

CUADERNOS DE  
**AUTOINMUNIDAD**

CASOS  
CLÍNICOS

2ª edición

CUADERNOS DE  
**AUTOINMUNIDAD**

# CASOS CLÍNICOS

2ª edición

*Coordinado por:*

**Norberto Ortego Centeno**

**José Luis Callejas Rubio**

**Raquel Ríos Fernández**



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes

Edita:

Asociación Andaluza De Enfermedades Autoinmunes (AADEA)

PRESENTACIÓN	7
1. SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS	
EDEMA GENERALIZADO Y POLISEROSITIS EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	11
<i>María Teresa Cruces Moreno, Manuela Moreno Higuera, Violeta Ramos Sesma y Raquel Ríos Fernández.</i>	
2. ARTRITIS REUMATOIDE	
MUJER DE 56 AÑOS CON POLIARTRITIS	19
<i>Eva Lourenço, Helena Brito, Mario Sampaio e Irina Lazenko.</i>	
3. ESCLERODERMIA	
DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISNEA EN PACIENTE CON ESCLERODERMIA SISTÉMICA	27
<i>Manuela Moreno Higuera, María Teresa Cruces Moreno, Laura Gallo Padilla y José Luis Callejas Rubio.</i>	
4. MIOPATIAS INFLAMATORIAS	
4.1. POLIMIOSITIS EN UN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA, UNA ASOCIACIÓN POSIBLE	41
<i>Andrés González García, Walter Alberto Sifuentes Giraldo, José Luis Patier de la Peña y Sergio Diz Fariña.</i>	
4.2. MUJER DE 66 AÑOS CON DISNEA, FIEBRE Y LESIONES CUTÁNEAS	47
<i>José Gómez Rubio, Ana Belén Bárcena Atalaya, Andrea Prolo Acosta y Cristina González de Echavarri Pérez de Heredia.</i>	
4.3. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN	55
<i>Eva Lourenço, Helena Brito, Mario Sampaio e Irina Lazenko.</i>	

Impresión:

Diseño editorial: Miguel Ángel Molina

Depósito legal:

ISBN:

5. VASCULITIS SISTÉMICAS	
5.1. ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLINEUROPATIA	61
<i>Judith Ortiz Sánchez, Marta González Salaices, Rosa María Martín Díaz y Sandra Chamorro Tojeiro.</i>	
5.2. DOLOR DE CINTURAS EN PACIENTE DE 33 AÑOS. SÍNTOMAS INESPECÍ- FICOS Y VARIABILIDAD DE PRESENTACIÓN PARA UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE	67
<i>María Inmaculada Páez Rubio, Francisco Muñoz Beamud e Ignacio Martín Suárez.</i>	
5.3. PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL Y FIEBRE	75
<i>Miguel Ángel Vázquez Ronda, Elena Núñez Cuerda, Sheyla Beatriz Martín Barba y María Vivas del Val.</i>	
5.4. MUJER DE 79 AÑOS CON PÚRPURA EN MIEMBROS INFERIORES	81
<i>Nora Thais Galipienso Goñi, María del Carmen Leiva Salinas, María Ángeles Gil Hurtado, Francisco Pasquau Liaño y Francisco Javier Mataix Díaz.</i>	
6. SARCOIDOSIS	
6.1. SÍNDROME SARCOIDOSIS-LINFOMA	87
<i>Iván Pérez de Pedro y Veronica Buonaiuto.</i>	
6.2. SARCOIDOSIS CON PRESENTACIÓN CLÍNICA ATÍPICA: A PROPÓSITO DE UN CASO	93
<i>Néstor Gabriel Toapanta Gaibor, José Manuel Muñoz Terol, Lourdes Ballesteros Macías y Virginia Cabello Chaves.</i>	
7. ENFERMEDAD ASOCIADA A IGG4	
MUJER DE 21 AÑOS CON MIALGIAS, FEBRÍCULA Y ELEVACIÓN DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS	99
<i>Manuela Moreno Higuera, María Teresa Cruces Moreno, José Luis Callejas Rubio y Pilar Giner Escobar.</i>	
8. UVEÍTIS TINU	
MUJER JOVEN CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y UVEITIS	109
<i>Carmen María Lara Rojas, Enrique de Ramón Garrido, María José del Río y Miriam León Fradejas.</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, que consideramos tenían el suficiente interés como para que figuraran en un libro. La idea fue muy bien acogida y por ello decidimos hacer una nueva edición con los casos presentados en la presente edición.

Los coordinadores esperamos que sea del agrado de todos los lectores

Norberto Ortego Centeno  
José Luis Callejas Rubio  
Raquel Ríos Fernández

CAPÍTULO 1

# SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

---

# 1. EDEMA GENERALIZADO Y POLISEROSITIS EN PACIENTE CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

María Teresa Cruces Moreno  
Manuela Moreno Higuera  
Violeta Ramos Sesma  
Raquel Ríos Fernández

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,  
Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

## CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años con antecedentes familiares de madre con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y hermana con enfermedad celíaca, y antecedentes personales de Síndrome de Kinsbourne diagnosticado en el primer año de vida, tratado hasta los 8 años con esteroides, actualmente asintomática, una laparoscopia exploradora a los 10 años por dolor abdominal siendo dicha laparotomía blanca y un aborto espontáneo en la 8ª semana de gestación. No alergias medicamentosas conocidas. No tratamiento (tto) médico actualmente. Acude al servicio de urgencias en Abril de 2015, por cuadro de edematización generalizada intermitente incluyendo cara, párpados y miembros inferiores durante los dos últimos meses. Asocia intensa astenia, más acentuada en los últimos días, cuando comienza con sensación de opresión torácica no irradiada y disnea de moderados esfuerzos. Refería cuadro de odinofagia 10 días antes acompañada de fiebre termometrada de 38°C, siendo diagnosticada por su médico de familia de amigdalitis y tratada con ciprofloxacino sin mejoría. En urgencias, se realizó radiografía de tórax apreciándose un derrame pleural derecho y un aumento evidente de la silueta cardíaca confirmándose la presencia de derrame pericárdico mediante ecocardiografía. Se decidió derivar a nuestra unidad para estudio. Completando la anamnesis, la paciente negaba la presencia de otros síntomas cardiorrespiratorios, genitourinarios o síntomas sugerentes de patología sistémica: sequedad, artritis, lesiones dérmicas, uveítis, lesiones aftosas, etc... Sí presentaba “sensación de retortijón” diariamente post-ingesta acompañado de 4-5 deposiciones de consistencia normal y sin productos patológicos. Pérdida ponderal de unos 10 kg durante los últimos años de forma intencionada con medidas higiénico-dietéticas.

