysema. *Respir Med.* 2008; 102:1753-61
12. Cottin V et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema síndrome in connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism.* 2011; vol 63 (issue 1): 295-304.
13. Argyris Tzouveleakis et al. Increased Incidence of Autoimmune Markers in Patients With Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *BMC Pulm Med.* 2013;13.
14. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968-1977

3.3. HEMOPTISIS Y FIEBRE EN PACIENTE CON PSORIASIS

José Luis Rosales Alexander ¹
César Magro Checa ¹
Brunella Adriana León Quesada ²
Enrique Raya Álvarez ²

¹ *Servicio de Reumatología. Hospital San Cecilio, Granada.*

² *Servicio de Reumatología. Hospiten Rambla, Tenerife.*

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años de edad, fumador de 1 paquete/día desde hace 10 años y enolismo crónico, con antecedentes de fractura de fémur y calcáneo izquierdo traumáticos, y psoriasis diagnosticado por su médico de cabecera. Inició cuadro clínico caracterizado por tos seca no exigente, dolor costal izquierdo de leve intensidad y sensación de alza térmica de 5 días de evolución. Acudió a su centro de salud donde tras valoración clínica le pautaron azitromicina 500 mg/día por 3 días y paracetamol 1 gr/8 horas. Tras terminar tratamiento persistía la tos con rasgos hemáticos de escasa cuantía, e inició cuadro de disnea de moderados esfuerzos, dolor pleurítico izquierdo de moderada intensidad y fiebre de hasta 38,5 °C. Acudió a urgencias de nuestro hospital donde se objetivó episodio de hemoptisis franca aunque de escasa cuantía. En la exploración física efectuada en urgencias destacaba: SatO₂ 95% (FiO₂ 21%) TA 130/80 mmHg FC 92 lpm FR 18 rpm T° 37,6° C. Despierto, orientado en 3 esferas, pálido, eupneico en reposo sin aporte suplementario de O₂. Cabeza y cuello: sin adenopatías palpables. Neurológico: normal, ACR: RC rítmicos sin soplos, MV disminuido en bases a predominio izquierdo, ligero aumento de vibraciones vocales en base izquierda, crepitantes húmedos en campo medio e inferior de hemitórax izquierdo. Abdomen: anodino. Piel y mucosas: lesiones eritematosas residuales con cicatriz central, en algunos casos con base excavada de bordes sobre elevados en codos y dorso de manos (Figura 1). Tras valoración clínica y realizar pruebas de imagen/laboratorio fue diagnosticado de neumonía adquirida en la comunidad y se ingresó a cargo de M. Interna. Se inició oxigenoterapia 2 litros/minuto en gafas nasales, reposo relativo y se solicitaron muestras para microbiología previo al inicio de tratamiento antibiótico. Tras ello, inició de forma inmediata tratamiento con levofloxacino 500 mg/día i.v, codeína 1 comp/6 horas y paracetamol 1 gr/día i.v. Tras 1 semana con el tratamiento pautado, la hemoptisis había remitido; sin embargo, continuaba con febrícula de hasta 37,8 °C y dolor costal izquierdo. Así mismo, presentó exacerbación de lesiones cutáneas previamente diagnosticadas de psoriasis y empezó con cuadro de artritis en codos, muñecas y rodillas, para lo cual recibió tratamiento con dexketoprofeno 50 mg/8 horas i.v presentando cierta mejoría sintomática de la artritis. Por otra parte, teniendo en cuenta la evolución clínica/analítica/radiológica del paciente se realizó un TACAR en la cual se evidenció condensación basal izquierda e infiltrados parcheados dispersos en ambos pulmones. Se cambió antibioterapia a imipenem más ciprofloxacino i.v. Tras 2 días con los nuevos antibióticos persiste febrícula



Figura 1. Lesiones cutáneas evidenciadas durante ingreso:

A) Lesiones maculares eritematosas en codo derecho, con lesión ulcerada en región central de bordes planos sobre cara lateral de codo derecho.

B) Lesiones maculares eritematosas planas en codo izquierdo, región ulcerada de fondo necrótico con algunos restos de fibrina en cara antero lateral.

C) Lesión circular de fondo ulcerado de base limpia sin restos de fibrina de borde planos ligeramente eritematosos en cara interna de muslo derecho.

D) Lesión eritematosa de fondo granular con restos de fibrina de bordes ligeramente sobre elevados en cara antero lateral de antebrazo derecho, lesión necrótica sobre elevado debajo de la anterior.

y empeoramiento de parámetros inflamatorios, motivo por el cual se solicitó valoración por Neumología. Por otra parte, ante la persistencia de la artritis se solicitó valoración por Reumatología por sospecha de artritis psoriásica. Tras valoración clínica se confirmó artritis en articulaciones previamente mencionadas; sin embargo, las lesiones cutáneas no impresionaban de psoriasis. Tras valoración conjunta del paciente, llamaba la atención el episodio de hemoptisis con disnea asociado con una progresiva anemia, artritis y lesiones cutáneas. Teniendo en cuenta la evolución tórpida a pesar de antibioterapia se sospechó una posible hemorragia alveolar difusa en el contexto de una conectivopatía o una vasculitis sistémica, que pudiera justificar los otros signos/síntomas extra pulmonares. Por tanto, se completó la desfocalización del paciente y se amplió estudio con perfil de autoinmunidad. Se realizó lavado bronco-alveolar evidenciando más de un 20% de macrófagos cargados con hemosiderina. Hasta dicho momento se habían realizado de forma razonable, diversas pruebas que descartaban patología infecciosa (ver microbiología y otras pruebas complementarias) por lo cual se decidió iniciar con bolos de metilprednisolona de 1 gr/día durante 3 días y posteriormente prednisona a razón de 1 mg/kg/día. Tras ello, el paciente presentó notable mejoría clínica (ausencia de febrícula, ni de disnea ni dolor pleurítico, remisión de artritis, mejoría de lesiones cutáneas), radiológica (Figuras 2, 3 y 4) y analítica con estabilización de cifras de hemoglobina, persistencia preservación renal y normalización de reactantes de fase aguda (Tabla 1). Así mismo, la autoinmunidad y resto de analíticas solicitadas fueron confirmando la presencia de una vasculitis ANCA asociada (Anexo 1). Tras discutir caso con el paciente, éste no deseaba la administración de otro inmunosupresor i.v, por lo cual se optó por asociar azatioprina a razón de 2 mg/kg/día. Tras 2 semanas de iniciado el tratamiento con corticoides sistémicos e inmunosupresor, el paciente se encontraba clínicamente asintomático, con normalización de parámetros inflamatorios por lo cual fué dado de alta.

Diagnóstico: hemorragia alveolar difusa en el contexto de Vasculitis ANCA asociada tipo Poliangitis Microscópica.

Figura 2. Estudios radiológicos:
 A) Radiografía de tórax (al ingreso), muestra condensación basal derecha con refuerzo hilar bilateral de predominio derecho.
 B) Radiografía de tórax control (a la semana del ingreso) que muestra infiltrados alveolares parcheados bilaterales a predominio de hemitórax derecho.

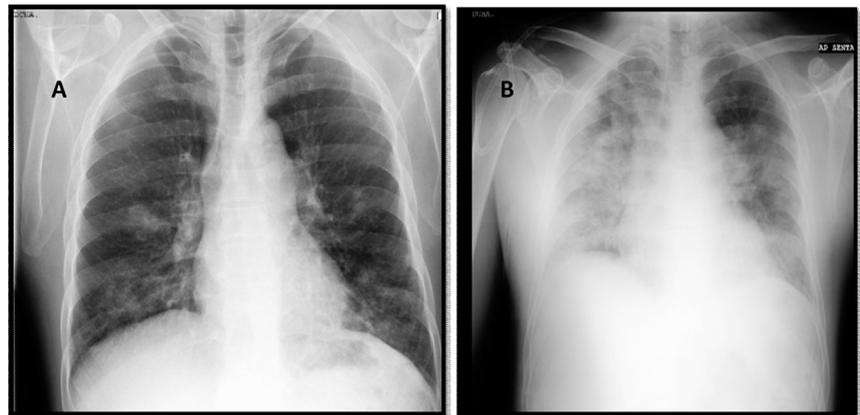


Figura 3. TACAR pulmonar:
 TACAR tórax: infiltrado en vidrio deslustrado en ambos campos pulmonares sugerentes de hemorragia alveolar difusa.

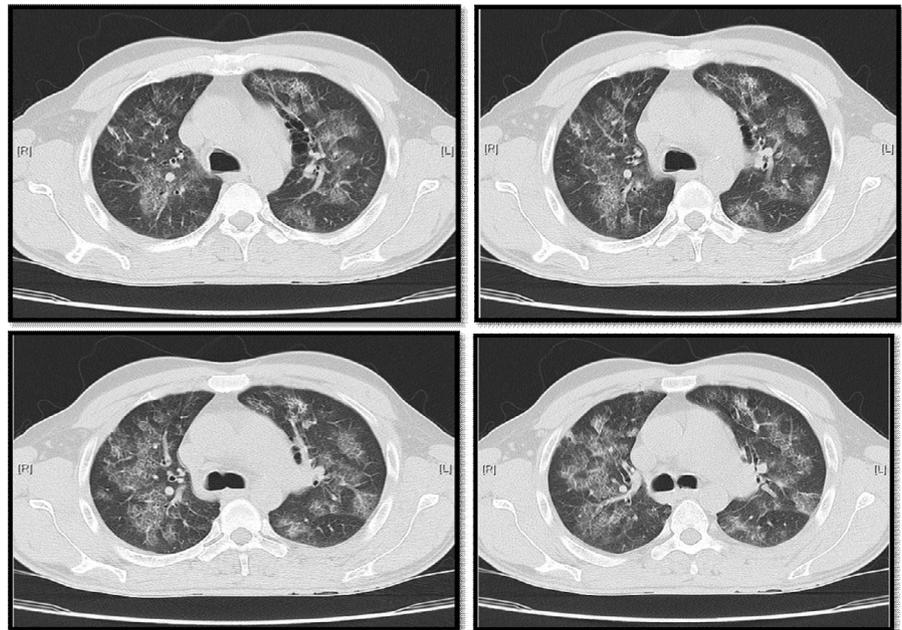
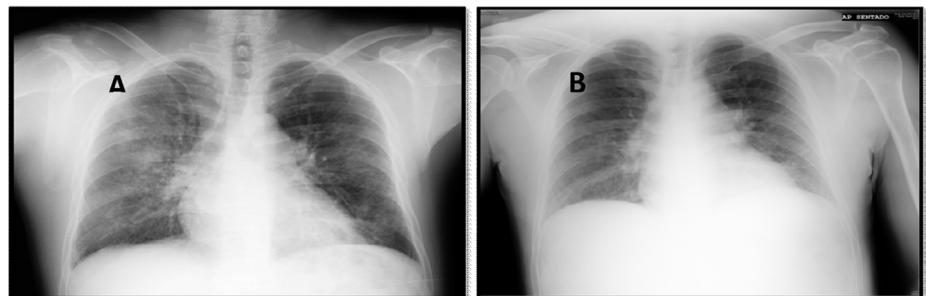


Figura 4. Controles radiológicos:
 A) Control radiográfico de tórax realizado a los 2 días de iniciado bolos de Metilprednisolona IV. Nótese la desaparición de infiltrados alveolares parcheados evidenciados en radiografía previa (Figura 2B).
 B) Control radiográfico de tórax realizado previo al alta del paciente.



3. VASCULITIS SISTÉMICAS

Tabla 1. Control evolutivo de parámetros analíticos de hemograma y reactivos de fase aguda.

	Ingreso	7 días	10 días	alta
Leucos	12370	13300	13600	7240
Neutrof	9780	10420	10120	5280
Hb	11,3	10	9,5	10
Cr	0,5	0,6	0,6	0,6
VSG	64	119	122	12
PCR	27,9	38	42	0,6

ANEXO 1

Pruebas complementarias:

- Al ingreso: Hemograma: leucocitos 12370/mm³, neutrófilos 9780 mm³, linfocitos 1470 mm³, hemoglobina 11,3g/dl, Hematocrito 33,4%, VCM 78u, HCM 26ug, plaquetas 332000/mm³. Bioquímica: glucosa 149 mg/dl, urea 28 mg/dl, creatinina 0,5mg/dl, FG >60 ml/min/1.73m, GOT, GPT, GGT, LDH, FA y CK normales. Sodio, potasio, cloro y calcio normales. Coagulación básica: normal. Sedimento urinario: normal. VSG 64 mm/1°H, PCR 27,9mg/dl (VN <1). Gasometría arterial basal (GAB): 72/37/7,46/95/26/2,7.
- A la semana tras ingreso: Hemograma: leucocitos 13300/mm³, neutrófilos 10420/mm³, linfocitos 2100/mm³, hemoglobina 10 g/dl, Hematocrito 29,6%, VCM 76u, HCM 25ug, plaquetas 492000/mm³. Bioquímica: glucosa 98 mg/dl, urea 26 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, GOT, GPT, GGT, LDH, FA y CK normales. Sodio, potasio, cloro y calcio normales. Coagulación básica: normal. VSG 119mm/1°H, PCR 38 mg/dl (VN <1). Sedimento urinario: normal. GAB: 66/45/7,44/93/24/2,8.
- A los 10 días tras ingreso: Hemograma: leucocitos 13600/mm³, neutrófilos 10120/mm³, linfocitos 2114/mm³, hemoglobina 9,5 g/dl, Hematocrito 26,8%, plaquetas 592000/mm³. Bioquímica: urea 24 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, GOT, GPT, GGT, LDH, FA y CK: normales. Coagulación básica: normal. VSG 122 mm/1°H, PCR 42 mg/dl.
- Previa al alta: Hemograma: leucocitos 7240/mm³, neutrófilos 5280/mm³, linfocitos 2170/mm³, hemoglobina 10 g/dl, Hematocrito 30,2%, plaquetas 412000/mm³. Bioquímica: Urea 32 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, GOT, GPT, GGT, LDH, FA y CK: normales. Sedimento urinario: normal. VSG 12 mm/1°H, PCR 0,6 mg/dl.
- Pruebas de autoinmunidad: factor reumatoide: negativo, anti péptido citrulinado: negativo, proteinograma electroforético: normal. ANA 1/160 patrón homogéneo, anticuerpos anti Ro-SSa, La-SSb, ACA, SCL-70, Sm, aDNA y RNP: negativos. C3: 84 mg/dl (85-180 mg/dl), C4: 16 mg/dl (14-44 mg/dl). Inmunoglobulinas G, A y M: normales. Crioglobulinas: negativo. Anticuerpos anti fosfolípido (AL, ACL, aB2GPI) negativos. Anticuerpos anti MBG (-), ANCA-P (IFI) 1/1240, especificidad MPO.
- Microbiología: Baciloscopías (x3): negativas, cultivo de esputo: flora habitual. Mantoux “0”mm. Hemocultivos (x2): negativos, cultivo de exudado de lesiones cutáneas (x3): negativos. Urocultivo: negativo. Serología VHB, VHC, CMV, VEB, PVB19 y VIH: negativos. VDRL: negativo, ASLO: normal.
- Otras pruebas complementarias: ECG: ritmo sinusal a 82 lpm, sin signos de isquemia ni alteraciones de la repolarización. Ecocardiograma transtorácico: normal. Lavado bronco-alveolar con macrófagos cargados de hemosiderina. Cultivo de LBA: negativo. Citología: negativo para células malignas. Prueba de función respiratoria y difusión: no fueron posibles de realizar por motivos ajenos al servicio.

DISCUSIÓN

Las hemorragias alveolares difusas (HAD) suelen tener un inicio agudo (generalmente en menos de 7 días), caracterizado principalmente por tos, fiebre, disnea, hemoptisis y en algunos casos asociado a un síndrome de distrés respiratorio agudo severo precisando en ocasiones de ventilación mecánica. Sin embargo, hasta en un 33% de los casos la hemoptisis puede estar ausente. El diagnóstico de HAD se considera en un paciente que desarrolla disnea progresiva con opacidades alveolares en el estudio radiográfico que no se pueda explicar por otras razones, además de la hemoptisis (no siempre frecuente) y un descenso en los niveles de hemoglobina en pocos días sin datos de hemólisis ni de signos de sangrado. Para confirmar el diagnóstico se recomienda el lavado bronco-alveolar que evidenciaría el líquido del lavado progresivamente hemático o en su defecto cuando se evidencien macrófagos cargados de hemosiderina. En nuestro caso, el paciente inició con muchos de los síntomas mencionados anteriormente. Se descartó razonablemente un proceso infeccioso de base y tras plantear la sospecha diagnóstica de una HAD se procedió a realizar el diagnóstico diferencial entre las patologías que pudieran justificarla (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las Hemorragias alveolares difusas.

Differential Diagnosis of Diffuse Alveolar Hemorrhage	
Immune Mediated	Non-Immune Mediated
ANCA-Associated Vasculitis	Cardiac Disease
Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)	Left ventricular dysfunction
Microscopic Polyangiitis (MPA)	Valvular disease
Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)	Infection
Isolated Pulmonary Capillaritis	
Medications	
Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Syndrome	Acute Respiratory Distress Syndrome
Connective Tissue Disease	
Systemic Lupus Erythematosus	Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis
Rheumatoid Arthritis	
Inflammatory Myopathies	Coagulopathy
Antiphospholipid antibody syndrome	Radiation Exposure
Henoch-Schönlein purpura/IgA Vasculitis	Occupational Exposure
Cryoglobulinemic Vasculitis	Crack Cocaine Inhalation
Behçet's Disease	Bone Marrow Transplant ¹
Lung Transplant Rejection	
Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis)	
Drug-Induced Vasculitis	
Bone Marrow Transplant ¹	

¹ In autopsy series of patients with bone marrow transplant with diffuse alveolar hemorrhage, there were complications of diffuse alveolar damage, rather than capillaritis, suggesting a non-immune mediated mechanism of diffuse alveolar hemorrhage.

Tabla extraída de: Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012; 32(4): 587-600.

3. VASCULITIS SISTÉMICAS

De entre las posibles causas de HAD tenemos las conectivopatías, las vasculitis sistémicas, ciertos medicamentos, infecciones bacterianas y/o virales que causan SDRA, entre otras. Tras considerar la forma de presentación y el resto de manifestaciones clínicas (afectación pulmonar, articular, cutánea, síntomas generales), analíticas (anemia, elevación RFA, autoinmunidad), se planteó la sospecha de una vasculitis ANCA asociada. Para lo cual se planteó tratamiento con corticoides a dosis altas además de asociar un inmunosupresor, presentando así una resolución completa de sintomatología del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32(3):310-21
2. West S, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med.* 2013; 52(1):5-13
3. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(1 Suppl 70):S77-82
4. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010; 137(5):1164-71
5. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012; 32(4):587-600
6. Irvine AD, Bruce IN, Walsh M, Burrows D, Handley J. Dermatological presentation of disease associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a report of two contrasting cases and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 1996; 134(5):924-8
7. Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L, Francès C; French Vasculitis Study Group. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol.* 2008; 159(3):615-20
8. Kawakami T, Soma Y, Saito C et al. Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: two case reports and a minireview. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:144-7
9. Seishima M, Oyama Z, Oda M. Skin eruptions associated with microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol.* 2004; 14:255-8

3.4. ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO ASOCIADA A NEUTROPENIA

Juan Carlos Anglada Pintado
Salvador López Cárdenas
Raúl Menor Almagro
Josefa Jiménez Arjona

Servicio Medicina Interna. Hospital SAS de Jerez, Cádiz.

CASO CLÍNICO

Hombre de 51 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, ex-fumador desde 3 años antes (20 cigarrillos/día desde la adolescencia), no bebedor, diabetes mellitus tipo 2 conocida desde 2003, inicialmente tratado con metformina sin control adecuado hasta 2007 que se procede a insulinización. En ese año ingresó en Cardiología por angor de esfuerzo y tras coronariografía se objetivó enfermedad severa de 3 vasos siendo sometido a triple by-pass aorto-coronario. Dislipemia diagnosticada en el ingreso en Cardiología, fistula perianal conocida desde 2009 a raíz de sobreinfección de la misma. En noviembre de 2009 se objetiva en analítica rutinaria leucopenia que se confirmó en posteriores controles por lo que se remitió a consultas externas de hematología en 2010 para valoración. Poco antes de ser valorado sufrió sepsis grave secundaria a fistula perianal abscesificada con neutropenia severa (400 neutrofilos/ μ l) ingresando en UCI y posterior traslado a planta tras estabilización. Se efectuó estudio de médula ósea mediante aspirado que mostró stop madurativo medular secundario a sepsis. También se realizó colonoscopia que no mostró alteraciones relevantes. Una vez fue alta prosiguió estudio en nuestras consultas externas donde se comprobó la persistencia de la neutropenia grave asociando trombopenia y anemia moderada. Se volvió a repetir punción aspiración de médula ósea donde se apreciaba hiperplasia global con rasgos dishematopoyéticos, moderada eosinofilia y aumento de hierro en sistema mononuclear fagocítico. Se pautó tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos con escasa respuesta.

Entre las diferentes determinaciones analíticas practicadas destacar neutropenia persistente que osciló entre 200 y 800 neutrofilos/ μ l, linfocitos 300/uL; Hb 9,4 gr/dl con VCM HCM normales; plaquetas 101.000/ μ l. VSG 35 mm/h. Coagulación normal. Metabolismo del hierro: hierro sérico 13 mcgr/dl, IS 9%, CFH 152 mcgr/dl, ferritina 550 ngr/ml. Haptoglobina 224 mgr/dl. Función renal, hepática y tiroidea dentro de la normalidad. Hemoglobina glicosilada 6,2%. Colesterol LDL 158 mgr/dl, HDL 26 mgr/dl, triglicéridos 114 mgr/dl. ANA, anti-DNA y ENAs negativos. ANCA (IFI) positivo con patrón C-ANCA, con especificidad mediante ELISA PR3 a título >200 U/ml. Ac específicos frente a los neutrófilos negativos. C3 y C4 dentro de la normalidad. Serología VEB, CMV, parvovirus B19, hepatitis B y C, VIH resultaron negativas. En orina mostraba microhematuria persistente en diferentes muestras. Una TAC de cráneo, tórax y abdomen con contraste intravenoso mostró engrosamiento mucoso con ocupación parcial de senos etmoi-

dales y maxilares así como externo al cornete inferior izquierdo con afectación ósea. No existían lesiones en pulmón y en abdomen se apreciaba ligera esplenomegalia. Se efectuó biopsia de senos paranasales sin hallazgos relevantes.

En 2011 el paciente volvió a ingresar por dolor intenso perianal, afectación de su estado general, fiebre de 39°C y acentuación de la neutropenia persistente que llegó a ser de 200 neutrófilos/uL. Valorado por cirugía se apreciaba a la exploración pequeña colección y datos de sobreinfección en la fistula perianal. En cultivo creció *Enterococcus faecium* sensible a antibioterapia instaurada. En analítica nuevamente trombopenia y anemia normocítica normocrómica moderada con reactantes de fase aguda elevados. Se pautó antibioterapia parenteral y factor estimulante de colonias de granulocitos con persistencia de la fiebre y neutropenia. El sedimento urinario mostraba la ya conocida microhematuria añadiéndose proteinuria ligera, cilindros hialinos y células epiteliales. Se efectuó biopsia renal obteniéndose un total de 20 glomérulos sin alteraciones patológicas. Ante el agravamiento clínico con persistencia de la neutropenia se decidió iniciar tratamiento con bolus de metil-prednisolona de 1 gramo diario durante 3 días. Con ello se comprueba recuperación de la neutropenia con ascenso de la cifra de neutrófilos a 3.200/ μ l, también normaliza la cifra de plaquetas y desaparece la fiebre con recuperación progresiva de su estado general. Se procedió a intervención quirúrgica con fistulectomía. A su alta se mantuvo tratamiento con prednisona 60 mgr/día en pauta descendente más metotrexate. A los dos años de seguimiento en nuestras consultas externas el paciente se encontraba asintomático con hemograma normal (neutrófilos > 3.000/ μ l), sedimento de orina normal sin microhematuria y elevación persistente de c-ANCA con especificidad PR3 por ELISA. En ese momento suspende metotrexate y en la actualidad prosigue asintomático y con normalidad de la analítica salvo la elevación mantenida de c-ANCA (PR3) superior a 200/ml.

DISCUSIÓN

La neutropenia autoinmune se define como un recuento absoluto de neutrófilos circulantes menor de 1500/ μ L, mediada por un proceso inmune. La neutropenia autoinmune primaria ocurre en ausencia de cualquier otra patología detectable. La neutropenia autoinmune secundaria se produce en casos de enfermedad maligna subyacente, infección, exposición tóxica, o enfermedad autoinmune¹. Se identifican tres escenarios principalmente: a) casos relacionados con exposición a drogas (propiltiouracilo, metimazol, hidralazina, minociclina, cocaína, levamisol)²; b) casos que acontecen en el contexto de enfermedad autoinmune (síndrome de Felty³, hepatitis autoinmune⁴, síndrome de Sjögren⁵, colangitis esclerosante primaria⁶, colitis ulcerosa⁷ y vasculitis⁸), y c) casos de neutropenia sin enfermedad autoinmune subyacente⁹. En la literatura médica la asociación entre neutropenia y ANCA se limita a casos aislados o pequeñas series. Y más concretamente la detección de ANCA asociado a neutropenia sin una enfermedad subyacente identificable se limita a nueve casos^{9,10}. Nuestro paciente sería el décimo caso descrito. En la tabla adjunta se describen las características más relevantes de estos diez pacientes (Tabla 1). Los patrones de inmunofluorescencia ANCA suelen ser predominantemente citoplasmáticos (70%) como resultó en nuestro paciente. Y el antígeno no se identificó en la prueba ELISA en la mayoría de los pacientes, aunque PR3 se detectó en dos pacientes incluyendo el nuestro⁸. Se detectaron anticuerpos de membrana de los neutrófilos en 3 de 8 casos. Muchos de estos pacientes tenían hallazgos adicionales que sugerían un posible mecanismo autoinmune subyacente como anemia hemolítica, trombocitopenia y otros autoanticuerpos circulantes. Los tratamientos utilizados han sido muy variables como Ig intravenosas, esteroides, factor estimulante de colonias de granulocitos, esplenectomía, metotrexate, ciclofosfamida y ciclosporina A, en nuestro paciente se empleó

Tabla 2.

Paciente	Sexo	Edad	Neutropenia	IFI	ELISA	AAN	Tratamiento
1	H	16	<100	c-ANCA	NR	+	Igs iv, esteroides, G-CSF
2	M	46	1200	c-ANCA	PR3	-	No tratamiento
3	M	56	<100	p-ANCA	MPO, HNE	-	G-CSF
4	H	60	<100	a-ANCA	NR	+	Esplenectomía, G-CSF, metotrexate, esteroides
5	M	37	1200	c-ANCA	NR	+	No tratamiento
6	H	44	1150	c-ANCA	NR	-	No tratamiento
7	M	67	<100	p-ANCA	Lactoferrina	-	Igs iv, esteroides, G-CSF, ciclofosfamida
8	H	38	<500	c-ANCA	60-kDa prot	NR	G-CSF
9	M	53	<500	c-ANCA	60-kDa prot.	NR	G-CSF, ciclosporina A
10	H	51	<500	c-ANCA	PR3	-	G-CSF, esteroides, metotrexate

H, hombre; M, mujer; c-ANCA, citoplasmático; p-ANCA, perinuclear; a-ANCA, atípico; PR3, proteinasa 3; NR, no realizado; MPO, mieloperoxidasa; HNE, elastasa humana de neutrofilos; AAN, anticuerpos antineutrófilos; Igs iv, inmunoglobulinas intravenosas; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

* Coppo 2004: pacientes 1 a 7; Rodrigues 2009: pacientes 8 y 9; Anglada 2014: paciente 10

esteroides y metotrexate con resultado satisfactorio. El tratamiento de un paciente con neutropenia severa con medicamentos que pueden provocar tanto la neutropenia como aumentar el riesgo de infecciones es un reto clínico, pero ello apoya la etiología autoinmune como causante de la neutropenia. Hay que considerar esta asociación con los ANCA ante pacientes con neutropenia inexplicada persistente, pese a ello es necesario investigar la interacción entre neutrófilos y los ANCA con objeto de proporcionar mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):208-14.
2. Batt V, Saleem A. Review: drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34(2):131-7.
3. Juby A, Johnston C, Davis P, Russell AS. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the sera of patients with Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1992 Mar;31(3):185-8.
4. Wehbe AM, Johannsson B, Raife TJ, Bleile M, Bell A, Curtis BR, et al. Severe autoimmune neutropenia associated with acute autoimmune hepatitis. *Int J Hematol*. 2010 May;91(4):673-8.
5. Krishnan K, Ross CW, Bockenstedt PL, Adams PT. Successful treatment of autoimmune neutropenia with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (R-metHuG-CSF) *Clin Lab Haematol*. 1997 Jun;19(2):105-9.
6. Hanawa NTA, Fukami M, Miura R, Goto H, Tashiro H, et al. Autoimmune neutropenia due to antineutrophil antibodies in a patient with primary sclerosing cholangitis. *Clin J Gastroenterol*. 2010;3:149-54.
7. Jani AL, Hamilos D. Bloody diarrhea, fever, and pancytopenia in a patient with active ulcerative colitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Apr;90(4):383-8.
8. Grayson PC, Sloan JM, Niles JL, Monach PA, Merkel PA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, autoimmune neutropenia, and vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):424-33.
9. Coppo P, Chez D, Fuentes V, Bengoufa D, Oksenhendler E, Tribut B, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated neutropenia. *Eur J Intern Med* 2004;15(7):451-9.
10. Rodrigues CE, Velloso ER, Pereira RM, Bonfa E, Teixeira FK, Bueno C, et al. A novel 60KDa reactivity in cyclic neutropenia: High titer cytoplasmic ANCA immunostaining pattern and negative anti-proteinase-3 antibody. *Joint Bone Spine* 2010 Nov 18.

3.5. VASCULITIS ASOCIADA A ANCA CON ESPECIFICIDAD FRENTE MPO CON AFECTACIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL GRAVE

E. Rodríguez Gómez ¹
F. Fernández Mora ¹
S. Pérez Gutiérrez ²
C. Suárez Rodríguez ¹

¹ Servicio de Nefrología y ² Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (v-ANCA) son un grupo de vasculitis sistémicas caracterizadas por afectación pauci-inmune de vasos de pequeño calibre. Incluyen la granulomatosis con poliangeitis (GPA), la poliangeitis microscópica (PAM), la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (CSS) y la vasculitis limitada al riñón. Los pacientes de forma típica suelen presentar, como pródromos, un cuadro constitucional con fiebre, artralgias migratorias, anorexia y pérdida de peso. Las áreas afectadas de forma más habitual son la ORL, pulmonar, renal, ocular, cutánea y musculoesquelética. A nivel renal, todas ellas tienen hallazgos similares en la biopsia (glomerulonefritis necrotizante segmentaria a menudo con semilunas y por lo general con poca/ninguna expresividad en la inmunofluorescencia). La afectación del tracto gastrointestinal no es una forma frecuente de afectación en estas vasculitis.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años sin antecedentes personales de interés que ingresó en nuestro servicio en diciembre de 2010 por fracaso renal agudo. Desde 2 meses antes refería cefaleas e hipertensión arterial como única clínica. Asintomático a su ingreso presentaba una TA 160/100 mmHg, siendo normal el resto de la exploración física. En el estudio inicial destacaba Hb 9.7 g/dl, Hcto 28%, Leucocitos 5800/mm³ con 10% eosinófilos, plaquetas 229000/mm³. Glucosa 91 mg/dl, Colesterol total 265 mg/dl (HDL-c 26 mg/dl, LDL-c 188 mg/dl), Ac úrico 8.6 mg/dl, Proteínas totales 6.3 g/dl, albúmina 3.3 g/dl, Bilirrubina total 0.2 mg/dl, GPT 9 U/L, GOT 12 U/L, GGT 18 U/L, FA 48 U/L, TG 255 mg/dl, LDH 174 U/L, Urea 213 mg/dl, Cr 7.5 mg/dl, Ccr 11 ml/min, Na 139 mEq/L, K 5.7 mEq/L, Ca 9 mg/dl, P 7.6 mg/dl, perfil tiroideo y cortisol normales, FR 7 U/L, PCR 0.5 mg/dl, IgA 471 mg/dl, IgG 893 mg/dl, IgM 64 mg/dl, C3 143 mg/dl, C4 29 mg/dl, ANA (IFI) 1/40, Ac anticardiolipinas IgG e IgM <12 U GPL/ml, ANCA-c <1/20 y anti-PR3 1U/ml, ANCA-p 1/80 anti-MPO 46 u/ml. Serología VHB, VHC y VIH negativas. Orina: proteinuria 6 g/24 horas con hematuria. Urocultivo negativo. Estudio de anemia: trastorno crónico. ECG: ritmo sinusal sin alteraciones agudas de la repolarización. Fondo de ojo normal. Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal con ecogenicidad elevada. Engrosamiento de paredes de un asa de intestino delgado (yeyuno distal-ileon proximal) con con-

servación del patrón de asas, edema de mesenterio adyacente y mínima ascitis regional. No extravasación de contraste. No signos de estenosis de arterial renal. Ante estos datos se inició tratamiento con bolus de metilprednisolona seguidos de prednisona y ciclofosfamida (CF) oral. Además de forma simultánea comenzó con hemodiálisis y plasmaféresis a días alternos. Tres días después, se realizó una biopsia renal mostrando nueve glomérulos, seis con proliferación extracapilar epitelial (semilunas epiteliales), un glomérulo con semiluna fibrosa y otros dos esclerosados; el intersticio presentaba leve infiltrado linfocitario inespecífico. Vasos y túbulos normales. No depósitos en la inmunofluorescencia (Figuras 1 y 2).

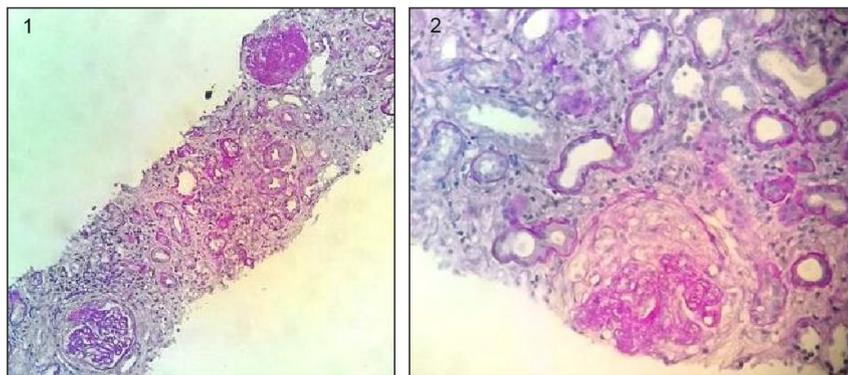
Diez días después de iniciar el tratamiento inmunosupresor el paciente presentó una rectorragia severa con inestabilidad hemodinámica que obligó a su ingreso en UCI. Se realizó angio-TAC urgente que no mostraba extravasación de contraste sugerente de sangrado activo; se apreciaba leve engrosamiento e hiper captación de las paredes de un segmento ileal proximal en relación con la vasculitis sin afectación de otros segmentos (Figura 3). Los vasos mesentéricos estaban permeables.

La severidad del sangrado obligó a intervención quirúrgica urgente reseccándose 1 m de íleon, ciego y parte del colon ascendente dejando ileostomía. Dos días más tarde, el paciente volvió a presentar rectorragia continua severa con anemia intensa (Hb 5.5 g/dl) e inestabilidad que requirió de nuevas transfusiones múltiples de sangre y plasma. Se realizó nuevo angio-TAC urgente donde se apreció hiperdensidad de la pared de colon derecho residual y hasta ángulo hepático, que se extendía hacia la luz en relación con sangrado endoluminal. Hemoperitoneo en cuantía moderada sin signos sugestivos de dehiscencia de sutura (fuga anastomótica). El paciente fue reintervenido completándose hemicolectomía derecha con ileostomía. La AP de la pieza quirúrgica del segmento ileocecal mostró múltiples erosiones de la mucosa de intestino delgado y de submucosa subyacente, presencia de vasos de pequeño calibre con necrosis fibrinoide de la pared, algunos de ellos trombados y acompañado de infiltrado linfomonocitario compatible con vasculitis (Figura 4).

La AP del segmento colónico correspondiente a la segunda intervención mostró focos de hemorragia que afectaban a mucosa-submucosa y una intensa congestión vascular y edema submucoso. En esta situación y tras 4 semanas de tratamiento clásico (EULAR), consideramos que el paciente presentaba vasculitis ANCA positiva refractaria añadiéndose Rituximab al tratamiento (375 mg/m²/semanal durante cuatro semanas). El paciente experimentó evolución favorable con mejoría clínica y de la función renal, sin evidencia de sangrado intestinal por lo que fue dado de alta para seguimiento en nuestras consultas. Al alta: Cr 2.3 mg/dl, urea 250 mg/dL, Hb 10.9 g/dl, Hcto 32.2%. En febrero de 2011, 6 semanas después del alta, ingresó por leucopenia secundaria a CF presentando un mínimo de 800 leucocitos/mm³ (283 neutrofilos/mm³), respondiendo bien a la suspensión de la misma. En ese momento se decide no añadir inmunosupresión por presentar niveles indetectables de CD 20. Además presentaba hipomagnesemia e hipocalcemia probablemente 2^a a malabsorción intestinal que se corrigió con aportes orales. En abril de 2011 se inició tratamiento con azatioprina (AZT) ingresando un mes después por Sd febril junto con aftas en mucosa bucal y glánde. En la analítica presentaba Cr 3.4 mg/dl, MDRD 11.5 ml/min, K 4.7 mEq/L, Na 130 mEq/L, Mg 1.17 mEq/L, Ca iónico 1.11 mg/dl, PCT 0.89, Hb 10.9 mg/dl, Hcto 33.7%, leucocitos 6000/mm³, plaquetas 247000/mm³, ANCA y anti MPO negativos. Rx de tórax con infiltrado bilateral extenso. Se realizó fibrobroncoscopia que fue macroscópicamente normal, con broncoaspirado positivo para *Pneumocystis jiroveci*. Ecocardiograma-Doppler sin datos de endocarditis, con hipertensión pulmonar moderada. Se suspendió AZT y se inició TMP-SX con mejoría clínica del cuadro inmediata. En seguimiento en consultas de Nefrología, ante el deterioro progresivo de función renal se incluyó en programa de hemodiálisis en octubre de 2011 a través de catéter tunelizado yugular derecho por disfunción de la FAV radiocefálica izquierda realizada 3 meses antes; en la Tabla 1 se recoge la evolución analítica de la función renal.