En la exploración física presentaba una TA 97/72 mmHg, FC 67 lpm, afebril, SpO2 95% basal con FR normal; buen aspecto general, consciente, orientada y colaboradora, eupneica en reposo, sin signos de bajo gasto, no ingurgitación yugular. No presentaba edema palpebral ni facial. Ausencia de adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales; no bocio ni masas cervicales. Resto de la exploración cardiorrespiratoria, abdominal y de miembros dentro de la normalidad sin apreciarse en dicho momento signos de edema.

Los resultados de las pruebas complementarias solicitadas inicialmente fueron los siguientes:

- Hemograma: series blanca, roja y plaquetaria normales, coagulación y VSG normal.
- Bioquímica con función renal, ácido úrico, función hepática, amilasa, LDH, iones , calcio, fósforo,

- factor reumatoide, hormonas tiroideas, perfil ferrocínético, cortisol basal, lípidos, albúmina, proteínas totales y PCR normales.
- NTpBNP 288.4 pg/ml, TTu 6 ng/l;
  - Sedimento y bioquímica de orina: normales.
  - Inmunoglobulinas y complemento normales.
  - Autoinmunidad: ANA positivo a título 1/320 con patrón moteado; ENAS y Ac antifosfolípidos negativos. Test de coombs directo negativo.
  - Microbiología: Serologías para VHB, VHC, Sífilis, VIH, hemocultivos, Mantoux y test de Igra negativos.
  - TAC toraco-abdominal: poliserositis con afectación pleural, pericárdica y presencia de líquido libre peritoneal asociada a adenopatías axiales, inguinales y retroperitoneales a valorar enfermedad infecciosa/inflamatoria.
  - Ecocardiograma: derrame pericárdico de predominio posterior moderado-severo sin signos de compromiso hemodinámico; válvula aórtica trivalva.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las causas más frecuentes de edema generalizado encontramos la hepatopatía crónica, el síndrome nefrótico y el hipotiroidismo; en nuestro caso la normalidad de la función renal y hepática, de las hormonas tiroideas y la ausencia de proteinuria en orina descarta dichas entidades. La insuficiencia cardíaca, causa más frecuente en la práctica clínica de edematización, podría plantearse ante el hallazgo de derrame pleuro-pericárdico en la Rx de tórax; no obstante, nuestra paciente no asociaba otros síntomas cardinales sugerentes de la misma descartándose signos de afectación hemodinámica y de taponamiento cardíaco mediante el ecocardiograma. Otras causas a considerar sería el edema secundario fármacos o bien por hipoproteinemia; en este sentido, nuestra paciente, actualmente no tenía tratamiento domiciliario siendo los niveles de proteínas normales.

Descartadas las causas anteriores, una entidad poco frecuente pero importante a tener en cuenta ante los datos clínicos aportados en la anamnesis, es el angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor o el déficit adquirido del mismo, como episodios autolimitados de edemas, pudiendo asociar crisis abdominales con dolor, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión o formación de un tercer espacio; en definitiva, podría cursar, incluso, como un cuadro de abdomen agudo. Otra causa a tener en cuenta es el llamado síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres que hayan recibido tratamiento para inducción de la ovulación o técnicas de reproducción asistida, no es en nuestro caso.

Siguiendo con el diagnóstico diferencial, la presencia de derrame pericárdico, pleural y peritoneal habla de una inflamación de las capas serosas del organismo, cuadro conocido como poliserositis pudiendo estar causada por diferentes etiologías:

- 1) Infecciosa: cualquier microorganismo puede ocasionar afectación pleural y/o pericárdica; siendo en ésta última más frecuente la etiología viral (Coxsackie, Echovirus, adenovirus...) más teniendo en cuenta en nuestra paciente el antecedente reciente de amigdalitis no pultácea. Considerar también el VIH y Mycobacterium Tuberculosis, entidades que pueden dar todo tipo de afectación orgánica, estando incluidas también dentro del diagnóstico diferencial de adenopatías generalizadas presentes en nuestra paciente. En nuestro caso se solicitó serología VIH y se realizó Mantoux y test de Igra que fueron ambos negativos.

- 2) Autoinmune: la artritis reumatoide, la enfermedad mixta del tejido conectivo, diferentes vasculitis y la enfermedad de Still pueden cursar con serositis y adenopatías; no obstante, nuestra paciente no presentaba datos clínicos ni otras alteraciones en las pruebas complementarias que nos hicieran sospecharlas. No es así el caso del LES el cual habría que considerar, puesto que la serositis, leucopenia y positividad de los ANAs supondrían la presencia de 3 de los 17 criterios clasificatorios del grupo SLICC para su diagnóstico, teniendo en cuenta además, la afectación de familiar de primer grado. Aunque la afectación cardíaca más característica es la pericarditis, no es infrecuente iniciar el estudio de un LES en un paciente con derrame pericárdico, el cual generalmente se asocia a otras manifestaciones de la enfermedad. La asociación de edema generalizado y poliserositis en el LES, suele ser secundario a la presencia de un síndrome nefrítico grave, pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión portal, malignidad y/o infección pleural; ante la ausencia de éstas, dicha asociación es infrecuente habiéndose reportado casos aislados como primera manifestación de LES. El mecanismo de producción no se conoce, pero algunos autores postulan que el depósito de complejos inmunes en la microvasculatura con el consiguiente aumento de la permeabilidad podrían ser el mecanismo patogénico<sup>1</sup>.
- 3) Autoinflamatoria: la fiebre mediterránea familiar (FMF), caracterizada por episodios transitorios de fiebre y serositis, siendo el dolor abdominal la manifestación más frecuente, habría que considerarla una vez descartadas otras entidades, algunas de ellas quirúrgicas como la apendicitis, siendo muy característica la presencia de abdomen agudo con una laparotomía en blanco.
- 4) Como menos probable, considerar las siguientes etiologías: a) Neoplásicas: entre los tumores que más frecuentemente metastatizan a pericardio encontraríamos pulmón, mama y tumores hematológicos, b) Fármacos y tóxicos: la paciente inicialmente niega la toma de ningún tóxico y/o fármaco quedando descartados y c) Metabólica: la uremia en pacientes con insuficiencia renal terminal no dializados o una diálisis inadecuada, puede dar lugar a serositis, principalmente a pericarditis (6-10% y 13% respectivamente), no es el caso de nuestra paciente.

#### DIAGNÓSTICO

Se determinaron los niveles de C1q cuyos valores se encontraban dentro de la normalidad con una actividad del 110% descartándose el Angioedema Hereditario. Asimismo, se solicitó un estudio genético para FMF en el que se informa de la presencia de la mutación del gen MEFV (variante p, Glu148Gln), lo que confirma el diagnóstico de ésta entidad. Ante los antecedentes de celiaquía y alteración en el hábito intestinal, se determinaron Ac antigliadina y trasglutaminasa que fueron negativos y estudio genético que fue positivo para el HLA-DQ2.

#### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Desde el ingreso, se inició terapia con omeprazol, ibuprofeno y colchicina asociándose hidroxiclороquina 200 mg cada 24 horas ante la sospecha de LES. La paciente presentó buena evolución clínica con desaparición de los síntomas cardiorrespiratorios y permaneciendo afebril sin presentar complicaciones durante

el ingreso. Finalmente, se suspendió todo el tto dejando únicamente colchicina tras recibir los resultados del test genético para FMF en el que se observó la citada mutación en el gen MEFV; en las sucesivas revisiones, la paciente refiere encontrarse asintomática.

## DISCUSIÓN

La FMF está englobada dentro de los síndromes hereditarios de fiebre periódica, subgrupo más importante de las llamadas enfermedades autoinflamatorias, caracterizadas por procesos inflamatorios agudos, recurrentes o persistentes, consecuencia de defectos en la respuesta inmunitaria innata. Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo siendo la enfermedad autoinflamatoria sistémica más frecuente en todo el mundo. Desde el punto de vista demográfico, en la actualidad se han dado a conocer casos de FMF tanto en poblaciones mediterráneas como no mediterráneas, habiendo en las primeras un gradiente este-oeste siendo más frecuente en las llamadas poblaciones ancestrales (judíos, árabes, armenios y turcos); no obstante debemos señalar que la pertenencia a una de las poblaciones debe reforzar la sospecha diagnóstica de la enfermedad, mientras que la falta de pertenencia no se debe considerar un factor excluyente para su diagnóstico.

Se caracteriza por episodios inflamatorios breves (12-72 h, ligeramente más prolongados si hay afectación articular), que tienden a recurrir cada 4-5 semanas, generalmente asociando síntomas prodrómicos como malestar general, escalofríos y molestias abdominales. Habitualmente comienza durante la infancia o adolescencia, de tal manera que en el 80% de los pacientes los primeros episodios inflamatorios suelen observarse antes de los 20 años de edad.

Clínicamente, se caracterizan por fiebre recurrente asociada a poliserositis y sinovitis inflamatoria, así como lesiones cutáneas en forma de rash erisipeloides, aunque las manifestaciones pueden variar de un episodio a otro en el mismo individuo y entre individuos distintos. Las serosas afectadas con mayor frecuencia son el peritoneo y la pleura, mientras que la afectación pericárdica y meníngea es más infrecuente. En los pacientes que han precisado cirugía mayor como consecuencia del dolor abdominal se ha observado una laparotomía blanca, con peritonitis inflamatoria estéril. La peritonitis suele provocar, asimismo, un enlentecimiento del peristaltismo intestinal, de tal manera que es más frecuente la aparición de estreñimiento que de diarrea. La afectación articular más frecuente son las artralgias siendo las artritis más infrecuentes. Así mismo, la frecuencia de aparición de eritema, es inferior al del resto de manifestaciones. La principal y más temida complicación de la FMF es la amiloidosis secundaria, que afecta a un porcentaje bajo de pacientes (< 5%), si bien su incidencia ha disminuido desde la instauración de la colchicina como tratamiento de los episodios, y que cursa con la aparición de síndrome nefrótico, siendo excepcional la afectación neurológica y cardíaca.

Analíticamente, no hay hallazgos patognomónicos apareciendo durante las crisis elevaciones de los reactantes de fase aguda (PCR, VSG, leucocitosis, trombocitosis, ocasionalmente anemias de trastornos crónicos, etc.). Por ello, para establecer el diagnóstico de certeza, es imprescindible la realización de estudio genético para determinar mutaciones en el gen MEFV. En la actualidad, se han identificado más de 70 mutaciones encontrándose la mutación Glu-148-Gln hallada en nuestra paciente, entre las recurrentes no fundadoras, que aparecen en múltiples poblaciones, sin un origen geográfico y temporal tan bien definido como otras<sup>2</sup>.

La asociación de la FMF con otras enfermedades autoinmunes puede ocurrir, siendo en ocasiones difícil el diagnóstico por coexistir síntomas y signos comunes; no obstante, puede haber ciertas características que nos hagan sospechar más una entidad que otra. Ante la sospecha de LES, como ocurre en nuestro caso,

generalmente los episodios febriles suelen durar más y la afectación articular, en el caso de presentarla, suele manifestarse como poliartritis o artralgias; en la FMF los picos febriles son más limitados siendo la afectación articular más característica la monoartritis en extremidades inferiores. No obstante, es importante tener en cuenta que ante la presencia de una enfermedad autoinflamatoria que no responda al tratamiento, hay que sospechar la posible presencia de una enfermedad autoinmune asociada<sup>3</sup>.

La relación entre las mutaciones del gen MEFV y el LES se analizó en un estudio realizado por Erer B et al, no observaron ninguna susceptibilidad aumentada para LES en ninguna de las 4 mutaciones más frecuentes y, en caso de presentarlo, no se relacionaron con las manifestaciones clínicas<sup>4</sup>. Sin embargo, en otro estudio realizado en 70 pacientes con LES, observaron que pacientes portadoras del gen MEFV presentaban mayores episodios febriles y de pleuritis<sup>5</sup>, por lo que no queda muy clara dicha asociación.