Desde entonces no ha presentado clínica vasculítica extrarrenal y se encuentra actualmente en lista de espera para trasplante renal. En la Tabla 2 se recoge los niveles de ANCA durante su evolución.

3.5. VASCULITIS ASOCIADA A ANCA CON ESPECIFICIDAD FRENTE MPO CON AFECTACIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL GRAVE



Figuras 1 y 2: Microscopía óptica con tinción PAS amilasa de biopsia renal donde se aprecian dos glomérulos con semilunas epiteliales y otro con esclerosis global.

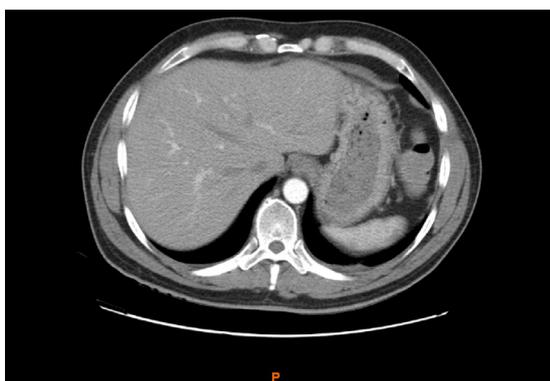


Figura 3: TAC abdominal con engrosamiento de asas de intestino delgado.

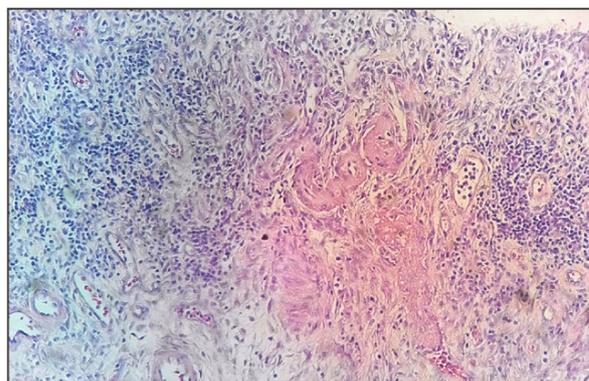


Figura 4: Microscopía óptica con tinción hematoxilina-eosina de vasculitis intestinal.

Tabla 1: Evolución de función renal hasta inclusión en Hemodiálisis.

	Urea (mg/dl)	Cr (mg/dl)	MDRD (ml/min/1.73)	Prto (gr/24 h)
12/10 (inicio ingreso 1°)	213	7.55	7.8	6
2/11 (alta ingreso 1°)	202	2.35	22	-
2/11 (inicio 2° ingreso)	294	3.1	16	-
3/11 (alta 2° ingreso)	220	2.5	21	-
4/11	281	3.1	16	5.2
5/11	263	3.4	15	4.5
7/11	173	6.68	9	6

Tabla 2: Niveles de ANCA y VSG durante la evolución.

	p-ANCA	MPO	VSG
Dic/2010	1/80	46	100
Abril/11	1/160	16	24
Mayo/11	1/40	2	102
Julio/11	<1/20	12	104
Julio/12	<1/20	----	----
Julio/13	<1/20	----	----

DISCUSIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es la forma típica de presentación de la poliangeitis microscópica asociada a ANCA¹. Aunque pueden afectarse tanto los vasos de mediano como pequeño calibre, son estos últimos los implicados con más frecuencia (capilares, vénulas y arteriolas). Las vasculitis que con mayor frecuencia afectan el tracto gastrointestinal son la poliarteritis nudosa (PAN), la púrpura de Schönlein Henoch, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Churg-Strauss, la vasculitis reumatoidea, la enfermedad Behcet, la vasculitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, la arteritis de Takayasu, la vasculitis yeyunal y la vasculitis inducida por drogas²⁻⁹. Sin embargo, en las v-ANCA la afectación gastrointestinal y cardiovascular es mucho menos frecuente¹⁰. Los signos y síntomas de la afectación gastrointestinal por vasculitis son secundarios a la isquemia mesentérica. La mayoría de los pacientes presentan dolor agudo o crónico. Las náuseas, vómitos, diarrea y hematoquecia o melena ocurren hasta en un tercio de los casos¹¹. En cuanto a las pruebas de imagen, la RMN/TAC son útiles en pacientes con sospecha de isquemia mesentérica secundaria a vasculitis porque permiten identificar alteraciones mucosas y submucosas pero no afectación vascular salvo en la PAN y arteritis de Takayasu. La angiografía puede ser útil en el diagnóstico de vasculitis de vaso pequeño y mediano¹². La colonoscopia tiene un riesgo elevado de perforación en el contexto de un intestino edematoso e isquémico por lo que debería utilizarse con gran precaución, pudiendo ser la endoscopia con video-capsula una buena opción. El compromiso gastrointestinal en las vasculitis se asocia con un aumento en la mortalidad. En el análisis multivariante de supervivencia sólo la peritonitis, perforación, isquemia o infarto gastrointestinal y la oclusión intestinal predicen de forma independiente un aumento de mortalidad con supervivencia a los seis meses y a los cinco años del 60% y 46% respectivamente. Ningún otro síntoma gastrointestinal se asoció de forma significativa con un mal pronóstico¹³. Nuestro paciente fue diagnosticado inicialmente de una vasculitis ANCA positivo (especificidad MPO) con afectación renal y tratado según pauta EULAR. Además se detectó mediante la ecografía inicial una afectación subclínica gastrointestinal, siendo una semana después de estar en tratamiento con la inmunosupresión, plasmaféresis y hemodialisis cuando el paciente comenzó con clínica intestinal en forma de rectorragias precedidas de dolor abdominal tipo cólico. Refractaria al tratamiento inicial instaurado precisó cirugía abdominal urgente así como la asociación de Rituximab al tto inmunosupresor inicial para el control de la actividad vasculítica. Por lo general, el tratamiento de la vasculitis intestinal se basa en el tto de la causa subyacente mediante inmunosupresores y el control de síntomas. El tratamiento quirúrgico se reserva a los pacientes con infarto mesentérico o perforación intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F et al: Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eight-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30
2. Ebert EC, Hagspiel KD, Nagar M, Schlesinger N. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa. *Clin Gastroenterol hepatol* 2008;6:960-6
3. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackelford GD. Henoch Schonlein syndrome in children gastrointestinal manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:1081-5
4. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1982;73:525-8
5. Babian M, Nasef S, Soloway G. Gastrointestinal infarction as a manifestation of rheumatoid vasculitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:119-20
6. Griffin JW, Jarrison HB, Tedesco FJ, Mills LR 4th. Behcet's disease with multiple sites of gastrointestinal involvement. *South Med J* 1982;75:1405-8
7. Zlatanic J, Fleisher M, Sasson M, Korelitz BI. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2410-3

3.5. VASCULITIS ASOCIADA A ANCA CON ESPECIFICIDAD FRENTE MPO CON AFECTACIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL GRAVE

8. Jafri FM, Mendelow H, Shaddock RK, Sekas G. Jejunal vasculitis with protein-losing enteropathy after bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1689-91
9. Khurshid Y, Kathula S, Hillman N. A case of bleeding jejunal ulcer due to vasculitis from hydroxyurea. *Am J Gastro* 2000; 95:2616-7
10. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1003-10
11. Ravanan R, Weale AR, Lear PA, Thornton MJ, Kamel D, Tomson CR. Hemoperitoneum in a patient with ANCA-associated polyangiitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:908
12. Schmidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:203-11
13. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;87(2):115-28

3.6. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIMIELOPEROXIDASA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UNA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

P. J. Labrador
S. Gallego
J. P. Marín
J. R. Gómez-Martino

Servicio de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años de edad que ingresa por disnea progresiva de una semana de evolución y tos sin expectoración. Entre sus antecedentes personales había sido fumador hasta hacía seis años y recibía tratamiento hipotensor con telmisartan, hidroclorotiazida y bisoprolol. Era portador de prótesis bilateral de cadera por necrosis avascular de ambas cabezas de fémur. Hace dos meses comienza con tos seca persistente, sin fiebre ni expectoración. En la última semana, presenta disnea progresiva hasta hacerse para mínimos esfuerzos. La tos cede con el decúbito, no presenta ortopnea, ni disnea paroxística nocturna, niega aparición de edema ni dolor torácico. Refería presentar artralgias migratorias que afectan a cintura escapular, hombros, codos y rodillas que cedían con toma de AINEs.

En la exploración física destacaba: afebril, con presión arterial 125/80 mmHg, saturación basal de oxígeno 95%, bien nutrido e hidratado, normocoloreado, sin ingurgitación yugular ni adenopatías cervicales. Auscultación cardiaca rítmica y sin soplos. Auscultación pulmonar con crepitantes finos bilaterales hasta campos superiores y disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin masas ni visceromegalias y ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades inferiores sin edema y pulsos periféricos palpables.

En el estudio realizado en el servicio de Urgencias presentaba hemoglobina 13,3 g/dL, leucocitos 9.100/mm³, plaquetas 262.000/mm³. Proteína C reactiva 50,2 mg/L. Gasometría arterial basal: pO₂ 67 mmHg; pCO₂ 33 mmHg; pH 7,43; Bicarbonato 21,9 mmol/L; Saturación de oxígeno 94%. Creatinina sérica 0,9mg/dL, urea 42 mg/dL, iones normales. Coagulación dentro de la normalidad. En la radiografía de tórax se objetivaba infiltrado intersticial bilateral. El TAC torácico mostró patrón de engrosamiento intersticial intralobllillar, con numerosas bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción con patrón de panalización compatible con neumonía intersticial usual (NIU) (Figura 1). En la broncoscopia se observó permeabilidad endobronquial e inflamación difusa de mucosa bronquial. El lavado broncoalveolar era hipocelular, con cociente CD4/CD8 normal, negativo para células malignas y ausencia de hemosiderófagos. A lo largo del ingreso se amplía el estudio analítico, donde destacaba una velocidad de sedimentación glomerular de 120 mm, ANCA positivos con anticuerpos anti-mieloperoxidasa a título > 128 U/mL. Hipergammaglobulinemia policlonal con IgG e IgA elevadas (2600 mg/dL y 726 mg/dL, respectivamente). Ante la sospecha de una

3. VASCULITIS SISTÉMICAS

vasculitis asociada a ANCA se realizó en dos ocasiones recogida de orina de 24 horas con albuminuria negativa en los dos casos y en los sedimentos realizados no se detectó hematuria. La función renal se mantuvo estable a lo largo del ingreso con cifras de creatinina en torno a 0.9-1.1 mg/dL. No se pudo realizar estudio de función respiratoria debido a la intensa disnea y tos que presentaba el paciente e impedían la correcta interpretación de la misma. Test de los 6 minutos marcha de 505 metros con saturación basal 93% y al final 84%. Para completar el diagnóstico se realizó biopsia pulmonar que mostró un patrón histológico compatible con neumonía intersticial usual (Figura 2), sin evidencia de hemorragia alveolar.

Diagnóstico: enfermedad pulmonar intersticial difusa tipo neumonía intersticial usual asociada a ANCA anti-mieloperoxidasa.

Tratamiento y evolución: se inició tratamiento con corticoides y azatioprina. En el seguimiento posterior, el paciente presentó múltiples complicaciones; al mes ingresó de nuevo por episodio de peritonitis secundaria a diverticulitis perforada que requirió realización de sigmoidectomía con colostomía de descarga tipo Hartmann por lo que se suspendió tratamiento inmunosupresor. A los dos meses volvió a ingresar por cardiopatía isquémica tipo infarto agudo de miocardio en cara inferior con colocación de tres stents en coronaria derecha; este ingreso se prolongó debido a descompensación de su enfermedad pulmonar precisando intubación orotraqueal con estancia en UCI prolongada (3 meses), que se complicó con un cuadro de polineuropatía del paciente crítico. Al año, el paciente comenzó con disartria y hemiparesia derecha, constándose en el TAC craneal hemorragia cerebral parenquimatosa talámica izquierda. Durante este periodo, y a pesar de las complicaciones que sufrió, la función renal se mantuvo estable y sin evidencia de daño renal hasta septiembre de 2013, en que se objetivó una discreta elevación de las cifras de creatinina asociada a anemia sin evidencia de sangrado activo. Negaba pérdida de peso, fiebre, ni disnea ni síntomas constitucionales. No había modificado el tratamiento farmacológico que en dicha fecha consistía en clopidogrel, bisoprolol, ranitidina y broncodilatadores inhalados. Estaba recibiendo rehabilitación en un centro de rehabilitación neurológica y había comenzado a caminar con andador. En la exploración física presenta presión arterial 137/77 mmHg, afebril, no ingurgitación yugular, bien hidratado, palidez mucosa.

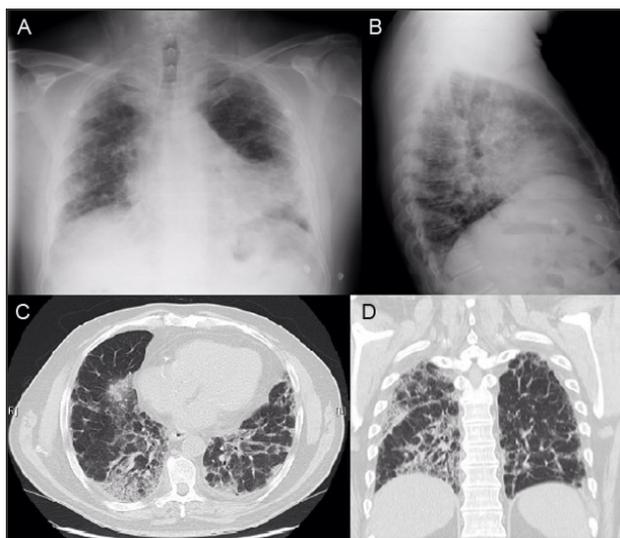


Figura 1: A y B: Radiografía anteroposterior y lateral de tórax con infiltrado intersticial bilateral. C y D: TAC torácico con bronquiectasias por tracción y fibrosis con patrón de panalización.

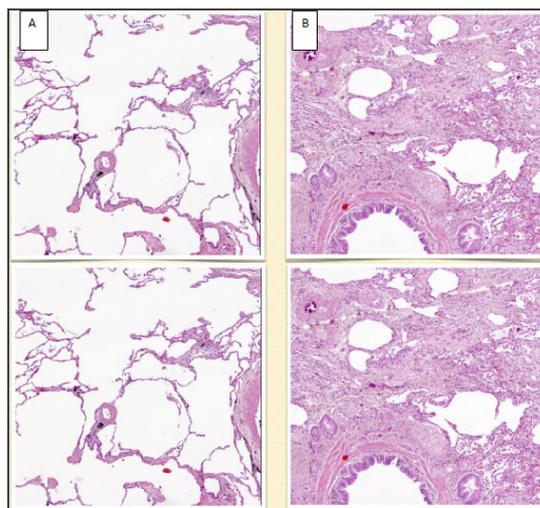


Figura 2: Biopsia pulmonar donde se observan zonas con histología conservada (A) junto a áreas de intensa fibrosis intersticial e inflamación (B), compatible con patrón de neumonía intersticial usual. Hematoxilina-eosina.

Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, con roncus finos en ambas bases. Abdomen con colostomía, blando, depresible, no doloroso, con ruidos hidroaéreos presentes. Ausencia de edema. En el estudio analítico se obseraron datos sugerentes de síndrome nefrítico (creatinina 2 mg/dL, 541 hematíes por campo en orina y cociente proteinuria/creatinina 2 g/g). En la ecografía renal los riñones eran de tamaño y ecoestructura conservada. Se realizó biopsia renal percutánea mostrando focos de necrosis fibrinoide segmentarias en penachos glomerulares y proliferación extracapilar con formación de semilunas epiteliales (22% de los glomérulos) y fibrosas (28%), compatible con diagnóstico histológico de glomerulonefritis necrotizante focal con proliferación extracapilar tipo poliangeítis microscópica (Figura 3). Se inició tratamiento de inducción con corticoides y ciclofosfamida intravenosa según pauta EULAR. A lo largo del tratamiento el paciente toleró sin complicaciones los ciclos, observándose una mejoría clínica como analítica (Figura 4). Tras la administración de seis pulsos de ciclofosfamida, el paciente presentaba una creatinina sérica de 1.6 mg/dL, con reducción del cociente proteinuria/creatinina a 0,3 g/g y hematuria negativa. Se decidió continuar con tratamiento de mantenimiento con azatioprina y esteroides a dosis bajas.

DISCUSIÓN

La asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y vasculitis asociada a ANCA parece no ser casual. En la literatura se han descrito numerosos casos de la asociación de enfermedad intersticial pulmonar y vasculitis asociada a ANCA¹⁻³, generalmente esta asociación se establece con la poliangeítis microscópica y específicamente con la presencia de anticuerpos anti-mieloperoxidasa. En ocasiones se ha atribuido la aparición de fibrosis pulmonar a episodios de hemorragia alveolar subclínica⁴. Pero actualmente se sospecha que dichos anticuerpos están implicados en la aparición de la enfermedad intersticial pulmonar sin necesidad de que el daño esté mediado por episodios de hemorragia pulmonar como parece suceder en nuestro caso en el que tanto en la broncoscopia como en la biopsia pulmonar no se objetivaron datos de he-

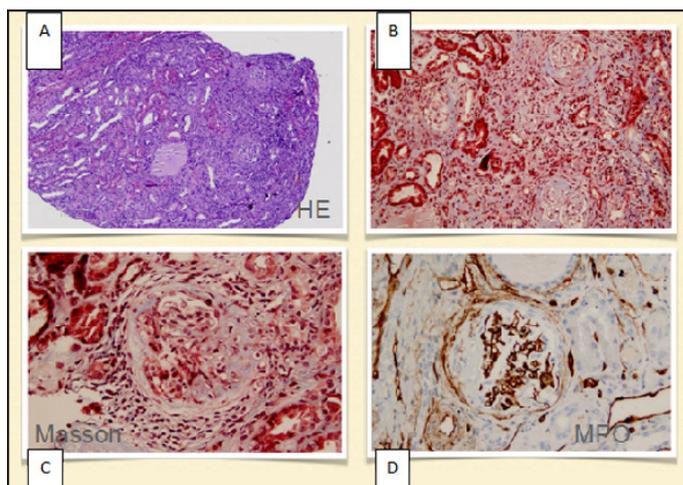


Figura 3: Biopsia renal: A) glomerulonefritis extracapilar con formación de semilunas, hematoxilina-eosina. B) glomérulos con semilunas fibrosas y celulares, tinción de Masson. C) Necrosis fibrinoide segmentaria del ovillo capilar y semiluna fibrosa, tinción de Masson. D) depósito de Ac anti-mieloperoxidasa en capilares glomerulares, tinción inmunohistoquímica para mieloperoxidasa.