## CONCLUSIONES

La FMF es una entidad a tener en cuenta ante el hallazgo de un paciente con fiebre y poliserositis a pesar de no pertenecer a una etnia concreta. La presencia de la misma, no excluiría la coexistencia de una enfermedad autoinmune, como el LES, debiendo sospecharse ante un fracaso terapéutico por lo que, en nuestro paciente, un seguimiento estrecho es fundamental ya que, la coexistencia de ambas precisaría de un manejo terapéutico diferente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lu L, Zhao Z, and Cai H. Generalized subcutaneous edema and polyserositis as unusual presentation in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012; 15: e50–e52.
2. Aróstegui JI, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(7):267-77.
3. Batu ED, Ozen S. Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Familial Mediterranean Fever. *Lupus* (2015) 24, 343–344.
4. Erer B, Cosan. F, Oku. B, Ustek D, Inanc M, Aral O, Gul A et al. MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology*. 2014 Jan; 24(1):93-6.
5. Shinar Y, Kosach E, Langevitz P, Zandman-Goddard G, Puzner R, Rabinovich E et al. Familial Mediterranean Fever gene (MEFV) mutations as a modifier of systemic lupus erythematosus. *Lupus*; 2012 Aug; 21(9):993-8.

CAPÍTULO 2

# ATRITIS REUMATOIDE

---

## 2. MUJER DE 56 AÑOS CON POLIARTRITIS

Eva Lourenço  
Helena Brito  
Mário Sampaio  
Irina Lazenko

*Servicio de Medicina Interna.  
Centro Hospitalar do Algarve- Hospital de Faro. Portugal.*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años de edad, sin antecedentes personales de interés que en Marzo de 2011 empezó con un cuadro de artritis en ambas muñecas, sin otra clínica asociada que se interpretó como un posible síndrome del túnel carpiano bilateral, y que fue tratado con deflazacort 30 mg y diclofenaco 100 mg durante 4 días con mejoría de la clínica. En Mayo de 2011 ingresó en planta de Medicina Interna de nuestro hospital con una historia de 2-3 semanas de evolución caracterizada por malestar general, debilidad generalizada, cansancio y pérdida de 6-7 kg de peso. En este contexto se diagnosticó de una diabetes mellitus tipo 2 para lo que se inició tratamiento con insulina glargina 12U/día. Después del alta hospitalaria comenzó con gonalgia bilateral y simétrica de ritmo inflamatorio con rigidez matinal de menos de una hora de duración, sin otra clínica asociada para lo que inició tratamiento con tramadol 37,5 mg, paracetamol 500 mg y meloxicam con mejoría del cuadro.

Entre las pruebas complementarias realizadas destacaban:

- Hemograma con Hb de 14,8 g/dl, leucocitos de 17.200 mm<sup>3</sup> (neutrófilos- 72,5%), con una VSG de 34 mm/h<sup>a</sup>.
- PCR: 49 mg/dl.
- Bioquímica con función hepática y renal normales, sin alteraciones electrolíticas reseñables.
- Marcadores tumorales con CEA: 6,2 ng/ml y AFP- 2,7 UI/ml (ambos normales).
- ANA negativos y C3, C4 y CH50 normales.
- Factor reumatoide: 158 UI/ml (positivo si >20 UI/ml) y antipéptido citrulinado (CCP): 58 U/ml (positivo si > 15 U/ml).
- Serología VHB, VHC, HIV 1 y 2, y LUES negativas.
- RX de manos, muñecas y rodillas: sin hallazgos significativos- normales:
- Ecografía rodillas: tenosinovitis y quisto de Baker.
- Ecografía muñecas: normal.

DIAGNÓSTICO

Debido a la historia de enfermedad de la paciente y a las pruebas complementarias se diagnostica a la paciente de una artritis reumatoide (AR) con FR y anti CCP positivos para la que reunía criterios ACR 2010<sup>1</sup> (Figura 1):

- Compromiso articular de, por lo menos, 2 articulaciones grandes.
- FR y anti CCP fuertemente positivos.
- Duración del cuadro > 6 semanas.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

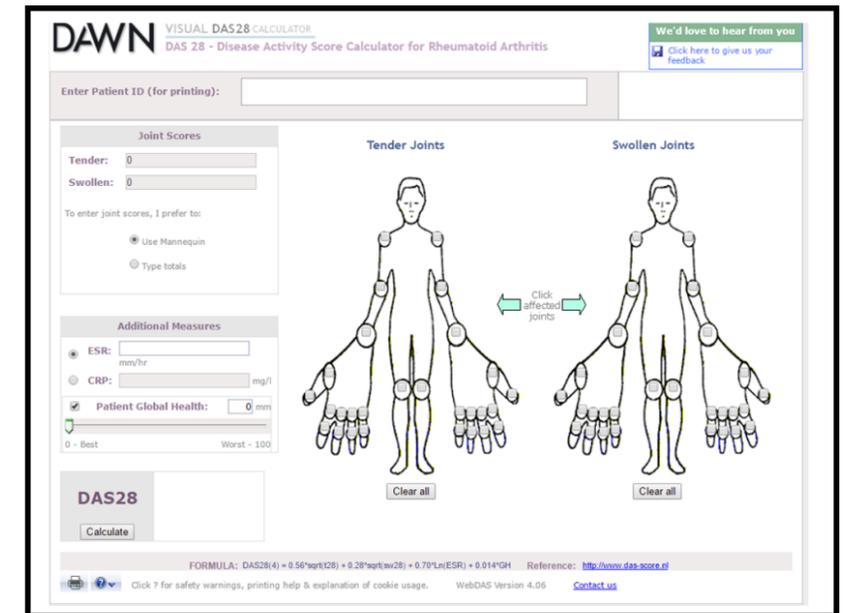
En el momento del diagnóstico presentaba un DAS-28 3v (VS) (Figura 2) de 4.2 por lo que se prescribió metotrexato (MTX) 10 mg/semanal y lepicortinolo 5 mg/día en Agosto de 2011 que posteriormente se aumentó a 20 mg/semana en Marzo de 2012 por mantener un DAS28 3v (VS) de 3.25. En Febrero de 2014 se objetivó en la bioquímica hepática un aumento de la GGT a 160 UI/l por lo que se suspendió el MTX y se aumenta la dosis de corticoides a 10 mg/día. La ecografía abdominal demostró solamente esteatosis hepática. Se reinició el tratamiento con el MTX a dosis de 10 mg/semanal en Junio de 2014, y se aumentó a 15 mg/semanal en Octubre con nuevo aumento de GGT de 109 UI/L. En ambas ocasiones este aumento de la GGT no se acompañó de elevación en ningún otro parámetro analítico de la función hepática En este momento se planteó el inicio de terapia biológica por lo que se realizó un estudio preliminar (Figura 1). De todos los agentes biológicos se eligió el tocilizumab por su eficacia demostrada en monoterapia, teniendo actualmente indicación en nuestro país como tratamiento de primera línea en la AR. Se inició en Febrero de 2015, con una DAS 28 3v (PCR) de 3.88, a dosis de 600 mg mensual con una mejoría en las tareas diarias como abrir botellas, reducción de la rigidez matinal a 20 minutos, obteniendo un DAS 28 3v (PCR) de 3.39 tras con 4 dosis. Esto permitió reducir la dosis de corticoides a 7,5 mg/día y posteriormente 5 mg/día. La paciente se mantiene en seguimiento en la consulta de Enfermedades Autoinmunes.