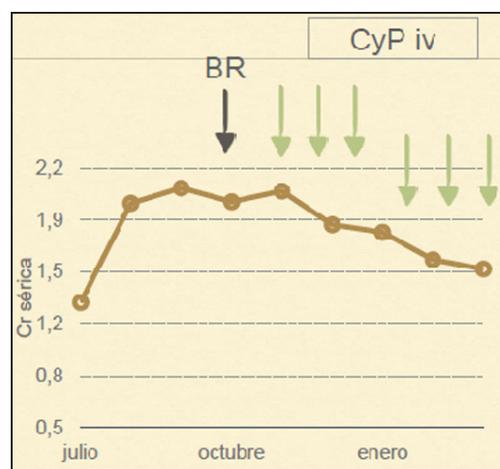


Figura 4: Evolución de cifras de creatinina en relación a los pulsos de ciclofosfamida. BR, biopsia renal. CyP, pulso de ciclofosfamida. Cr, creatinina (mg/dL).

morragia alveolar. Así, el daño pulmonar podría estar directamente ligado al daño mediado por los ANCA, como parece desprenderse de estudios realizados en roedores⁵⁻⁶, de tal forma que los anti-MPO tendrían un papel patogénico. Por este motivo se considera importante la determinación y seguimiento de los títulos de ANCA en aquellos pacientes con enfermedad intersticial pulmonar que pueden desarrollar vasculitis sistémica a lo largo de la evolución⁷. En nuestro paciente los ANCA fueron positivos desde el diagnóstico de la afectación pulmonar que precedió en quince meses el desarrollo clínico de la vasculitis renal. En cuanto a las complicaciones que presentó el paciente entre el diagnóstico de la enfermedad pulmonar inflamatoria y la poliangeítis microscópica no podemos afirmar que estén relacionadas directamente con el daño inducido por ANCA, y podría tratarse de procesos intercurrentes en un paciente con riesgo cardiovascular elevado. El tratamiento de inducción cuando se demuestra la aparición de vasculitis se basa en el empleo de inmunosupresores, siendo la pauta más habitual la basada en corticoides asociados a ciclofosfamida iv, y una vez alcanzada la remisión establecer un tratamiento de mantenimiento con corticoides y azatioprina⁸. En cuanto al pronóstico de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y anti-MPO positivos, existen series de casos donde se evidencia un incremento de la mortalidad frente a aquellos con anti-MPO negativos⁹, si bien en otros trabajos no evidencian dichas diferencias a largo plazo¹⁰.

CONCLUSIÓN

Existe una estrecha relación entre los anticuerpos anti-MPO, poliangeítis microscópica y enfermedad intersticial pulmonar. La afectación pulmonar puede preceder incluso en años a la aparición de la poliangeítis. Estaría justificada la solicitud de ANCA en los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar y monitorizar los títulos de ANCA¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhanji A, Karim M. Pulmonary fibrosis-an uncommon manifestation of anti-myeloperoxidase-positive systemic vasculitis?. *NDT plus*. 2010;3:351-353.
2. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Taya SP, Boki KA et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J*. 2010;36:116-121.
3. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392-1398.
4. Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, Stone JH. Microscopic polyangiitis presenting as a "pulmonary-muscle" syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:2065-2071.
5. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, Huitema MG, Brouwer E et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:987-994.
6. Little MA, Smyth L, Salama AD, Mukherjee S, Smith J et al. An animal model of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis. *Am J Pathol*. 2009;174:1212-1220.
7. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2009;77:407-415.
8. Villa-Forte A. European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:49-53.
9. Homma S, Matsushita H, and Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respiratory*. 2004;9:190-196.
10. Huang H, Wang YX, Jiang CG. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:8
11. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, Strickland N, Ind PW et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology*. 2011;50:2035-2043.

3.7. MUJER DE 17 AÑOS CON INFILTRADO PULMONAR Y EOSINOFILIA

Marta García Morales
Concepción Fernández Roldán
Raquel Ríos Fernández
José Luis Callejas Rubio

*Unidad de Enfermedades Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Cecilio. Granada.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 17 años con antecedentes personales de rinitis alérgica, sinusopatía maxilar y asma bronquial extrínseca desde la infancia en tratamiento con fluticasona propionato/salmeterol xinafoato y salbutamol a demanda. Un mes antes del ingreso comenzó con un cuadro de rinitis, tos con expectoración purulenta y esputos hemoptoicos, motivo por el que consultó en el Servicio de Urgencias Externas (SUE) donde, ante la sospecha de infección respiratoria, se prescribió tratamiento ambulatorio con amoxicilina-clavulánico. Tras una semana de tratamiento, consultó nuevamente en SUE por mala evolución del cuadro, habiéndose añadido astenia, febrícula, disnea de moderados esfuerzos y ortopnea que impedía el decúbito, dolor de características pleuropericárdicas de localización retroesternal y costal bilateral. Se le realizó analítica en la que destacaba discreta eosinofilia, y radiografía de tórax que puso de manifiesto un derrame pleural bilateral de escasa cuantía y un infiltrado alveolointerstitial en lóbulo superior derecho. En esta ocasión la paciente fue ingresada en el Servicio de Neumología con la sospecha de neumonía en lóbulo superior derecho. Durante su ingreso, la evolución no fue favorable, presentando un deterioro clínico (la sintomatología presente en el ingreso se intensificó y se añadió dolor a punta de dedo en epigastrio, irradiado a ambos hipocondrios, que empeoraba con el decúbito, sensación de plenitud abdominal, vómitos postprandiales, aumento del perímetro abdominal y edematización progresiva de miembros inferiores), deterioro gasométrico (insuficiencia respiratoria grave) y deterioro analítico (aumento de la eosinofilia, elevación de transaminasas, amilasa y LDH) que provocó el traslado de la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En el momento del ingreso en UCI la paciente estaba alerta, orientada y colaboradora, presentaba tensión arterial 140/100 mmHg (posteriormente presentó hipotensión mantenida con tensión sistólica <100 mmHg), taquipneica a 40 rpm, con tiraje respiratorio, uso de musculatura accesoria, palidez cutánea y cianosis labial y acral. Ingurgitación yugular bilateral y taquicardia (140 lpm). Petequias en frente y miembros inferiores. En la auscultación cardiorrespiratoria destacaban unos tonos taquicárdicos, apagados, crepitantes tipo velcro hasta campos superiores con sibilantes espiratorios generalizados. El abdomen estaba globuloso, blando y depresible, con oleada ascítica y hepatomegalia dura que sobrepasaba en 6-8 cm el reborde costal, ruidos ausentes. Extremidades inferiores edematizadas hasta raíz de miembros sin fóvea, pulsos débi-

les y las petequias ya mencionadas. Entre las pruebas complementarias realizadas en UCI destacaban eosinofilia (33,4%), plaquetopenia ($85.000/\text{mm}^3$), tiempo de protrombina y TPTA en el límite inferior (69% y 21 segundos respectivamente), elevación de las transaminasas (GOT 139 UI/l, GPT 150 UI/l), LDH (1473 UI/l), amilasa (1.627 UI/l) y troponina (6,4 mg/ml), CPK y bilirrubina total estaban en el límite superior de la normalidad (223 UI/l y 1,1 mg/dl respectivamente), PCR 1,6 mg/dl. Se repitió la radiografía de tórax que en esta ocasión reveló una cardiomegalia global, derrame pleural bilateral de gran cuantía y un infiltrado alveolointerstitial difuso. El ECG mostró taquicardia sinusal con bajo voltaje, BIRDHH, descenso del segmento ST anterolateral e isquemia subepicárdica generalizada; la ecocardiografía puso de manifiesto un derrame pericárdico grave con signos de colapso diastólico de cavidades derechas y suprahepáticas dilatadas, VI con función sistólica en el límite inferior de la normalidad y trombo apical izquierdo con baja movilidad. Ante estos hallazgos y la situación de la paciente se inició ventilación mecánica, infusión de vasoactivos y drenaje del derrame pericárdico, que resultó ser compatible con un derrame inflamatorio subagudo. El estudio se completó con serologías (negativas para VHB, VHA, VVZ, VHS, VIH, Influenza A y mycoplasma, IgG positiva para CMV y VEB) y análisis de orina (5-10 hematíes/campo, albuminuria 1,5 gr/l). También se realizó ecocardiograma de control tras el drenaje pericárdico con resolución del derrame, FEVI ligeramente deprimida (49%), hipoquinesia global ligera con alteraciones segmentarias.

Diagnóstico diferencial: El diagnóstico diferencial se centró en la presencia de hipereosinofilia periférica, por lo que giró en torno a los síndromes hipereosinofílicos. Estos síndromes se dividen en tres grandes grupos: enfermedades/síndromes con hipereosinofilia, enfermedades pulmonares eosinofílicas y vasculitis sistémicas primarias. Dada la ausencia de datos epidemiológicos de interés (fármacos, consumo de tóxicos, viajes, etc), la afectación sistémica de la paciente (afectación cardiorrespiratoria predominantemente) y los resultados de los estudios realizados, se descartaron todas las enfermedades con afectación exclusivamente pulmonar, enfermedades hematológicas, las infecciones por parásitos o las secundarias a fármacos/tóxicos que se incluyen entre los síndromes hipereosinofílicos, quedando como primera opción diagnóstica las vasculitis sistémicas¹⁻⁵. Entre las vasculitis sistémicas, la opción más plausible sería la Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (antes denominada Churg-Strauss), ya que la paciente tenía antecedentes de asma extrínseca, rinitis alérgica y sinusopatía, presentó un infiltrado alveolointerstitial cambiante en la radiografía, hipereosinofilia periférica (>10%), afectación de serosas (pleura y pericardio) y disminución de la sintomatología broncoespástica en ese momento.

Tratamiento y evolución: Ante la sospecha de angeítis granulomatosa alérgica se inició tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, junto a anticoagulantes orales y se trasladó a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas donde se realizó estudio de autoinmunidad (ANCA, anti-MBG, ACA, ANA, antiDNAs) que resultó negativo, determinación del complemento (normal), biopsia cutánea (informada como melanosis residual), electromiograma (multineuritis axonal con especial incidencia en tramos distales del nervio ciático poplíteo izquierdo) y por último, se solicitó valoración oftalmológica que fue normal. La respuesta al tratamiento con ciclofosfamida, corticoides y anticoagulantes orales fue muy buena, resolviéndose el derrame pleural y pericárdico, los infiltrados alveolointersticiales y la insuficiencia respiratoria. El trombo apical fue disminuyendo lentamente su tamaño hasta desaparecer pero la FEVI persistió en el límite inferior de la normalidad. El sedimento de orina se normalizó, manteniendo una buena función renal en todo momento. Se resolvió la hipereosinofilia, aunque presentó una anemia normocítica, discreta elevación de transaminasas y mínima hepatomegalia. Las lesiones cutáneas y los edemas se resolvieron. Tras finalizar en el hospital de día el tratamiento con ciclofosfamida

se inició metotrexate y posteriormente sólo se mantuvieron corticoides. En las revisiones ambulatorias posteriores la paciente permaneció con buen control de la enfermedad, aunque corticodependiente (episodios de tos, sibilancias y aumento de eosinófilos al bajar la dosis de corticoides), se normalizó la FEVI aunque persistieron alteraciones segmentarias de la contractilidad y leve prolapso de la válvula mitral (en seguimiento anual por el servicio de Cardiología).

DISCUSIÓN

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) es una vasculitis de vasos de mediano y pequeño calibre (inflamación granulomatosa necrotizante) con hipereosinofilia y afectación de la vía aérea^{2, 6-9}. Para que una vasculitis se pueda considerar una GEPA, y así diferenciarla de otros síndromes hipereosinofílicos, deben cumplir 4 de los 6 criterios clasificatorios de la ACR de 1990 (asma, eosinofilia >10%, mono o polineuropatía, infiltrados pulmonares cambiantes en la radiografía, alteraciones de los senos paranasales y/o eosinófilos extravasculares en la biopsia). Actualmente existe controversia sobre si es o no imprescindible la demostración histológica de vasculitis o algún hallazgo altamente sugestivo de vasculitis, como los ANCA positivos, para poder hacer el diagnóstico de GEPA. En el caso de nuestra paciente, no fue posible demostrarlo, pero el antecedente de asma bronquial, la rinitis alérgica, la sinusopatía, el infiltrado pulmonar cambiante, la eosinofilia (>10%), la afectación de serosas (pleuritis y pericarditis), la afectación cardíaca y la mononeuritis múltiple hace al cuadro altamente sugestivo de GEPA. Esta hipótesis se ve respaldada con la buena respuesta al tratamiento con ciclofosfamida y corticoides que tuvo la paciente^{6, 9}. En el caso que se presenta se pueden distinguir las tres fases características de la GEPA: la fase prevasculítica, en la que la paciente presentó asma, rinitis y sinusopatía; fase eosinofílica, en la que predominaba el aumento progresivo de eosinófilos y la clínica de vía respiratoria inferior con infiltrados pulmonares; y la fase vasculítica en la que aparecieron la afectación cutánea, cardíaca, renal y neurológica. De todas ellas merece especial mención la afectación cardíaca, por tener una rápida evolución, ser grave y un importante factor pronóstico y de morbimortalidad (es causa de casi la mitad de las muertes de los pacientes que la padecen). Esto hace necesario un tratamiento precoz e intensivo en estos enfermos. En la paciente que presentamos confluyeron las alteraciones cardíacas más frecuentes de la GEPA como son la pericarditis, la miocardiopatía y la lesión valvular además de otras menos frecuentes como la vasculitis coronaria y la formación de trombos intraventriculares^{3-4, 7-12}. Los hallazgos de laboratorio más característicos de esta entidad son la eosinofilia y los ANCA positivos (40% de los pacientes aproximadamente)¹³. En este caso se encontró sólo la eosinofilia. La negatividad de los ANCA es más frecuente entre los pacientes con afectación cardíaca y pulmonar mientras que los que presentan afectación renal, cutánea o de sistema nervioso periférico tienen ANCA positivos con más frecuencia. Nuestra paciente presentó todas estas manifestaciones junto con ANCAs negativos. En base a la positividad o no de los ANCA, hay autores que defienden la existencia de dos tipos de enfermedad, sin embargo, hasta ahora no hay evidencias de que esto implique diferencias pronósticas ni terapéuticas²⁻³. El tratamiento de la GEPA se basa en los corticoides, sin embargo, en los pacientes con datos de mal pronóstico, como es el caso de la paciente que presentamos, se debe asociar ciclofosfamida. Se entiende por paciente con mal pronóstico aquel cuya puntuación FFS (five-factor score) sea ≥ 1 . Dicha puntuación se obtiene al sumar un punto por la presencia de cardiomiopatía, afectación intestinal grave, afectación de sistema nervioso central, proteinuria mayor de 1g/24h y/o creatinina mayor de 1,4 mmol/l^{2, 9}.

3. VASCULITIS SISTÉMICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Khwaja GA, Duggal A, Kulkarni A, Choudhary N, Gupta M, et al. Hypereosinophilia-an unusual cause of multiple embolic strokes and multi-organ dysfunction. *J Clin Diagn Res* 2013;7(10):2316-8.
2. Kim MY, Sohn KH, Song WJ, Park HW, Cho SH, et al. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *Korean J Intern Med*. 2014 Jan;29(1):85-95.
3. Levine AB, Kalliolias G, Heaney M, Endo Y, Gersten A, et al Churg-Strauss syndrome with eosinophilic myocarditis: a clinical pathology conference held by the division of rheumatology at hospital for special surgery. *HSS J* 2012;8(3):313-9.
4. Eppenberger M, Hack D, Ammann P, Rickli H, Maeder MT. Acute eosinophilic myocarditis with dramatic response to steroid therapy: the central role of echocardiography in diagnosis and follow-up. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):326-30.
5. Lhote F, Cohen P, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Rev Prat*. 2008 Jun 15;58(11):1165-74.
6. Lim KS, Ko J, Lee SS, Shin B, Choi DC, Lee BJ. A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome presenting with acute respiratory distress syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jan;6(1):98-1.
7. de la Iglesia, Fanjul I, López Caleyá J. F, Bajo Franco T. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia as cause of acute respiratory failure. *An Med Interna (Madrid)* 2006;23 (9):450-1.
8. Pagnoux C, Wolter N. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13541
9. Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczekliw W, Taille C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:16-23
10. Lim J, Sternberg A, Manghat N, Ramcharitar S. Hypereosinophilic syndrome masquerading as a myocardial infarction causing decompensated heart failure. *BMC CardiovascDisord*. 2013 Sep 21;13:75. doi: 10.1186/1471-2261-13-75.
11. Lipczyńska M, Klisiewicz A, Szymański P, Rywik T, Hoffman P. Not only after myocardial infarction-left intraventricular thrombus in the Churg-Strauss syndrome. *Kardiol Pol*. 2010 Jul;68(7):836-7.
12. Dropiński J, Szczekliw W, Sokółowska B, Celińska-Lowenhoff M, Milewski M. Cardiomyopathy and left intraventricular thrombus as a manifestation of Churg-Strauss syndrome. *Kardiol Pol*. 2008 Jul;66(7):761-3.
13. Radice A, Bianchi L, Sinico R. A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Metodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:487-95.

3.8. VASCULITIS ANCA MULTIORGÁNICA

M^a Adoración Martín Gómez ¹
Mercedes Caba Molina ²
Bartolomé Parra García ³
Carlos Gómez Navarro ⁴

¹ *Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.*

² *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Cecilio, Granada.*

³ *Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.*

⁴ *Unidad de Cardiología. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 bien controlada con Hb1Ac entre 5.5-6.30%, hipertensión arterial bien controlada desde hacia 5 años, sin aparente lesión de órgano diana (microalbuminuria persistentemente negativas desde 2009). En tratamiento con metformina y perindopril-indapamida. Acudió a urgencias por cuadro de astenia, hiporexia con pérdida no cuantificada de peso, debilidad generalizada y malestar general desde hacía 2 meses. Posteriormente se añadió tos seca no productiva tratada de forma sintomática con fármaco desconocido en Atención Primaria sin mejoría, y fiebre de hasta 38,5 de predominio vespertino, ocasionalmente con tiritona acompañante. Además náuseas constantes y epigastralgia que empeoraban con ingesta. En los días previos a su ingreso, hematuria macroscópica indolora, prescribiéndose fosfomicina por sospecha de infección urinaria. No viajes recientes, contacto con animales ni consumo de lácteos no higienizados.

En la exploración física: neurológicamente normal, regular estado general, bien hidratada y perfundida, palidez mucocutánea, afebril, TA 130/83 mmHg, FC 83 lpm. Eupneica en reposo. No IY ni adenopatías periféricas. ACP: rítmica 110 lpm con soplo sistólico multifocal 2/6. Escasos crepitantes bibasales secos de predominio derecho con murmullo vesicular conservado. Abdomen: globuloso, sin hallazgos patológicos. EEII: sin edema ni signos de TVP. Dermis normal.

En la analítica de urgencias destacaba: hemoglobina 9,1 g/dl (siempre normal hasta un mes antes de su ingreso: 11,9 g/dl), Hto 27,3%, VCM 82 fl, MHC 27 pg, 13.100 leucocitos/ul (86,5% neutrófilos), plaquetas 268.000/ul. PCR 37 mg/dl, creatinina 1,54 mg/dl (un mes antes de su ingreso 0,8 mg/dl de creatinina), Na 134 meq/L, potasio 4,6 meq/L; orina con proteinuria de 70 mg/dl y sedimento inactivo. Ingresó para estudio con el diagnóstico de síndrome constitucional y anemia normocítica hipocroma, realizándose las siguientes pruebas complementarias:

- Radiografía simple de tórax: patrón retículo-intersticial bibasal discreto (Figura 1); no radiografías previas para comparar.
- ECG: ritmo sinusal a 75 lpm, con escaso crecimiento de R en precordiales derechas.

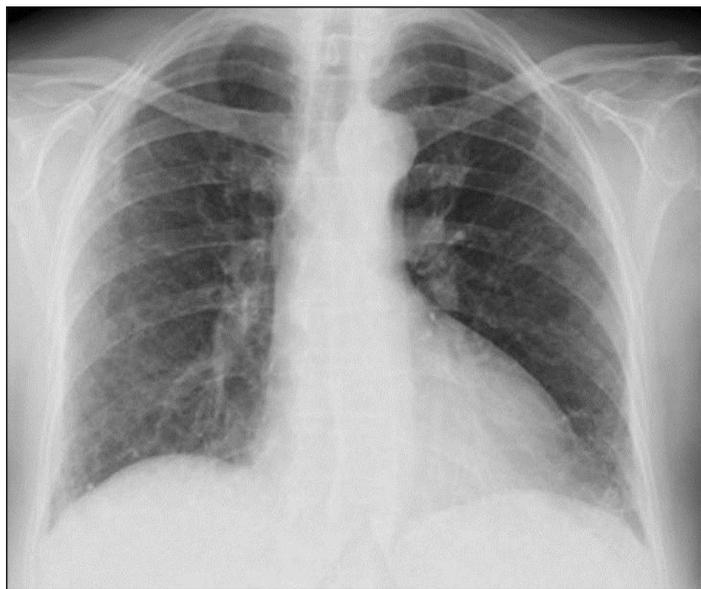


Figura 1: Radiografía de tórax: discreto patrón reticulointersticial bibasal.

- Analítica: Frotis: discreta anisocitosis, serie roja normal, serie blanca con marcados signos de reactividad. Test de coombs directo negativo, haptoglobina, LDH, bilirrubina, Vitamina B12 y fólico normales; reticulocitos 3.1%. VSG 1ª hora 78-104-91-59 mm. Inmunoglobulinas (Ig) A, G, M, E y proteinograma normales. Coagulación normal. Bioquímica: Fe 30 ug/dl, ferritina 2029 ng/ml, transferrina 90 mg/dl, IST 23%. Proteínas totales 5.3 g/dl, Albumina 2.6 g/dl. Perfil hepático, lipídico, ácido úrico, TSH, enzimas cardíacas normales; HbA1c 6.5%. Gasometría: pH 7.50, pCO₂ 22 mmHg, HCO₃ 18.7 mmol/L. Marcadores tumorales normales (CA 125: 50.6, CA 19.9: 48.2, CA 15.3 y CEA). B2 microglobulina 10.8 mg/l. ProBNP 4410 pg/ml (valor normal hasta 450). Sedimento orina: 50 mg/dl proteinuria, 100 leucocitos/c, 10 hematíes/c. Microbiología: VHB, VHC, VIH, Mantoux, hemocultivo negativo. Urocultivo positivo con crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE-.
- Ecografía abdomen: hígado, vía biliar, bazo, páncreas-retroperitoneo, riñones, vejiga normales. Pequeña cantidad de líquido libre interasas fundamentalmente en hipogastrio.
- Ecocardiograma-Doppler: cavidades izquierdas ligeramente dilatadas, no hipertrofia ventricular, disfunción sistólica leve-moderada (FE 45%) sin alteraciones segmentarias de contractilidad. Insuficiencia mitral moderada-severa. HTP ligera (PAPs 48 mmHg).
- Gastroscopia y Colonoscopia normales.
- TAC toraco-abdomino-pélvico (Figura 2): derrame pleural bilateral leve. Patrón reticular con formación de quistes compatible con fibrosis pulmonar en estadio de panalización con gradiente de vértice a bases, predominando a nivel bibasal posterior y subpleural. Resto normal sin adenopatías.
- Espirometría-test difusión: muy leve patrón restrictivo sin respuesta significativa al tratamiento broncodilatador. FVC 75-79%, FEV1 76-83%, IT 83-86%. DLCO SB 1.55/6.56 mmol/min/Kpa (39%), DLCO/VA 1.03/1.41 mmol/min/kPa/L (73%).
- Orina: proteinuria 1.23g/24h, Cl Cr de 18 ml/min. Inmunoelectroforesis normales.
- Fondo de ojo: normal.
- Analítica ampliada: C3-4, ANA, ASLO, cadenas ligeras libres, ANCA PR-3 negativos/normales, ANCA MPO 182-299 U/ml (positivo >10). Factor reumatoide 143 UI/mL.

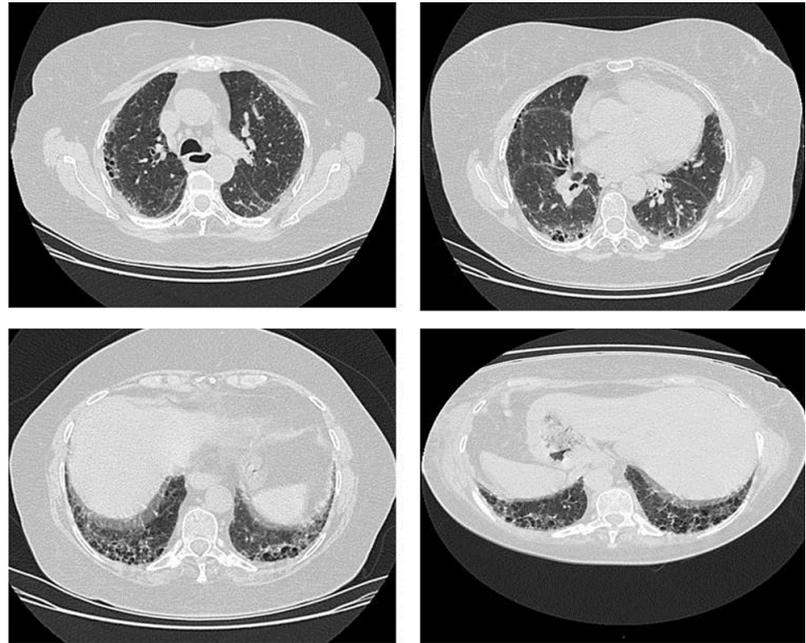


Figura 2: Tac abdominopélvico: patrón reticular con formación de quistes compatible con fibrosis pulmonar en estadio de paralización con gradiente de vértice a bases, predominando a nivel bibasal posterior y subpleural.

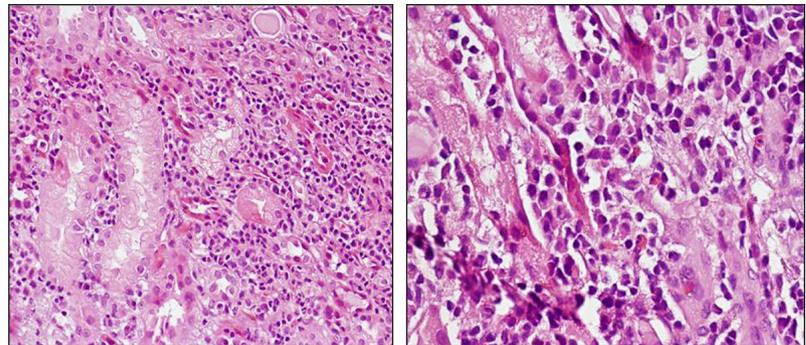


Figura 3: Biopsia renal, Hematoxilina-eosina A (20x), B (40x): infiltrado linfoplasmático con algunos eosinófilos que se extiende levemente a los túbulos.

- Biopsia renal (Figura 3): microscopía óptica con 8 glomérulos, 3 normales, uno con fibrosis de la cápsula de Bowman y 4 sin necrosis ni semilunas (éstos últimos rescatados de tejido congelado sin poderse objetivar otros aspectos distintos a los referidos). Infiltrado intersticial con extensión leve hacia túbulos, predominantemente linfocitario T (CD3+)> B (CD 20+) y plasmocelular (sobre todo IgG, no IgG4) con algunos eosinófilos. Fibrosis intersticial leve y focal. Algunos túmulos atróficos con cilindros hialinos PAS + en su interior así como pigmento hemosiderínico focal; otros con signos de isquemia y con vacuolización del citoplasma. Imagen dudosa de inflamación de pared en una arteria pequeña que no se confirma en cortes sucesivos. IF (8gl): albúmina en membranas basales de túbulos atróficos, C4d+ glomerular segmentario; IgA en cilindros; IgG en células plasmáticas del intersticio; C'3, C1q, C'4, C4c/C4b, cadena kappa, lambda y fibrinógeno negativos.

Diagnóstico: Vasculitis sistémica p-ANCA positivo, con especificidad frente a mieloperoxidasa (poliangeitis microscópica) con afectación renal túbulointersticial, pulmonar (fibrosis) y posiblemente cardíaca. BBVAS 11, FFS 3.

Tratamiento y evolución: se inició tratamiento con corticoterapia en pulsos y prednisona 1 mg/kg/día más ciclofosfamida (CF) iv 10 mg/kg/pulso (pauta EULAR CYCLOPS). A la semana del inicio de la corticoterapia se apreció mejoría clínica del cuadro constitucional. Tras 3 pulsos de CF, se apreció normalización de la hemoglobina (13.8 g/dl) y mejoría de la función renal (creatinina 1,1 mg/dL, ClCr 45 mL/min). Presentó livedo reticularis autolimitado en MMII y MMSS en el cuarto mes post-diagnóstico. Tras 11 meses de seguimiento y bajo tratamiento con prednisona 2.5 mg/d, azatioprina 100 mg/día (TMPT 16.2 UI/ml), calcio-vitamina D, paricalcitol 1 ug/48h, Acido fólico, Vitamina B1-6-12, omeprazol, y manidipino 10 mg/día, presenta insuficiencia renal crónica estadio 3a (filtrado glomerular por MDRD-4 de 49 ml/min con creatinina 1,19 mg/dl) con hiperparatiroidismo secundario leve. Orina estrictamente normal. Hb 12,5g/dl, negativización de los ANCA MPO y VSG normal. El TAC tórax y la espirometría y DLCO control permanecen sin cambios con respecto al basal. En el ecocardiograma, la IM ha mejorado con respecto a la basal (área 5 cm², VC 4 mm), pero la función sistólica evoluciona sin embargo de forma desfavorable aunque levemente (FE 45%), por lo que se solicitó gammagrafía de perfusión que resultó negativa para cardiopatía isquémica.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista renal, recientemente ha surgido una nueva clasificación sobre los hallazgos histológicos de las vasculitis ANCA en un intento de consensuar valor pronóstico y terapéutico de la enfermedad renal ¹. La infiltración tubulointersticial discreta suele acompañar a la lesión típica glomerular en la vasculitis MPO, si bien es cierto que sin predominio de ningún tipo celular ². Aunque las ventajas de esta nueva clasificación son consistentes, la crítica contempla varios aspectos, entre otros la no inclusión del binomio túbulo-intersticial, recomendando sin embargo su descripción en casos de predominancia de una serie celular, entre otros. Posteriormente, los mismos que desarrollaron la clasificación actual, han publicado la implicación pronóstica de la afectación tubular ³. La patogenia por la que los ANCA pueden provocar una Nefritis Tubulo Intersticial (NTI) es aún desconocida y sin consenso aunque varios autores se hayan pronunciado al respecto ⁴⁻⁷, sugiriendo daño mediado por células por la presencia en el túbulo-intersticio de células mononucleares sin depósito de anticuerpos. Monocitos y neutrófilos serían activados por los ANCA, respondiendo mediante liberación de enzimas y radicales libres que provocarían daño directo al túbulo e intersticio. Si bien es cierto que la afectación de este “compartimento” renal es menos frecuente en las vasculitis ANCA, existen casos en los que es el único ⁵ o primer afectado ⁸. Son D et al ⁸ describieron un caso similar al nuestro en el que la afectación glomerular es focal estando intactos el 70% de los glomérulos y sin arteritis necrotizante, primando una NTI intensa linfoplasmocitaria con algunos eosinófilos. Hay descripciones de casos en pacientes con NTI con o sin vasculitis acompañante pero en presencia de ANCA. Algunos como síndrome TINU ⁹ y otros secundarios a fármacos ¹⁰. La paciente caso actual no presentaba antecedentes de rinitis alérgica ni asma. Su IgE es normal y los eosinófilos en la muestra escasos, lo que nos desvía del diagnóstico de Churg-Strauss ^{11, 12}. No podemos descartar secundarismo por fármacos; además de la escasez del porcentaje de eosinófilos en la muestra, la ingesta de fosfomicina fue posterior a la aparición de la hematuria, y el fármaco que desconoce prescribió Atención Primaria lo tomó hacia más de un mes de su ingreso. De igual manera, el infiltrado encontrado era predominantemente plasmocelular lo que va a favor de la naturaleza autoinmune ^{5, 7, 8}. La ausencia de lesiones necrotizantes o semilunas en los 8 glomérulos de la muestra, no puede descartar la existencia de las mismas dada la segmentariedad con la que se presentan en ocasiones en esta patología. Con respecto al tratamiento, si la afectación renal hubiera

sido aislada, probablemente la actitud habría sido monoterapia corticoidea o rebiopsiar a la paciente en búsqueda de lesiones glomerulares que justificaran la ampliación a inmunosupresores mayores, aunque el seguimiento habría de ser cercano de igual forma por su posible evolución a glomerulonefritis grave ⁶.

Desde el punto de vista neumológico, el patrón radiológico más típico asociado a las vasculitis ANCA-MPO es el de una hemorragia alveolar difusa, manifestada clínicamente como hemoptisis ¹³. Sin embargo, hay varias series de casos publicados con diagnóstico primario de fibrosis pulmonar asociada a ANCA-MPO sin haberse detectado previamente ninguna otra enfermedad respiratoria ¹⁴⁻¹⁷, presentándose como sintomatología más frecuente la tos y disnea. La patogenia que se postula es la de una hemorragia alveolar subclínica ¹⁸⁻¹⁹ o una neumonitis intersticial provocada por liberación de productos de neutrófilos activados ²⁰, ambas subclínicas de repetición cuyo proceso de cicatrización pudiera ser hacia la fibrosis pulmonar. En biopsias pulmonares de pacientes ANCA-MPO se objetivó patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) y no de hemorragia alveolar ni de vasculitis de pequeños vasos ¹⁴. Al comparar la fibrosis pulmonar de los pacientes con y sin ANCA MPO, los que los tenía positivos presentaban FR+ con mayor frecuencia (66 vs 11%, $p=0.006$), peores valores funcionales (DLCO 42% vs 64%, $p=0.040$), más eosinófilos/menos macrófagos en el recuento celular del LBA ($p=0.003$, $p=0.020$) y mayores áreas hipoatenuadas en el TAC ($p=0.002$). Otro estudio comparativo de fibrosis pulmonar MPO (+) vs MPO (-) ¹⁶ no encuentra diferencias en test de función respiratoria ni en supervivencia, pero sí en mayor cuantía celular en el LBA en las ANCA+ ($p=0.04$). Ando M tampoco encuentra diferencias en supervivencia en FPI y FP asociada a ANCA-MPO (supervivencia media de 62 y 63 meses, respectivamente) ¹⁴. El pronóstico de las vasculitis ANCA-MPO + con/sin fibrosis pulmonar es drásticamente diferente ¹⁵. En el análisis de supervivencia a los 5 años de 33 pacientes con vasculitis ANCA-MPO y glomerulonefritis necrotizante, un 60% de los pacientes con fibrosis permanecieron vivos vs un 93% en los que no la tenían ($p=0.02$). La mayoría de las fibrosis ANCA (+) que se han tratado en diversos estudios es porque han desarrollado una vasculitis a otro nivel (sobretudo renal o neurológica) o insuficiencia respiratoria, sin éxito en la funcionalidad pulmonar ^{14,17}. Nuestra paciente se presentó con tos y disnea, agravada por anemia, y, habiendo pasado tan sólo 11 meses, la función respiratoria permanece estable.

Finalmente la afectación cardíaca en las vasculitis ANCA varía de una a otra entidad. En la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis (antiguo Sd.Churg-Strauss) es relativamente frecuente (15-60%) y en ocasiones grave ²¹, afectando principalmente a pericardio. Las lesiones valvulares alcanzan un 30% de los pacientes pero en su mayoría cursa de forma subclínica. En la Granulomatosis con Poliangeitis (antes Wegener) se ha detectado descenso de la fracción de eyección en un 50%, siendo las lesiones valvulares más raras (15%), y ambas afecciones asintomáticas en su mayoría ²². En la Poliangeitis Microscópica (PAM) hay escasos estudios a este respecto, definiéndose hasta en un 18% la insuficiencia cardíaca y considerándose muy rara la valvulopatía ²³. Es por esto que el caso actual con insuficiencia mitral (IM) y cardíaca (IC) nos parece interesante desde el punto de vista epidemiológico pero también pronóstico, ya que la cardiopatía sintomática forma parte del Five Factor Store (FFS) ²⁴. El origen de la IM de esta paciente se atribuye finalmente a vasculitis ANCA, por descarte del resto de etiologías más probables. Estas son: prolapso mitral (no imagen ni dinámica propias), reumática (no antecedentes ni morfología valvular diagnóstica), isquémica (talio-dipiridamol negativo, no clínica anginosa, no hallazgo ecocardiográfico típico), miocardiopatía dilatada (aunque está presente, es sólo ligera por lo que tampoco justificaría la consecuencia valvular). La mejoría de la IM tras en tratamiento también señalan a la vasculitis como responsable de la cardiopatía, lo que no ocurre con la fracción de eyección, y es por lo que se realizó Talio-Dipiridamol aún sin clínica acompañante. No se realizó PET por no disponibilidad de la técnica en nuestro ámbito inmediato, aunque parece hubiera podido aportar calidad en el diagnóstico etiológico ²⁵.