<b>Afectación articular</b>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>Serología</b>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<b>Duración</b>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Figura 1. Criterios ACR 2010. Un paciente reúne criterios clasificatorios de AR si tiene puntuación mayor o igual que 6.

Figura 2. DAS 28 (Disease Activity Score): incluye la valoración del dolor y la inflamación en 28 articulaciones, los reactantes de fase aguda (VSG o PCR) y la valoración global de la enfermedad por el paciente en una escala de 0 a 100. En función del resultado hablamos de remisión (DAS28<2.4), actividad baja (DAS28<3.6), actividad moderada (3.6<DAS28<5.5) o actividad alta (DAS28≥5.5).



DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica de causa desconocida que afecta sobre todo a las membranas sinoviales de múltiples articulaciones con un patrón de distribución simétrico<sup>1</sup>. Tiene una prevalencia de 1% y es más común en mujeres que en varones (3:1)<sup>2</sup>. La mayor frecuencia se observa entre la cuarta y quinta décadas de la vida en mujeres y entre la sexta y octava décadas en varones. La susceptibilidad a la artritis reumatoide tiene determinantes genéticos con la contribución de haplotipos HLA de clase II como el HLADR4 e DR1<sup>2</sup>. Las principales manifestaciones clínicas son<sup>3</sup>:

- Articular: son los predominantes en la AR. Puede haber cuadros de inicio muy agudo, pero lo más frecuente es un curso insidioso, como en el caso de nuestra paciente, con pródomos de malestar general, pérdida de peso y dolor articular vago o rigidez. Es característica la afectación simétrica de ambas articulaciones con dolor espontáneo y a la palpación. La rigidez es prominente por la mañana, puede recurrir después de la inactividad y persistir por varias horas. Se puede afectar cualquier articulación pero las más frecuentes son las interfalángicas proximales de los dedos de las manos, metacarpofalángicas, muñecas, rodillas, tobillos, y metatarsofalángicas. Pueden ocurrir quistes sinoviales y roturas tendinosas. Puede afectar el cuello pero respecta los otros componentes de la columna vertebral y no compromete a las articulaciones sacroilíacas.
- Nódulos reumatoides: aparecen hasta en el 20% de los pacientes, localizándose sobre prominencias óseas, bolsas o vainas tendinosas. Con menos frecuencia se localizan en los pulmones, escleróticas u otros tejidos Como la mayor parte de las manifestaciones extraarticulares se correlacionan con la seropositividad.
- Síntomas oculares: pueden presentarse xeroftalmia, episcleritis, escleritis, escleromalacia.
- Otras manifestaciones extra-articulares son<sup>4</sup>: vasculitis de pequeños vasos, pericarditis y pleuritis, fibrosis pulmonar, infiltración de células mononucleares en el músculo, Síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia), aortitis reumatoidea.

No existen hallazgos clínicos ni de laboratorio patognomónicos, por lo que el diagnóstico es fundamentalmente clínico. En el diagnóstico diferencial tenemos que considerar procesos infecciosos como el parvovirus B19 y los virus de la hepatitis B y C, así como otros procesos de base autoinmune como la polimialgia reumática, el reumatismo palindrómico, la enfermedad de Still del adulto o lupus eritematoso sistémico, entre otros<sup>3</sup>.

En 1987 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso unos criterios de clasificación para aplicar en investigación clínica. Estos criterios, que se aplicaron en nuestra paciente, han sido actualizados en 2010 para aumentar la sensibilidad en la detección precoz de la enfermedad. Aunque no son criterios diagnósticos, resultan de gran ayuda en la práctica clínica diaria y se suelen utilizar con función diagnóstica.<sup>1</sup>

Respecto a los hallazgos de laboratorio, los más interesantes son<sup>5</sup>:

- Factor reumatoide (FR): es un anticuerpo IgM dirigido contra el fragmento Fc de IgG. Se identifica en 70-80% de los pacientes pero tiene sólo un 50% de sensibilidad en la enfermedad temprana. Puede encontrarse en otras enfermedades autoinmunes y en infecciones crónicas como hepatitis C, sífilis, tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, etc.
- Anticuerpos antipéptido citrulinado (Anti-CCP): tienen una especificidad de 95%.
- ANA: pueden estar presentes en 20% pacientes.
- VS y PCR: pueden incrementarse de forma proporcional a la enfermedad.
- Hemograma: es común la anemia normocítica normocrómica moderada. El recuento de leucocitos puede ser normal, estar aumentado o disminuido (si se acompaña de esplenomegalia se trata de un Síndrome de Felty). El recuento plaquetario también suele aumentar en proporción de la gravedad de la artritis.

Desde un punto de vista de las pruebas de imagen las radiografías de las articulaciones son muy específicas de la enfermedad<sup>6</sup>. Durante los primeros seis meses de enfermedad pueden ser normales, pero después suele aparecer en las manos y pies edema de tejidos blandos y desmineralización yuxtaarticular. Más tarde ocurren estenosis uniformes de los espacios articulares y erosiones que suelen ser más evidente en la apófisis estiloides del cúbito y el borde yuxtaarticular, donde no existe cartílago. También se observa subluxación de C1-2 pero que tarda muchos años en producirse. La RM y la ecografía son más sensibles para reconocer los cambios óseos pero no está establecida su utilidad en el diagnóstico temprano.