3. VASCULITIS SISTÉMICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jenette JC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628-36
2. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KA. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:95-111
3. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël LH et al. European Vasculitis Society. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:313-21
4. Nakamura N, Yaegati M, Sugawara T, Shirato K, Kumasaka R et al. Acute tubulointerstitial nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Hong Kong J Nephrol* 2006;8:33-5
5. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:605-13
6. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Renal Failure* 2006;28:189-91
7. Weidner S, Carl M, Riess R and Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in Antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis And Rheumatism* 2004;50:3651-7
8. Son D, Kanda H, Yamaguchi A, Kawabata K, Kawakami T, Kubo K et al. Myeloperoxidase neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with diffuse tubulointerstitial nephritis. *J Nephrol* 2009;22:417-20
9. Simon AH, Alvez-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1996;28:124-7
10. Kitahara T, Hiromura K, Sugawara M, Hirato J, Sato S et al. A case of Cimetidine-induced acute tubulointerstitial nephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1-4
11. Yamamoto T, Yoshihara S, Suzuki H, Nagase M, Oka M, Hishida A. MPO-ANCA- positive crescentic necrotizing glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis with renal eosinophilic infiltration and peripheral blood eosinophilia. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1032-7
12. Hirohama D, Hoshino J, Sumida K, Hasegawa E, Hiramatsu R, Yamanouchi M et al. Churg-Strauss syndrome presenting with acute renal insufficiency accompanied by eosinophilic tubulointerstitial nephritis. *Intern Med* 2012;51(12):1555-60
13. Lauque D, Cadranel J, Lazro R et al. Microscopic Polyangiitis with alveolar hemorrhage. *Medicine* 2000;79:222-33
14. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M et al. Incidence of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 608-15
15. Tzelepis GE, Mokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zorpala A et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010; 36:116-21
16. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respiratory Medicine* 2008;102:1392-8
17. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 404-7
18. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999;14:118-24
19. Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, Stone JH. Microscopic polyangiitis presenting as a "pulmonary-muscle" syndrome: is subclinical alveolar hemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis. *Arthr Rheum* 2007;56:2065-71
20. Foucher P, Jeringa P, Petersen AH. Antymyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:987-94
21. Neumann T, Manger B, Schmid S, Kroegel C, Hansch A et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss Syndrome. Impact of Endomyocarditis. *Medicine* 2009;88:236-43
22. Miloslavsky E, Unizony S. The Heart in vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2014;40:11-26
23. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud F, Callard P et al. Microscopic polyangiitis. *Arthritis and Rheum* 1999:421-430
24. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R. The Five-Factor Score revisited. Assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Group (FVSG) Cohort. *Medicine* 2011; 90:19-27
25. Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology* 2013;52:642-50

CAPÍTULO 4

ESCLERODERMIA

4. CALCINOSIS EN ESCLERODERMIA LIMITADA

Pedro Mirón Trigueros
Ana Celia Barnosi Marín
Beatriz Cervantes Bonet
Laura León

Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas, Almería.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 54 años diagnosticada de poliartritis inflamatoria migratoria en el año 2006 y de una esclerodermia sistémica forma limitada en el 2009 al presentar fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, alteraciones esofágicas, telangiectasias y calcinosis en dedos. Entre otros antecedentes de interés había sido diagnosticada de un síndrome mielodisplásico y de una fibrilación paroxística. Seguía tratamiento domiciliario con A acenocumarol, prednisona 5 mg/d, metotrexato 12,5 mg/semanal, ácido fólico semanal, alendronato semanal, calcio y vitamina D, omeprazol 20 mg/d y atenolol 50 mg/d. En la exploración física presentaba: estado general conservado, TA 130/65 mmHg, Fc 76 lat/min, Fr 14 resp/min, temperatura 36.8°C, SO₂ con FiO₂ de 0,21% del 99%, IMC: 32 kg/m², no adenopatías palpables en cuello ni axilas, no bocio, telangiectasias faciales múltiples, AC con tonos rítmicos sin soplos, AR con ruidos respiratorios normales, abdomen blando, sin megalias, esclerosis cutánea con depósitos cálcicos prominentes más marcados en falanges terminales de cuatro primeros dedos, artritis 1º y 2º dedos de mano izquierda, y 1º y 3º de la mano derecha, con onicolisis e inflamación periungueal y alrededor de los depósitos de calcio (Figura 1).

En el estudio radiológico se evidencian importantes depósitos subcutáneos de densidad calcio en manos (Figura 2) y en brazos (Figura 3).



Figura 1

4. ESCLERODERMIA



Figura 2: A y B: depósitos de calcio en manos.



Figura 3: depósitos de calcio en partes blandas.

Entre las pruebas analíticas solicitadas destacaban: Hb 11.8g/dL, con leucocitos, fórmula y plaquetas normales, coagulación normal, VSG 42 mm/h, PCR 1,27mg/dL. Enzimas musculares con CPK y aldolasa normales. Metabolismo Ca/P en sangre y orina, 25 Vitamina D y paratohormona normales. ANA (+) 1/320 con anticentrómero positivos.

Entre las pruebas complementarias: Rx Tórax sin alteraciones significativas y sin calcificaciones de partes blandas, endoscopia digestiva alta normal, ecocardiograma-Doppler con ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada, sin datos de hipertensión pulmonar y con mínimo derrame pericardio, PFR con CVF: 82%, VEF1: 91%. DLCO: 99%, gammagrafía ósea y osteodensitometría normales. En la RNM de ambas manos se observa artritis de dedos de ambas manos sin signos de osteomielitis.

Evolución clínica: ante la presencia de las importantes calcificaciones de partes blandas se decidió suspender el tratamiento con atenolol y empezar con diltiazem a una dosis de 60mg/12 h. El cuadro se complica con la aparición de una celulitis abscesificada en dedos de la mano derecha que requirió de tratamiento antibiótico sistémico. Ante la evolución desfavorable y la aparición de nuevas placas de calcinosis se realizó desbridamiento quirúrgico. Dada la mala evolución del fenómeno de Raynaud y la aparición de nuevas úlceras en pulpejos se decidió iniciar tratamiento con Bosentan a dosis de 62,5mg/12h que se subió a 125mg/12h con mejoría inicial lenta y progresiva de las úlceras en los pulpejos, pero con progresión de la calcinosis. En esta situación clínica y tras revisar la bibliografía en la que se publican casos aislados de regresión/mejoría importante de la calcinosis con Rituximab se solicita su uso “off label”, empleando una dosis de 375 mg/m²/ semana durante 4 semanas. Tras cuatro meses de evolución hemos apreciado una mejoría clínica con disminución de los fenómenos inflamatorios articulares, menores contracturas y sensación general de encontrarse mejor. Desde un punto de vista objetivo no se ha evidenciado ninguna mejoría en los depósitos de calcio, si bien, no han aparecido nuevas placas.

DISCUSIÓN

El depósito de material calcificado en tejidos blandos es común en los pacientes con esclerosis sistémica, sobre todo en aquéllos con formas limitadas. Alrededor del 40% de pacientes con esclerosis limitada tienen calcinosis. Las lesiones se localizan fundamentalmente en las zonas de presión sobre todo de manos, codos y rodillas. La principal manifestación clínica asociada es el dolor, pudiendo complicarse con el desarrollo de inflamación, ulceración de la piel e infección local tanto de partes blandas como del hueso adyacente. La patógena de estos depósitos es desconocida pero se postula que la extensa vasculopatía con isquemia y daño estructural facilitarían su aparición. Se han intentado diversos tratamientos para calcinosis en el contexto de la esclerodermia como la warfarina, colchicina, diltiazem, minociclina, bifosfonatos, e inmunoglobulinas iv y no farmacológicos (escisión quirúrgica con Láser con CO₂, litotricia extracorpórea) con escasos resultados. Varios estudios han mostrado que Rituximab puede mejorar función pulmonar y fibrosis cutánea en pacientes con esclerodermia difusa. En un estudio recientemente publicado se observó que el tratamiento de un paciente con dos ciclos de Rituximab para una neumopatía intersticial mejoró significativamente la calcinosis que presentaba en rodillas y codos, sin aparición de nuevas lesiones, llegando a desaparecer algunas de las lesiones. En el caso que presentamos el tratamiento con Rituximab no mejoró de forma significativa los depósitos establecidos pero de alguna forma parece que la paciente no ha desarrollado nuevas lesiones. Son necesarios más estudios para valorar el potencial efecto de Rituximab en la calcinosis de los pacientes con esclerodermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr.. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984;27(2): 125-31.
2. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A et al. Experience with rituximab in scleroderma –results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):271
3. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(2):127-36.
4. Melone CP Jr, McLoughlin JC, Beldner S. Surgical management of the hand in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(6):514-20
5. Fujii N, Hamano T, Isaka Y, Ito T, Imai E. Risedronate: a possible treatment for extraosseous calcification. *Clin Calcium*. 2005 Sep;15 Suppl 1:75-8
6. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):795-8.
7. Haroo M, McLaughlin P, Henry M, Harney S. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5(5):299-304.

CAPÍTULO 5

SARCOIDOSIS

5.1. SARCOIDOSIS PULMONAR, CARDIACA Y VASCULITIS, ¿SARCOIDOSIS LIKE-TAKAYASU?

Beatriz Cervantes Bonet
Ana Celia Barnosi Marín
Pedro Mirón Trigueros
Sara Domingo Roa

Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas, Almería.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes en los órganos afectados, principalmente en los pulmones y el sistema linfático. La infiltración granulomatosa del corazón, aunque es menos frecuente, es bien conocida, y produce alteraciones en la conducción y miocardiopatía. La vasculitis sistémica es una complicación poco frecuente de la sarcoidosis que puede afectar a vasos de pequeño y de gran calibre. Presentamos un caso de sarcoidosis con afectación pulmonar, cardíaca y una manifestación clínica poco conocida, la vasculitis de grandes vasos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, sin antecedentes personales de interés, que en agosto/2005 comenzó con febrícula, artralgias y artritis en tobillos. Ante la sospecha de artropatía inflamatoria se inició estudio en consulta de Reumatología. En la radiografía de tórax se observaban unas imágenes nodulares difusas e ingresó en noviembre/ 2005 en Medicina Interna para completar estudio. El paciente no presentaba tos, disnea ni dolor torácico y la exploración física era normal. Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias: analítica, en la que destacaba una ligera anemia con patrón de trastornos crónicos, elevación de parámetros inflamatorios (VSG 85 mm/h, PCR 24 mg/dl), función renal, hepática, iones, LDH, beta-2 microglobulina y FR normales, ECA 60 U/L, inmunoglobulinas y complemento normales, autoanticuerpos negativos, HLA B-27 negativo. La serología infecciosa (Coxiella Burnetti, Rickettsia Conori, Legionella, Mycoplasma Pneumoniae, Toxoplasma, Brucella, VHB, VHC, VIH) fue negativa, al igual que el Mantoux. En el cultivo de esputo se observó desarrollo de flora orofaríngea y los BAAR fueron negativos. Orina de 24 h con calciuria normal. Se realizó electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía de abdomen, todos normales. El TACAR pulmonar mostró condensaciones alveolares múltiples en ambos campos pulmonares parcheadas, adenopatías en mediastino superior, prevasculares e hiliares bilaterales. Ante estos hallazgos se decidió realizar una fibrobroncoscopia, en la que el BAL mostró pocas células; entre los escasos linfocitos predominan los

5. SARCOIDOSIS

linfocitos T CD4, (CD3: 97%, CD4 43%, CD8 28%, LB <1%, LNK <1%). El estudio microbiológico fue negativo y en el citológico no se observaron alteraciones significativas. La asociación de artritis, adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales y condensaciones alveolares parcheadas pulmonares orientaron hacia una posible sarcoidosis como primera posibilidad aunque en el diagnóstico diferencial consideramos otros procesos como enfermedades infecciosas, linfoproliferativas y neumopatías inflamatorias (en especial la BONO). Por ello, para confirmar el diagnóstico de sarcoidosis y descartar otras patologías, se solicitó la realización de biopsia pulmonar al Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. En la consulta de Cirugía Torácica se solicitó un PET-TAC previo a la realización de la biopsia pulmonar, en el que se observaron focos de captación en LSD y LID, en segmento apical del LII, en mediastino e intensa actividad metabólica en hígado y bazo, con pequeñas nodulaciones en su interior. Con estos hallazgos, se decidió realizar una biopsia hepática, que mostró un granuloma incompleto y periférico, compatible con hepatopatía granulomatosa. No se realiza biopsia pulmonar. El diagnóstico definitivo fue de sarcoidosis pulmonar estadio II y hepática, y se inició tratamiento con corticoides a dosis de 0,5 mg/Kg de peso con pauta descendente hasta suspender, quedando asintomático y sin tratamiento hasta septiembre/2012, que comienza con cansancio, disnea, presíncope y palpitaciones ante mínimos esfuerzos. Por dicho motivo ingresó en Cardiología en noviembre/2012. En la exploración física destacaba la presencia de un ritmo de galope en la auscultación cardiaca y una asimetría de pulsos en extremidades superiores. Se solicitaron entonces las siguientes exploraciones complementarias: analítica, con troponinas normales, elevación de parámetros inflamatorios (PCR 9,79 mg/dl, VSG 62 mm/h, leucocitos 13.84 x10e3/uL), estudio de autoinmunidad negativo, serología infecciosa negativa, ECA 28 UI/L y orina de 24h con hipercalciuria. El electrocardiograma mostró un trastorno de conducción intraventricular similar a BRI, T negativas de V3-V6, sin signos de isquemia aguda. En la radiografía de tórax se apreciaba cardiomegalia y un infiltrado alveolointersticial bibasal (Figura 1).

En el ecocardiograma el VI estaba dilatado, levemente hipertrófico con hipoquinesia global severa, FE VI 29%, PPS 34 mmHg. En la gammagrafía con galio no se observó ningún depósito patológico que sugiriese sarcoidosis activa, solo esplenomegalia difusa. Se realizó un TAC tóraco-abdominal donde se describieron los siguientes hallazgos: cardiomegalia, adenopatías de pequeño tamaño 11 mm a nivel hilar derecho y subcarinales de 12 mm, a nivel parenquimatoso ligero engrosamiento septal con pequeñas áreas mal definidas de tenue infiltrado en vidrio deslustrado, mínimo engrosamiento micronodular en región de cisura mayor, bandas parenquimatosas con áreas de atelectasias vasculares en ambos lóbulos inferiores y en la región lingular, tres pequeñas lesiones hipodensas la mayor de 6 mm que sugieren microquistes de LHD, sin otras alteraciones relevantes (Figura 2).



Figura 1: radiografía de tórax.



Figura 2: TAC torácico.

Se decidió entonces realizar una coronariografía para descartar cardiopatía isquémica. Las arterias coronarias eran normales y se visualizó una oclusión crónica de arteria humeral derecha con buena circulación colateral, estenosis severa en arteria humeral izquierda, carótidas comunes sin estenosis y la aortografía descendente fue normal. La telemetría registró taquicardia sinusal a 100-110 lpm y se completó el estudio con una exploración oftalmológica que fue normal. Ante la sospecha de miocardiopatía dilatada secundaria a sarcoidosis cardiaca, se inició tratamiento con betabloqueantes, IECAs, antiagregación, diuréticos y como tratamiento inmunosupresor, prednisona 60 mg/d y metotrexate 15 mg/semanales, con buena respuesta clínica. Al alta mejoró la FEVI (40%), y quedaba pendiente la realización de una RMN cardiaca (solicitada a otro centro) y una arteriografía de miembro superior para estudio de la estenosis arterial humeral encontrada como hallazgo casual al realizar la coronariografía. La RMN cardiaca se realizó de forma ambulatoria en marzo/2013, con el siguiente resultado: VI no dilatado ni hipertrófico con función sistólica en el límite inferior de la normalidad. VD no dilatado ni hipertrófico con función sistólica conservada. Aurículas no dilatadas. No se observan imágenes sugerentes de edema en miocardio ni captaciones patológicas. El paciente reingresó en abril/2013 por parestesias en miembros superiores e inferiores. Refería clínica de claudicación de miembros superiores desde hacía años, mayor en miembro superior derecho, no invalidante, y en la exploración física presentaba una diferencia de TA > 10 mmHg en ambos brazos y ausencia de pulsos humerales y distales en ambos miembros superiores, con axilar conservado. La analítica general era normal, únicamente destacaba una VSG ligeramente elevada. Se realizó una arteriografía de miembro superior bilateral donde se observó una oclusión de arteria humeral proximal derecha, siendo el segmento ocluido de longitud media, con reinyección en humeral media por medio de multitud de colaterales las cuales mostraban aspecto tortuoso, el resto de la arteria humeral muestra un aspecto liso (Figura 3). Estenosis filiforme corta en arteria humeral proximal izquierda con colaterales locorreregionales y el resto de arteria humeral de aspecto liso (Figura 4).

Por la clínica referida de parestesias en extremidades inferiores se solicitó además una angioRMN de miembros inferiores, con ejes iliacos sin estenosis, discreta dilatación fusiforme en extremo distal de arteria femoral superficial derecha, estenosis significativa en tercio distal de arteria femoral superficial izquierda (Figura 5), troncos tibioperoneos permeables en su tercio proximal aunque de escaso calibre para la edad del paciente.

El electromiograma fue normal. Tras consultar con el Servicio de Cirugía Vasculr, no se pudo realizar biopsia de las arterias afectadas y se descartó la necesidad de realizar cirugía revascularizadora en ese momento. Se realizó una biopsia de arteria temporal, que fue negativa. El diagnóstico es el de una posible vasculitis granulomatosa o sarcoidea, actualmente sin signos de actividad, con oclusión y estenosis de arterias humerales

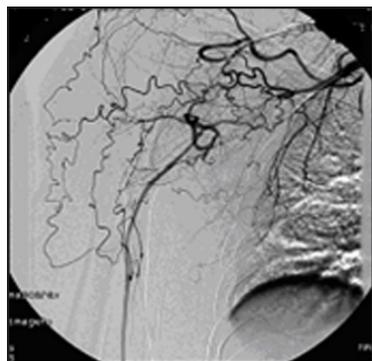


Figura 3: arteriografía de miembro superior derecho.

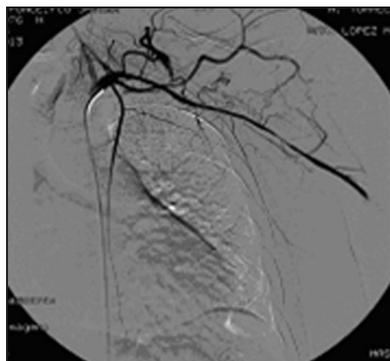


Figura 4: arteriografía de miembro superior izquierdo.

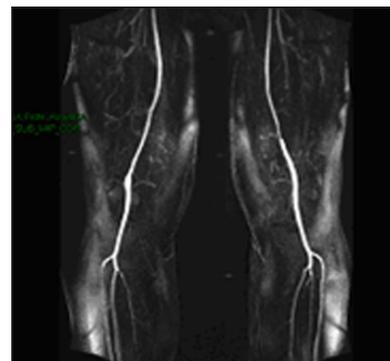


Figura 5: angioRMN de miembros inferiores.

residuales, aunque según los criterios de la American College of Rheumatology cumple criterios para ser diagnosticado de una arteritis de Takayasu. En este momento se solicitó un nuevo PET-TAC para confirmar que no había datos de actividad inflamatoria. Se ha mantenido el tratamiento inmunosupresor que recibía el paciente, con prednisona 10 mg/d y metotrexate 20 mg/semanales, iniciado para el tratamiento de la sarcoidosis cardiaca.

DISCUSIÓN

Ante la presencia de un cuadro clínico y/o radiológico compatible con una sarcoidosis hay que demostrar la presencia de los típicos granulomas no caseificantes en uno o más órganos, descartar causas infecciosas y excluir otras enfermedades granulomatosas. Solo en los casos muy típicos de sarcoidosis aguda, como, por ejemplo, el Síndrome de Löfgren (que consiste en la asociación de eritema nudoso, adenopatías hiliares bilaterales con o sin infiltrados pulmonares), no es necesaria la confirmación histológica para el diagnóstico ^{1,2}. En nuestro caso se solicitó inicialmente la realización de una biopsia pulmonar, que fue sustituida por la biopsia hepática al detectarse en el PET datos de intensa actividad inflamatoria en hígado.

El PET es una prueba diagnóstica de utilidad creciente en los últimos años en el diagnóstico de sarcoidosis. Permite identificar sitios activos para la realización de biopsia, estudiar la afectación cardiaca (sobre todo en pacientes portadores de marcapasos en los que no se puede realizar una RMN cardiaca) y es útil para valorar la actividad de la enfermedad, extensión y respuesta al tratamiento. Su sensibilidad es muy superior a la gammagrafía con galio ^{3,4}.

En la biopsia hepática de nuestro paciente se identificó un granuloma que permitió el diagnóstico histológico, si bien el tipo de tejido en el que se demuestran los granulomas también influye en la especificidad para realizar el diagnóstico. La presencia de granulomas en una biopsia hepática es menos específica que en otros órganos y requerirá un diagnóstico diferencial más amplio.

La afectación cardiaca en la sarcoidosis es menos frecuente que la pulmonar. Se ha descrito en el 5% de los casos en forma clínica o por alteraciones electrocardiográficas, sin embargo está presente en el 20-30% de las autopsias y es responsable del 50% de las muertes en pacientes con sarcoidosis. Las causas más frecuentes son la muerte súbita, que puede ser provocada por bloqueos aurículo-ventriculares, arritmias ventriculares graves o asistolia y la miocardiopatía. El paciente cumple criterios para el diagnóstico de sarcoidosis cardiaca (Tabla 1).