En lo que hace referencia al tratamiento, sus objetivos principales son la disminución de la artritis, con conservación de la función y prevención de las deformidades. En la práctica clínica se suelen utilizar escalas de actividad, fundamentalmente el DAS 28, para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>7</sup>.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): proporcionan alivio sintomático pero no evitan erosiones ni alteran la progresión de la enfermedad. Se encuentran disponibles un gran número de AINES que deben usarse en combinación con fármacos modificadores de la actividad (DMARD).
- Corticoides: en dosis bajas (<10mg prednisolona/día) producen efectos antiinflamatorios rápidos y reducen la destrucción ósea. Sin embargo, sus efectos secundarios limitan su uso a largo plazo. Se usan como “puente” hasta que los DMARD hagan efecto o como tratamiento complementario de la enfermedad activa que persiste a pesar del tratamiento con DMARD.
- DMARD sintéticos<sup>8</sup>:
  1. Metotrexato: es el DMARD sintético inicial en la AR. La dosis inicial es 7.5 mg por vía oral a la semana que puede aumentarse hasta los 20-25 mg a la semana. Hay que vigilar el hemograma y la función hepática, al menos cada 3 meses, por la posibilidad de desarrollarse citopenias y toxicidad hepática, que en nuestra paciente motivó la discontinuación del fármaco.

2. Sulfasalazina: es un fármaco de 2ª línea en la AR. Se inicia a dosis de 0.5 mg/12 horas que puede aumentarse hasta los 3 g al día. Produce citopenias por lo que obliga a vigilar el hemograma por lo menos a cada 3 meses.
  3. Leflunomida: se administra a una dosis diaria de 20 mg/día. Produce hepatotoxicidad, diarrea, alopecia y exantema. Contraindicado en mujeres premenopáusicas por su teratogenicidad.
  4. Antipalúdicos: el sulfato de hidroxiclороquina es el más usado. Se usa en monoterapia en casos leves o en combinación con otros DMARD convencionales. Su ventaja es la baja toxicidad en las dosis usadas de 200-400 mg/día por vía oral.
- DMARD biológicos<sup>8</sup>:
1. Inhibidores del TNF-alfa: ocasionan mejoría substancial en más de 60% de los pacientes que no han mejorado con el MTX o que los utilizan en terapia inicial junto al MTX. Disponemos de cinco inhibidores del TNF-alfa: etanercept (50 mg, subcutáneo, a la semana), infliximab (dosis 3 mg/kg/peso, intravenoso, el día 0 y luego a la semana 2 y 6, para posteriormente administrarlo cada 8 semanas), adalimumab (40 mg, subcutáneo, cada 15 días), golimumab (50 mg, subcutáneo, 1 vez al mes) y certolizumab pegol (200-400 mg subcutáneo a cada 2-4 semanas). Antes de empezar el tratamiento es imprescindible la detección sistemática de tuberculosis latente<sup>9</sup>.
  2. Abatacept: proteína elaborada de la bioingeniería por la fusión de un fragmento del dominio Fc de IgG con el dominio extracelular del receptor inhibidor de células T. Bloquea la coestimulación de las células T.
  3. Rituximab: anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido frente a los de linfocitos B. Se usa en combinación con MTX en personas con enfermedad refractaria a la administración de inhibidor de TNF.
  4. Tocilizumab: anticuerpo monoclonal que bloquea al receptor de IL-6. Aprobado para monoterapia de primera línea para la AR por lo que fue prescrito en nuestra paciente.

Finalmente, después de años de enfermedad es común la desviación cubital de los dedos, la hiperextensión de la articulación interfalángica distal con flexión de la articulación interfalángica proximal dando lugar al llamado “dedo de botonero”, la flexión de la articulación interfalángica distal con extensión de la proximal provocando “dedo en cuello de cisne”, y las deformidades en valgo de la rodilla y subluxación palmar de las articulaciones metatarsofalángicas. La enfermedad cardiovascular, que parece estar relacionada con los efectos nocivos de la inflamación crónica, es la principal causa de muerte de los pacientes con AR<sup>10</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
2. Julià A, Marsal S. The genetic architecture of rheumatoid arthritis: from susceptibility to clinical subphenotype associations. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(6):720-31.
3. Burmester G, Pratt A, Scherer H. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and clinical features. *BMJ* 2013; 206-232.
4. Turesson. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 May; 25(3):360-6.
5. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, Sunzini F, Novelli L, Perricone C et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016 Mar
6. Huang M, Schweitzer ME. The role of radiology in the evolution of the understanding of articular disease *Radiology.* 2014 Nov;273(2 Suppl):S1-22.

## 2. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

---

7. Aletaha D. New insights into the measurement of disease activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):268-72.
8. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. See comment in PubMed Commons below *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):529-35
9. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9
10. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug;44(1):1-8.

## CAPÍTULO 3

# ESCLERODERMIA

---

### 3. DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISNEA EN PACIENTE CON ESCLERODERMIA SISTÉMICA

Manuela Moreno Higuera  
María Teresa Cruces Moreno  
Laura Gallo Padilla  
José Luis Callejas Rubio