Aunque no se pudo realizar la RMN cardiaca en el momento del comienzo de los síntomas y antes del inicio del tratamiento inmunosupresor por no estar disponible en nuestro centro, se cumple un criterio mayor (disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección menor del 50%) y dos criterios menores (alteraciones en el ECG y alteraciones en el ecocardiograma). Además, el diagnóstico previo de sarcoidosis pulmonar y hepática, la ausencia de síntomas infecciosos y de alteraciones en la coronariografía que descartaron cardiopatía isquémica, sumado a la rápida respuesta al tratamiento inmunosupresor, apoyaron este diagnóstico y no se consideró necesaria la realización de biopsia endomiocárdica. El diagnóstico definitivo implica la confirmación histológica, sin embargo, la sensibilidad de la biopsia endomiocárdica es baja debido a que la infiltración granulomatosa es parcheada, y es necesaria la realización de múltiples biopsias o biopsias dirigidas a zonas con lesiones en pruebas de imagen. Actualmente se recomienda la realización de biopsia endomiocárdica en caso de miocardiopatía no explicada por otras causas y si no hay posibilidad de biopsia en otra localización ⁵.

Tabla 1: criterios diagnósticos de sarcoidosis cardiaca.

Grupo diagnóstico histológico	La sarcoidosis cardiaca es confirmada cuando una biopsia endomiocárdica demuestra granulomas epitelioides no caseificantes con diagnóstico histológico o clínico de sarcoidosis extracardiaca
Grupo diagnóstico clínico	Aunque la biopsia endomiocárdica no demuestra granulomas epitelioides no caseificantes, la afectación extracardiaca se diagnostica clínica o histológicamente y cumple las siguientes condiciones: - 2 o más de 4 criterios mayores. - 1 de los 4 mayores y 2 o más de los 5 menores.
Criterios mayores	1. BAV avanzado. 2. Engrosamiento basal del septum interventricular. 3. Gammagrafía con galio cardiaca positiva. 4. Disfunción VI con FE inferior 50%.
Criterios menores	1. Alteraciones en ECG. 2. Alteraciones en ecocardiograma. 3. Defectos de perfusión con Ta o Tc. 4. Captación con Ga en RMN cardiaca. 5. Biopsia con fibrosis intersticial o infiltración monocitos.

La arteritis de Takayasu es una vasculitis de grandes vasos de etiología desconocida que afecta principalmente a la aorta y sus ramas. La inflamación, estenosis, oclusión o dilatación de los vasos afectados da lugar a una gran variedad de síntomas. Se ha descrito su asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como la enfermedad de Crohn ⁶ y el lupus eritematoso sistémico ⁷, sin embargo solo hay publicados unos pocos casos de arteritis de Takayasu u otras formas de aortitis y sarcoidosis. Weiler et al argumentan que en presencia de sarcoidosis la arteritis de Takayasu presenta una etiología común y proponen el término de síndrome de Takayasu para estos casos. Observaron que el diagnóstico de sarcoidosis precede al de la arteritis de Takayasu de 2 a 17 años ⁸⁻⁹. Otros autores la denominan vasculitis granulomatosa like arteritis de Takayasu. Consideran esta entidad una complicación de la sarcoidosis, y recomiendan realizar una exploración vascular en los pacientes con sarcoidosis para detectar posibles casos de arteritis inflamatoria que puede ser asintomática ¹⁰. La mayoría de los casos descritos en la literatura fueron tratados con éxito con corticoides y otros inmunosupresores, siendo el más frecuentemente utilizado el metotrexate ^{8, 10, 11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Israel-Bieta D, Valeyre D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:510-515
2. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67
3. Remy L.M. Mostard, Marinus J.P.G. van Kroonenburgh, Marjolein Drent. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:538-544
4. Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V. FDG PET Imaging in Sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 2013;43:404-11
5. Chapelon-Abric C. Cardiac sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19:493-502
6. Reny JL, Paul JF, Lefévre C, Champion K, Emmerich J et al. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. *Ann Med Int* 2003;154:85-90
7. Wesemann D, Costenbader Kh, Coblyn J. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome: Case reports and discussion from the Brigham and woman's hospital Lupus center. *Lupus* 2009;18:202-5
8. Isma Rafiq MD, Vidya Nadig MD, Leisa J Freeman MD. Sarcoidosis, microvascular angina and aortitis: New dimensions of de "Takayasu syndrome". A case report. *Int J Angiol Vol* 2007;16:113-4
9. Weiler V, Redtenbacher S, Bancher C, Fischer MB, Smolen JS. Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:850-3
10. Hamzaoui A, Salem R, Klii R, Harzallah O, Berriche O et al. Co-existing sarcoidosis and Takayasu arteritis: report of a case. *Int Arch Med* 2011;4:9.
11. Vours C, Ammoury A, Cordel N, Lamant L, Chaufour X, Paul C. Large-vessel granulomatous vasculitis during the course of sarcoidosis: Takayasu's arteritis?. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(12):890-3

5.2. MUJER CON DOLOR TORÁCICO, TAQUICARDIA VENTRICULAR Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Raquel Ríos Fernández
María Ruiz Ruigómez
Marta García Morales
Concepción Fernández Roldán

*Unidad de Enfermedades Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Cecilio, Granada.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, osteoartritis, inestabilidad lumbosacra con afectación radicular a nivel de L4-S1 y osteoporosis con aplastamiento de L1. Fue diagnosticada de sarcoidosis pulmonar en el 2002 a raíz de la aparición de eritema nudoso. Se le hizo un TAC de tórax observándose múltiples adenopatías mediastínicas e hiliares, una exploración funcional respiratoria donde se observó una obstrucción de predominio periférico y leve disminución de la KCO, y una broncoscopia con biopsia transbronquial describiéndose en la anatomía patológica inflamación crónica granulomatosa de tipo epitelioides sin necrosis. Desde entonces seguía tratamiento esteroideo a dosis bajas. Como antecedentes quirúrgicos estaba intervenida de una hernia discal L3-L4, de una prótesis de rodilla derecha y de una fractura subtrocantérea. En esta última intervención quirúrgica, en el 2011, la paciente presentó en el postoperatorio un episodio de extrasístoles supraventriculares con conducción aberrante en bigeminismo pasando a taquicardia supraventricular y ritmo sinusal en varias ocasiones. Ante tal situación se administró lidocaína y atropina apareciendo una taquicardia de QRS ancho (160 ms) (Figura 1). Tras su salida de reanimación fue valorada por cardiología. Se realizó un ecocardiograma que fue informado como normal y se atribuyó el evento arrítmico a las drogas administradas.



Figura 1: extrasístoles supraventriculares con conducción aberrante en bigeminismo pasando a taquicardia de QRS ancho tras la administración de lidocaína y atropina.

En agosto/2013, la paciente se despertó con sensación de opresión torácica irradiada a brazo izquierdo y malestar general. Acudió a su centro de salud donde se le realizó un ECG que mostraba un ritmo sinusal a 75 lpm con BRIHH, elevación de ST de 8 mm en V3 y de 5 mm en V2 y V4. Se le prescribió 250 mg de acetilsalicílico y nitroglicerina sublingual trasladándose a nuestro hospital. Al llegar a Servicio de Urgencias se realizó un nuevo ECG que mostraba elevación del segmento ST de unos 4 mm en V3 y de 2 mm en V2-V4, y unos enzimas cardiacos observándose daño miocárdico (troponina 35 ng/l), por lo que se decide su ingreso en UCI. Durante su estancia en UCI presentó extrasistolia ventricular frecuente con rachas de QRS ancho sugerentes de taquicardia ventricular no sostenida (Figura 2). Se hizo una coronariografía que fue normal y se trasladó al Servicio de Cardiología.

En la sala de Cardiología la paciente permaneció sintomática, estable hemodinámicamente, pero presentando rachas de taquicardia ventricular monomorfa no sostenida. Se realizó un ecocardiograma donde se observó un ventrículo moderadamente dilatado, con espesor de paredes en el límite superior de la normalidad e hipoquinesia global con función sistólica global moderadamente deprimida (FE 40%), todo ello compatible con una miocardiopatía dilatada y se procedió a la colocación de un DAI-TRC.

Entre las pruebas complementarias solicitadas destacaban: hemograma normal, bioquímica normal incluyendo valores normales de ECA, calcio, y calciuria en orina de 24 horas. Subpoblaciones linfocitarias con ratio CD4/CD8 3.02. Serologías de VHB, VHC y VIH negativas. Test de Igra: positivo. Radiografía de tórax normal. Exploración funcional respiratoria con patrón obstructivo periférico y DLCO ligeramente disminuida. La valoración oftalmológica fue normal. RM cardíaca: dilatación del ventrículo izquierdo con grosor de pared conservado, hipoquinético en todos sus segmentos, destacando en el ápex con una aquinesia, una hiperintensidad focal y un pequeño foco de realce transmural (Figura 3).

Se realizaron asimismo una:

- Gammagrafía con Galio: imágenes planares de tórax y cabeza normales. En las imágenes topográficas se observaban áreas focales de captación de galio en miocardio (aurícula derecha, septum y cara inferior) (Figura 4).
- Gammagrafía de perfusión con ^{99m}Tc sestamibi: en estudio de perfusión miocárdica tras estimulación con adenosina se observó persistencia de algunos defectos de captación en reposo con repercusión paradójica en la cara anteroseptal (Figura 5).
- PET-TAC: intensa captación difusa miocárdica que afecta a todo el ventrículo izquierdo. Captación moderada y simétrica en parótidas (Figura 6).

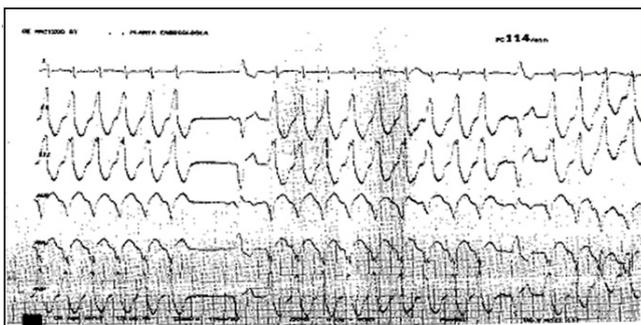


Figura 2: Taquicardia ventricular monomorfa no sostenida.

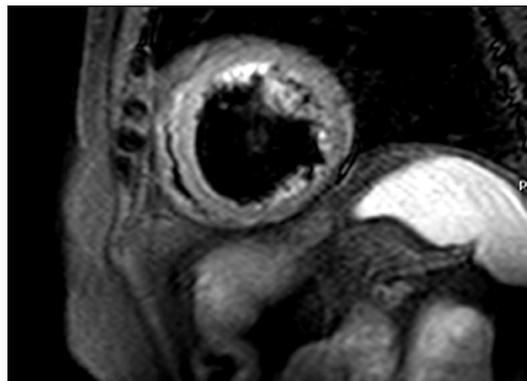


Figura 3: RMN cardíaca: hiperintensidad focal y un pequeño foco de realce transmural en el apex cardíaco..

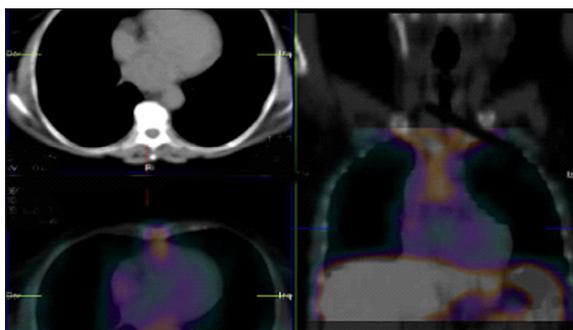


Figura 4: Gammagrafía con Galio: captación de galio en aurícula derecha, septum y cara inferior.

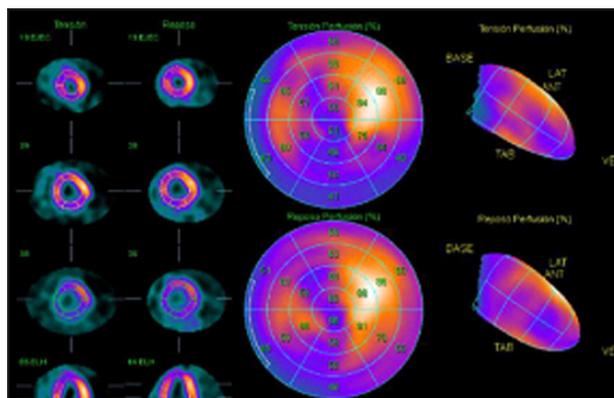


Figura 5: Gammagrafía de perfusión con ^{99m}Tc sestamibi: defectos de captación en reposo con repercusión paradójica en cara anteroseptal.

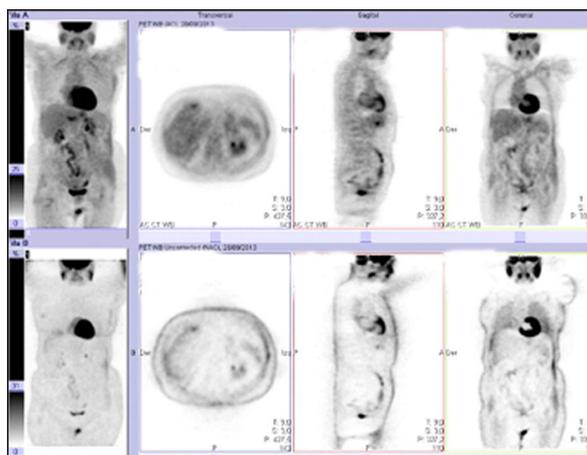


Figura 6: PET: captación de todo el ventrículo izquierdo y de parótidas.

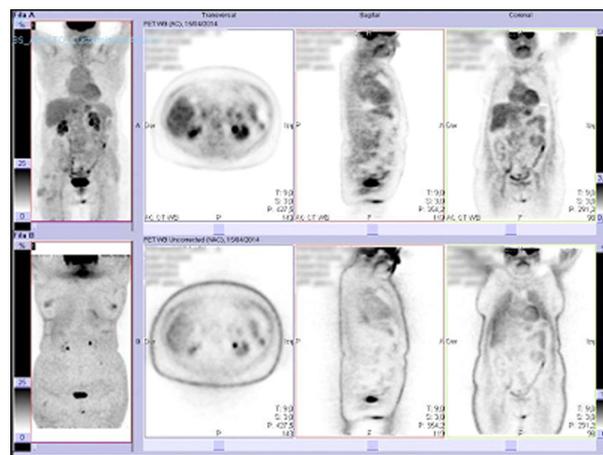


Figura 7: PET: disminución de la captación difusa miocárdica, con distribución parcheada atípica, y desaparición de la captación en las glándulas parótidas.

Diagnóstico diferencial: se centró en la presencia de una miocardiopatía dilatada con taquicardia ventricular. Dado el antecedente de sarcoidosis la primera sospecha fue de sarcoidosis cardíaca. No obstante se descartaron bien por la clínica o las exploraciones solicitadas enfermedades infecciosas (Cosackie, bacteriana, micobacterias, fúngica, Rickettsia, enfermedad de Lyme, parásitos), enfermedades de depósito (hemocromatosis, amiloidosis), sistémicas (LES, esclerodermia, arteritis de células gigantes), fármacos (quimioterápicos, antiretrovirales, fenotiazinas, cloroquina, clozapina), tóxicos (etanol, cocaína, anfetaminas, cobalto, plomo, mercurio, CO, berilio), alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia, hipofosfatemia, uremia), déficit nutricionales (tiamina, selenio, carnitina), alteraciones endocrinas (tiroideas, de hormona del crecimiento, feocromocitoma, Cushing) o neuromusculares (Duchenne, distrofia miotónica, ataxia de Fiedreich), miocardiopatía familiar, SAOS, que pueden producir un cuadro de miocardiopatía dilatada.

Diagnóstico: Sarcoidosis cardíaca (miocardiopatía dilatada, taquicardia ventricular monoforma sostenida, infarto simulado). Sarcoidosis pulmonar inactiva. Infección tuberculosa latente.

Tratamiento y evolución: Se inició tratamiento con 20 mg de prednisona asociado a 100 mg/d de azatioprina e isoniacida. A los 8 meses de tratamiento se repitió el PET observándose una clara disminución de la captación difusa miocárdica, con distribución parcheada atípica, y desaparición de la captación en las glándulas parótidas (Figura 7).

DISCUSIÓN

Se presenta una sarcoidosis cardiaca en una paciente con antecedentes de sarcoidosis pulmonar, en ese momento inactiva. La sarcoidosis cardiaca es un cuadro difícil de diagnosticar. Aparece en un 40% de los pacientes con sarcoidosis sistémica ¹ y puede aparecer antes, durante o después de la afectación de otros órganos, con una mortalidad de hasta un 50%. Sólo un 5% de los pacientes con sarcoidosis tienen manifestaciones clínicas de enfermedad cardiaca y sólo un 40-50% de enfermos con sarcoidosis cardiaca en la autopsia tiene un diagnóstico realizado en vida ², ya que la mayoría cursan de forma silente ³. Si las manifestaciones cardiacas ocurren en un paciente con sarcoidosis multisistémica, el diagnóstico se sostiene fuertemente. Sin embargo cuando la disfunción cardiaca es la única manifestación el diagnóstico se demora. La clínica es muy variable, desde arritmia a fallo cardiaco, alteraciones valvulares, infarto simulado o muerte súbita. Todo ello depende de la localización y predilección de los granulomas por el tejido de conducción, miocardio o endotelio. De entre todas ellas la clínica más frecuente es el fallo cardiaco. Dentro de las arritmias el bloqueo AV es la más frecuente, y las arritmias ventriculares es la segunda presentación que más aparece. El diagnóstico y tratamiento temprano es esencial ya que mejora el pronóstico. Existen distintas guías y recomendaciones acerca de cómo hacer la aproximación diagnóstica. Una de las más utilizadas es la de la sociedad japonesa de sarcoidosis (Tabla 1) ⁴.

Aunque la prueba más específica es la biopsia miocárdica, sin embargo su eficacia es limitada por la distribución parcheada de los granulomas, llegándose al diagnóstico sólo en un 20%, por lo que la mayoría de las veces tenemos que apoyar el diagnóstico en las pruebas de imagen. La ecocardiografía suele ser anormal en el 67% encontrando alteraciones como dilatación del VI, hipertrofia ventricular, adelgazamiento del septo, hipoquinesia, aneurismas ventriculares y alteraciones valvulares ⁵. Otras pruebas utilizadas hasta ahora han sido la gammagrafía con galio o la gammagrafía de perfusión. Tanta una como otra nos sirven para diferenciar entre enfermedad activa e inactiva y para ver la respuesta al tratamiento. Aunque la sensibilidad de la gammagrafía con galio es muy baja (0-36.4%), la combinación de ambas mejora la detección. Sin embargo hoy por hoy las pruebas de elección son la RMN cardiaca y el PET. La RMN tiene una sensibilidad de hasta el 100% y una especificidad del 83% ⁶. La inflamación aguda se muestra como un aumento de captación precoz mientras que las áreas cicatriciales y la fibrosis aparecen como captación tardía. El PET también tiene una alta sensibilidad y especificidad (sensibilidad del 100% y especificidad del 90%) ⁷ y además es una alternativa en caso de que exista insuficiencia renal o se haya procedido previamente a la colocación de marcapasos. Sólo si se inicia el tratamiento precozmente, mejorará la función cardiaca. El tratamiento de elección son los corticoides, previniendo el remodelado cuando estamos por encima de una FEVI del 55%. Si está por debajo se consigue disminuir los volúmenes y mejorar la fracción de eyección. Si está por debajo del 30%, no se consigue ni mejorar los volúmenes ni la FE ⁸. En nuestro caso la paciente tenía una FE del 35% e iniciamos tratamiento con 20 mg de prednisona. La dosis no está determinada, pero se ha demostrado un incremento de la supervivencia en los tratados con respecto a los no tratados

Tabla 1: Guía para el diagnóstico de sarcoidosis cardiaca por la Sociedad Japonesa de Sarcoidosis.