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

#### CASO CLÍNICO

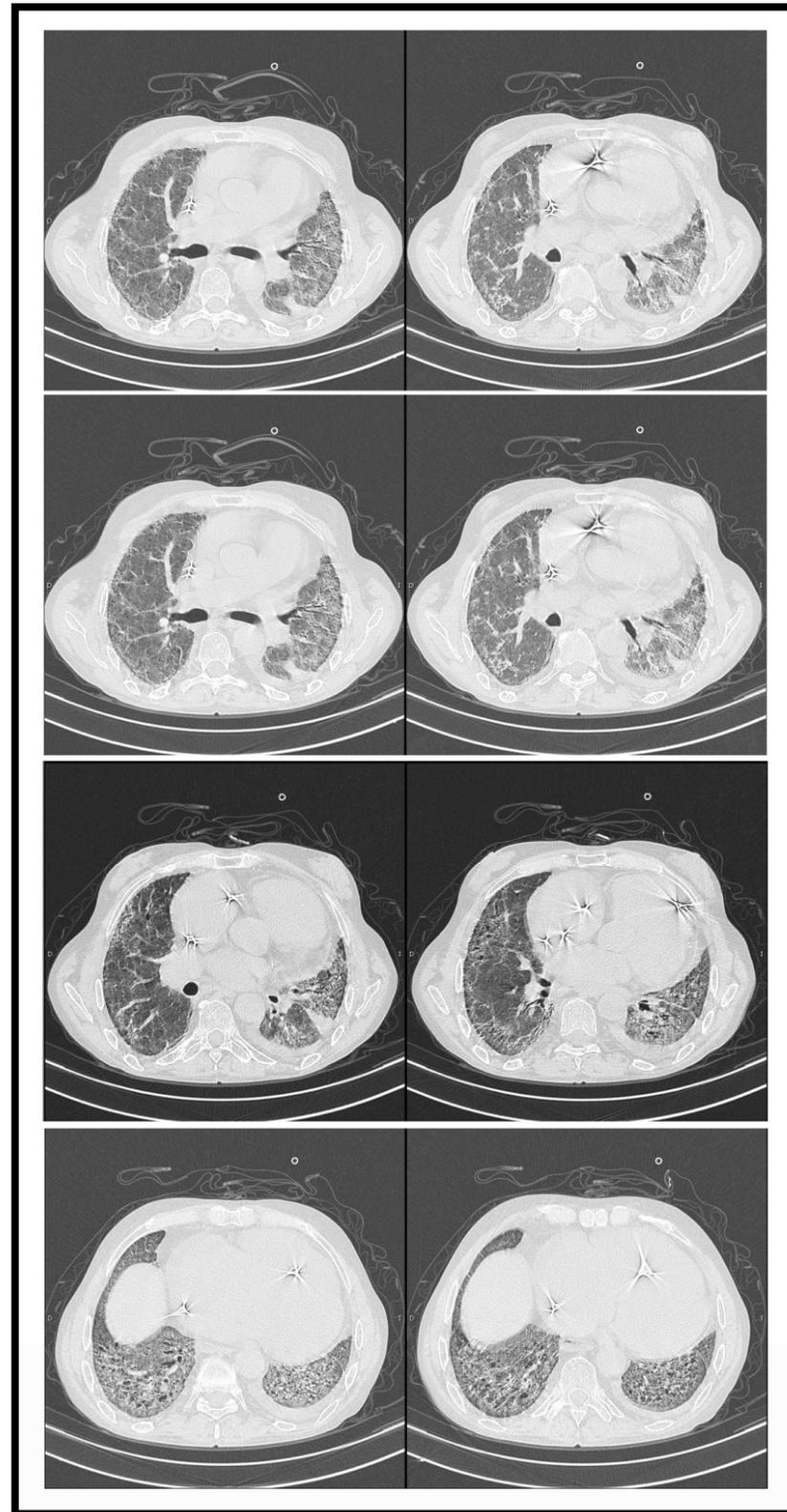
Varón de 59 años de edad, diagnosticado de esclerodermia sistémica difusa (ESd) en el año 2003 al presentar fenómeno de Raynaud (FR) grave con úlceras digitales, esclerosis cutánea con afectación de extremidades proximal a codos y rodillas, y clínica digestiva alta en forma de reflujo gastro-esofágico (RGE) con tránsito esófago-gástrico con hipomotilidad de tercio distal del esófago. La capilaroscopia fue patológica con predominio de las zonas avasculares y en el estudio inmunológico presentaba unos ANA positivos 1/640 con anti-topoisomerasa (Scl-70) positivos. El paciente refería disnea grado funcional (GF) III por lo que se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- NT-proBNP: normal.
- Pruebas funcionales respiratorias (PFR): capacidad vital forzada (CVF) del 72%, capacidad pulmonar total (CPT) del 86% y difusión de monóxido de carbono (DLCO) 68%; cociente CVF/DLCO 1,05.
- TACAR torácica: mostró datos compatibles con una neumopatía intersticial no específica (NINE) con predominio del vidrio deslustrado (Figura 1).
- Ecocardiograma transtorácico (ETT): sin datos de disfunción ventricular sistólica ni diastólica, con tamaño normal de las aurículas y una presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs) en reposo de 35 mmHg, que subió a 70 mmHg en pico de máximo esfuerzo mediante cicloergometría.

Con estos resultados se practicó un cateterismo cardíaco derecho (CCD) que mostró una presión arteria pulmonar media (PAPm) de 23 mmHg con una presión pulmonar de enclavamiento (PCP) de 12 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) de 3 UW; con el esfuerzo la PAPm fue de 31 mmHg y la PCP de 15 mmHg.

Con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a ESd, hipertensión arterial pulmonar (HAP) borderline (HAPbo) y FR grave con úlceras digitales se inició tratamiento con corticoides a dosis bajas y ciclofosfamida (CF) intravenosa (iv) 500 mg quincenal durante 6 meses, seguido de azatioprina (AZA) y bosentán. Con el tratamiento el paciente mejoró clínicamente pasando a una disnea GF II. Durante el seguimiento el paciente refirió nuevamente progresión de la disnea a GF III y palpitaciones con sensación de mareo, sin pérdida del nivel de consciencia. El ECG-Holter mostró rachas de taquicardia supraventricular (TSV) paroxística realizándose estudio electrofisiológico en el que no se indujo taquicardia

Figura 1.  
Imágenes  
de TACAR.



ventricular. En un nuevo ETT se observó una ligera dilatación de la aurícula izquierda (AI), una marcada dilatación del ventrículo y de la aurícula derechos con un TAPSE de 10 mm, un índice de excentricidad de 1,3 y una insuficiencia tricuspídea que permitió estimar una PAPs de 65 mmHg. En la analítica se objetivó un NT-proBNP elevado y en las PFR una CVF del 77%, una CPT de 82% y una DLCO del 45%, pasando el cociente CVF/DLCO a 1,71. Se repitió la TACAR sin grandes cambios respecto a la previa, sin adenopatías ni otros datos de enfermedad veno-oclusiva (EVO) y la gammagrafía V/Q pulmonar no evidenció datos de tromboembolismo pulmonar agudo ni crónico. En el CCD presentaba una PAPm de 42 mmHg, una presión arteria pulmonar diastólica (PAPd) de 26 y PCP de 16 mmHg.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la disnea en un paciente con ES es complejo y con frecuencia multifactorial, siendo en ocasiones difícil de distinguir de la astenia intrínseca a la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas. En pacientes con ES debe incluir siempre la posibilidad de una EPI y/o una HAP asociadas.