Criterios histológicos	Biopsia cardiaca con granulomas epitelioides no caseificantes con diagnóstico clínico o histológico de sarcoidosis extracardiaca.
Criterios clínicos	En ausencia de una biopsia endomiocárdica o en ausencia de granulomas típicos en la biopsia cardiaca cuando se ha demostrado una sarcoidosis extracardiaca y existe una combinación de criterios mayores y menores como: - Más de 2 de los 4 criterios mayores. - 1 de los 4 criterios mayores y 2 o más de los menores.
Criterios mayores	A) Bloqueo AV avanzado. B) Adelgazamiento basal del septum ventricular. C) Captación de gadolinio en la gammagrafía cardiaca. D) FEVI<50%.
Criterios menores	A) ECG con taquicardia ventricular, frecuentes latidos prematuros ventriculares, BRDHI con ondas Q patológicas, desviación anormal del eje. B) Ecocardiograma con anomalías del movimiento de la pared, aneurismas ventriculares o engrosamiento de la pared. C) Defectos de perfusión en la gammagrafía cardiaca. D) Retardo en la captación de gadolinio en la RMV. F) Fibrosis intersticial o infiltración monocitaria en la biopsia endomiocárdica.

(75% vs 10%) y no se ha observado diferencia en la curva de supervivencia en aquellos tratados con altas dosis con respecto a los tratados con bajas dosis ⁹. Se puede usar metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida en aquellos pacientes donde se quiera ahorrar esteroides o en aquellos refractarios a estos. Y hay casos descritos donde el infliximab ha mejorado las alteraciones de conducción ¹⁰. En cuanto al tratamiento de las taquicardias ventriculares, los esteroides no previenen, la amiodarona estaría contraindicada si hay afectación pulmonar y los B-bloqueantes aumentan el riesgo de bloqueos. Lo recomendado sería la ablación por radiofrecuencia, con una tasa de éxito del 25-55%. Según la Guía AHA/ACC/HRS (2008) se recomienda la implantación del DAI-TRC, con evidencia de recomendación II, si existe bloqueo AV de 2-3er grado y/o taquicardia ventricular no sostenida y/o una FE <30%. En caso de no presentar ninguno de ellos se debe de realizar un estudio electrofisiológico ¹¹. El trasplante cardiaco estaría indicado en caso de taquiarritmias ventriculares resistentes, insuficiencia cardiaca severa o pacientes refractarios a IECAS, B-bloqueantes y diuréticos. La evolución no es favorable, pudiendo recurrir entre la 24 semana y los 19 meses y la curva de supervivencia es peor con respecto a otros trasplantados ¹². Quizás nos quede la duda de si podría tratarse de una TBC cardiaca ya que el Igra resultó ser positivo, pero la afectación cardiaca por TBC miliar es <10%, suele ser asintomática y predomina la afectación pericárdica, que muy raramente suele ser por tuberculomas. En conclusión la sarcoidosis cardiaca puede o no acompañar a la sarcoidosis pulmonar. El pronóstico es nefasto. Y ya que la mayoría de las veces cursa de manera asintomática y no tiene por qué acompañar a la sarcoidosis pulmonar, es importante conocerla para poder llegar a un diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento lo más precozmente posible.

5. SARCOIDOSIS

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta, D., et al., Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*, 2008. **133**(6): p. 1426-35.
2. Sekhri, V., et al., Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci*, 2011. **7**(4): p. 546-54.
3. Mantini, N., et al., Cardiac sarcoid: a clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. *Clin Cardiol*, 2012. **35**(7): p. 410-5.
4. Soejima, K. and H. Yada, The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. **20**(5): p. 578-83.
5. Chapelon-Abric, C., et al., Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2004. **83**(6): p. 315-34.
6. Smedema, J.P., et al., The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2005. **128**(3): p. 1629-37.
7. Okumura, W., et al., Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*, 2004. **45**(12): p. 1989-98.
8. Chiu, C.Z., et al., Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(1): p. 143-6.
9. Yazaki, Y., et al., Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(9): p. 1006-10.
10. Baughman, R.P. and E.E. Lower, Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001. **18**(1): p. 70-4.
11. Nery, P.B., E. Leung, and D.H. Birnie, Arrhythmias in cardiac sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Curr Opin Cardiol*, 2012. **27**(2): p. 181-9.
12. Akashi, H., et al., Outcome of patients with cardiac sarcoidosis undergoing cardiac transplantation--single-center retrospective analysis. *J Cardiol*, 2012. **60**(5): p. 407-10.

CAPÍTULO 6

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

6. PACIENTE DE 17 AÑOS CON FIEBRE RECURRENTE

Rocío González León
Francisco José García Hernández
Enrique Montero Mateos
María Jesús Castillo Palma

*Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar.
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 17 años sin antecedentes familiares de interés salvo por madre afecta de otosclerosis. Estudiante de 2º bachillerato; sin alergias conocidas a medicamentos, no fuma, ni bebe alcohol ni consume drogas ilícitas. Antecedentes personales de menarquia a los 12 años con ciclos irregulares por lo que realiza tratamiento con anticonceptivos, Urticaria a frigore recién nacida que se trató con antihistamínicos y sin que presentara clínica posterior, otitis media aguda a los 13 años, mononucleosis infecciosa a los 14 años, acné inflamatorio en seguimiento por Dermatología desde los 14 años y barotraumatismo, durante viaje en avión, del oído izquierdo en el año 2011 del que se recuperó sin secuelas.

A los 15 años de edad (abril 2010) comenzó con episodios febriles consistentes en fiebre elevada de hasta 39.5°C de unos 7 días de duración, en ocasiones acompañados de otalgia y odinofagia, a veces con secreciones amigdalares, y que aparecían unas tres veces al año. Durante los años 2011 y 2012 la frecuencia de los episodios aumentó, presentando hasta 6 en el mismo año, con pobre respuesta a antiinflamatorios no esteroideos y diversos ciclos de antibioterapia empíricos. En el año 2013 los episodios febriles que persistían, eran prácticamente mensuales, sin relación con ciclo menstrual, y más duraderos (Figuras 1 y 2), en ocasiones se acompañaban de adenitis cervical y aftas orales (mucosa yugal) y se añadió además cefalea holocraneal coincidente con ascenso térmico, malestar abdominal previo a la aparición de la fiebre, gonalgia bilateral y sensación de hinchazón generalizada. Tras la resolución de la fiebre refería intensa astenia y fatigabilidad. En ningún momento tuvo artritis, clínica ocular, cutánea, fenómeno de Raynaud, pérdida ponderal, hipoacusia y no tenía otros antecedentes epidemiológicos de interés. La exploración era rigurosamente normal, con un peso de 59.5 Kg y una talla 160 cm.

Entre las pruebas complementarias solicitadas destacaban: analítica general con glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, proteínas totales, transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, proteinograma, complemento, ácido úrico, inmunoglobulinas, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hormona tirotrópica, enzima convertidora de angiotensina, anticuerpos antinucleares, hemograma, coagulación, sistemático de orina, hemocultivos seriados y con incubación prolongada, urocultivo, coprocultivo (incluidos parásitos), intradermorreacción de Mantoux y serología para virus hepatitis B, C, virus de inmunodeficiencia humana, Parvovirus B-19 y Treponema ssp, normales o negativos.

6. SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

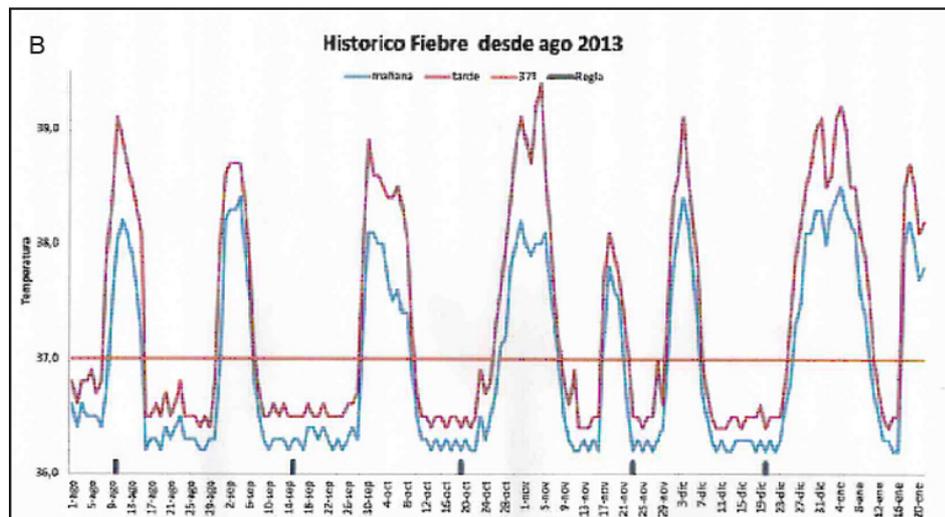
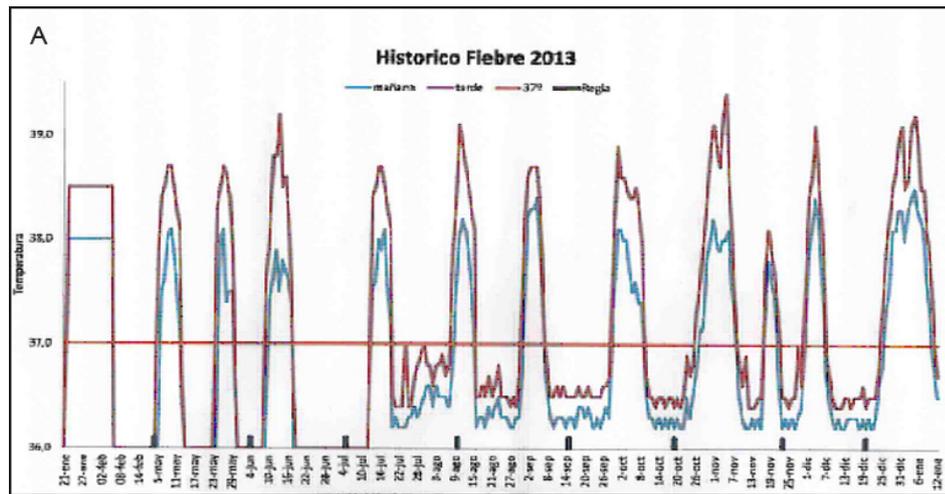


Figura 1: A y B: Registro de temperatura que aporta la paciente.

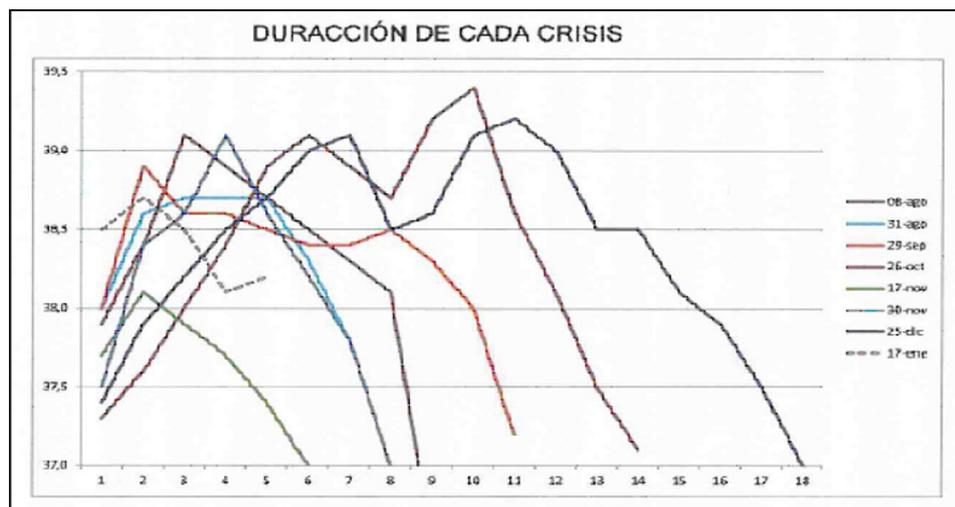


Figura 2.

Serología IgG positiva para Citomegalovirus y Epstein Barr con IgM negativa. Se realizaron, además, electrocardiograma, radiología simple de tórax, ecografía abdominal y tomografía axial computarizada de senos paranasales en las que tampoco se comprobaron alteraciones dignas de mención. Finalmente se realizó determinación de inmunoglobulina D (34.2 mg/dl; elevada) y de subclases de inmunoglobulina G, que fueron normales. Inicialmente, y una vez descartadas causas infecciosas, se sospechó que el cuadro clínico podía corresponder a una fiebre mediterránea familiar por lo que, en espera del estudio genético, se inició tratamiento con colchicina (0.5 mg dos veces al día) sin que se obtuviera respuesta clínica y con mala tolerancia; la paciente presentó diplopía, que se resolvió tras la suspensión del tratamiento. Se ensayó asimismo tratamiento con glucocorticoides (deflazacort, 30 mg al día) y ciclosporina A sin respuesta. Por ello, se amplió el estudio genético para la identificación de otros síndromes autoinflamatorios de fiebre periódica, con los siguientes resultados:

- a) Estudio genético de fiebre mediterránea familiar: secuenciación de los 10 exones y zonas adyacentes del gen de la marenostina, MEFV, donde se indentifica una mutación en homocigosis en el codón 202 (exón-2) que consiste en el cambio CCG>CAG que predice un cambio de aminoácido de arginina por glutamina en la proteína MEVF (p.R202Q).
- b) Estudio genético de mutaciones en el receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) (TNFRSF1A): secuenciación de los exones 2,3,4, así como de las regiones adyacentes del gen del receptor del TNF con indentificación de una mutación en homocigosis en el codón 46 (exón-3) que consiste en el cambio CCG>CTG que predice un cambio de aminoácido de prolina por leucina en la proteína TNFRS1A (p.P46L).
- c) No fue posible hacer estudio del gen de la mevalonato quinasa.

Con este resultado se inició tratamiento con anakinra (100 mg subcutáneos al día) y tras 3 meses de tratamiento se ha controlado la fiebre (sólo ha presentado un episodio de menor duración) y han mejorado las artromialgias, aunque se mantiene la astenia.

Diagnóstico: Síndrome TRAP, variante P46L.

DISCUSIÓN

El síndrome TRAP es un síndrome de fiebre periódica asociado a mutaciones del receptor del gen de TNF, localizado en el cromosoma 12, que codifica para el receptor TNF alfa de 55 KD. Hay más de 70 mutaciones descritas, la mayoría localizadas en los primeros dominios N-terminales ricos en cisteína. Casi el 94% de las mutaciones consisten en cambios de nucleótidos en los exones 2, 3, 4 y 6 que codifican la región extracelular del receptor TNF y que afectan a su estructura y función.¹⁻⁵ Existe una gran variabilidad fenotípica (edad de inicio, gravedad de manifestaciones, etc...) que en gran parte es debida al amplio espectro de mutaciones posibles, unas estructurales o de alta penetrancia (afectan a residuos de cisteína), otras no estructurales o de baja penetrancia (afectan a residuos de prolina) y otras de significado aún incierto y que podrían corresponder más a polimorfismos (se encuentran hasta en el 5% de sujetos sanos de determinadas etnias) que a verdaderas mutaciones. Aproximadamente el 50 % de las mutaciones conocidas son de alta penetrancia: la enfermedad comienza en los primeros años de vida, los pacientes tienen manifestaciones clínicas graves y un alto riesgo de desarrollar amiloidosis. Sin embargo, los pacientes con mutaciones de baja penetrancia son pacientes que debutan en la edad adulta y tienen manifestaciones más leves y atípicas que pueden simular otros síndromes autoinflamatorios^{1,4}. Las más frecuentes son las variantes R92Q y

P46L, aunque se han descrito otras. Estas mutaciones también se han descrito en sujetos sanos, por lo que su papel etiopatogénico ha sido motivo de debate. De hecho, en el año 2006, Ravet et al ², en un estudio prospectivo que incluyó a 89 pacientes, llegan a la conclusión de que dichas variantes podrían constituir más polimorfismos que mutaciones patogénicas, estas mutaciones se encuentran en el 2.9% de sujetos de origen magrebí (la mayoría de los pacientes de dicho estudio eran de esta procedencia) y hasta en el 9.8 % de sujetos del África subsahariana. Sin embargo, en el año 2013, Cantarini et al ¹, comunican los resultados de un estudio retrospectivo en el que se analizan las manifestaciones clínicas y la respuesta terapéutica en adultos con TRAPS, con mutaciones de baja penetrancia, y se comparan con las de aquellos pacientes con mutaciones de alta penetrancia y con las de pacientes con síntomas inflamatorios recurrentes con estudio genético negativo. Observan que los pacientes con variantes de alta penetrancia tenían una edad inferior en el momento del comienzo de los síntomas y una historia familiar positiva en un mayor porcentaje así como un mayor riesgo de amiloidosis y mayor frecuencia de dolor abdominal. También observaron que los pacientes con variantes de baja penetrancia presentaban con mayor frecuencia que el resto pericarditis recurrente. En cuanto a los marcadores inflamatorios, los pacientes con variantes de baja penetrancia tenían, por término medio, valores significativamente más bajos. Respecto al tratamiento, hay casos publicados con buena respuesta a agentes anti-TNF, fundamentalmente etanercept, y casos resistentes a este último con buena respuesta a antagonistas del receptor humano de la interleukina-1 (anakinra) incluso en aquellos casos que han desarrollado amiloidosis ⁷⁻¹¹.

En el caso que presentamos pensamos que la paciente tiene un TRAPS asociado a variante P46L, que no consideramos que se trate de un polimorfismo, con un perfil clínico superponible al descrito en pacientes con mutaciones de baja penetrancia. La respuesta clínica a anakinra apoya dicho diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Dec 12
2. Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1158-62.
3. Touitou I. New genetic interpretation of old diseases. *Autoimmunity Reviews* 2012;12: 5-9.
4. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspective. *Autoimmunity Reviews* 2012;12:38-43.
5. Galon J, Aksentjevich I, McDemott MF, O'Shea J, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Current Opinion in immunology* 2000; 12:479-86.
6. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2012;12:10-3.
7. Lucherini OM et al. First report of circulating microRNAs in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *PLoSOne*. 2013 Sep 16;8(9):e73443. doi: 10.1371/journal.pone.0073443.
8. Ombrello AK, Hoffmann PM, Jones A, Barron KS, Kastner DL. Efficacy of anakinra in etanercept-resistant TRAPS. *Pediatric Rheumatology* 2013;11 (Suppl 1):A143.
9. Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, Singh H, He DY. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum*.2012 ;64(3):908-13.
10. Obici L, Meini A, Cattalini M, Chicca S, Galliani M. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1511-2.
11. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona Ret al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-20.