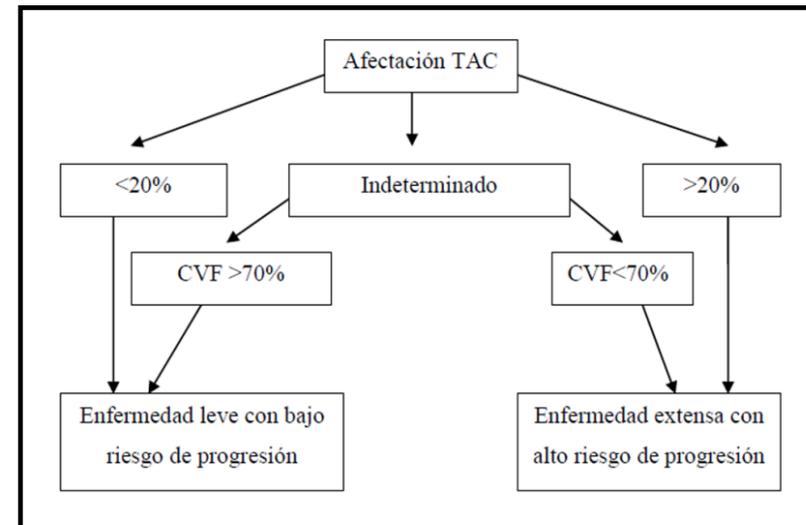
#### 1. EPI

La EPI es común en la ES, observándose cambios intersticiales en la TACAR en más del 90% de los pacientes y alteraciones en las PFR entre el 40-75% de los mismos<sup>1-4</sup>. Al igual que en el caso que presentamos, es más frecuente en la ESd y en pacientes con Scl-70 positivos. La etiopatogenia por la que se produce y conduce a una fibrosis es desconocida. La TACAR juega un papel básico en el diagnóstico. Como en nuestro paciente, el patrón más común es el de una NINE con presencia de opacidades en vidrio deslustrado de distribución periférica con predominio basal y subpleural. No obstante, el patrón de una neumopatía intersticial usual (NIU) con opacidades retículo-nodulares, bronquiectasias de tracción y un panal de abeja puede observarse entre el 20-40% de los casos. Del mismo modo, las PFR son fundamentales para el diagnóstico y es característica una caída progresiva de la CVF y de la DLCO. Un cociente CVF/DLCO <1,6 permite diferenciar la EPI de la HAP, en la que suele ser superior. En el caso que presentamos el cociente inicial fue de 1,05 lo que sugería que el origen de la disnea era un problema intersticial pulmonar. Los dos datos más importantes que definen el pronóstico y sientan las bases para iniciar el tratamiento son la gravedad de la afectación pulmonar (según criterios clínicos, funcionales y de imagen —Figura 2—) y la rapidez de la progresión (pérdida anual del 10% de la CVF o del 15% de la DLCO)<sup>7</sup>. No obstante, hay que tener cautela, ya que pacientes con enfermedad extensa, en los que a priori se espera un pobre resultado, por lo general deben ser tratados. Los pacientes con enfermedad leve, también deberían recibir tratamiento con el fin de prevenir la extensión de la enfermedad en caso de progresión y si hay una extensión en la TACAR cercana al umbral de enfermedad extensa.

Por este motivo es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes, generalmente cada 3-6 meses. En ausencia de un cambio clínico, las PFR deben hacerse anualmente y si hay progresión de los síntomas, como disnea o tos, cada 6 meses. Si existen anomalías, se aconseja la realización de una TACAR. Otros autores han sugerido que ésta puede realizarse en todos los pacientes a modo de cribado y si es ligeramente anormal, realizar PFR cada 3-6 meses.

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se recomienda “ver y esperar” en caso de mínima afectación en la TACAR y ausencia de HAP<sup>6</sup>. En caso de indicación de tratamiento, las opciones son limitadas y las utilizadas en otras enfermedades autoinmunes a menudo no son tan eficaces en la ES. La eficacia

Figura 2. Factores pronósticos de evolución de la EPI asociada a ES.



de los glucocorticoides (GC) en la ES no está bien documentada y dado el riesgo de crisis renales, sólo se recomienda en formas graves y con dosis  $<15$  mg/día. La ciclofosfamida (CF), la azatioprina (AZA) y el micofenolato de mofetilo (MMF) son los inmunosupresores más usados. La CF es el mejor estudiado y considerado de primera línea. Vía oral ( $\leq 2$  mg/kg/día) junto a GC frente a placebo durante un año ha mostrado una eficacia clínica modesta (mejoría subjetiva de la disnea), un menor descenso en la CVF y capacidad pulmonar total, y menos progresión de la fibrosis medida por TACAR. Posteriormente se encontró que la fibrosis más grave fue predictor independiente de respuesta a CF, con una mejora en la CVF a los 18 meses y sólo de la sintomatología a los 24 meses. La CF iv mensual junto GC frente a placebo durante 12 meses mostró sólo una mejora modesta de la CVF. Sin embargo, se prefiere la vía iv dados una dosis acumulativa y una tasa de efectos secundarios menores, durante al menos 6 meses. Se continúa si existe mejoría mantenida en la sintomatología, en la tolerancia subjetiva al ejercicio, en la función pulmonar y en la TACAR, durante o bien durante un máximo de 12 meses, momento en el que se debe considerar su retirada gradual. Las alternativas para el tratamiento de mantenimiento son AZA y MMF, que también se aconsejan si existe contraindicación o rechazo a la CF. En casos aislados refractarios puede utilizarse rituximab, quedando como última opción el trasplante pulmonar. En nuestro caso se decidió utilizar tratamiento de inducción con CF seguido de AZA y comprobamos la ausencia de progresión en la TACAR de control.

## 2. HAP

La definición de hipertensión pulmonar (HP) engloba a todos los grupos clínicos de la clasificación de Niza 2013. Hablamos de HAP para referirnos al grupo 1 de dicha clasificación, que incluye la asociada con enfermedades del tejido conectivo, y que aparece en el 10-15% de los pacientes con ES.

Aunque la HAP es más frecuente en las formas limitadas, no es exclusiva, y puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, a pesar de considerarse una complicación tardía. Si se sospecha, es fundamental la realización de una ETT a fin de medir la PAPs, conocer el estado del corazón iz-

quierdo y obtener datos pronósticos (dilatación de la aurícula derecha o existencia de derrame pericárdico). Orientan a la existencia de HAP una velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT)  $\geq 2,9$  m/s y una PAPs  $\geq 40$  mmHg (con o sin otros datos sugerentes como la afectación de la función sistólica o dilatación del ventrículo derecho) o una VRT  $\leq 2,8$  m/s y una PAPs  $\leq 39$  mmHg en reposo junto con otros datos sugerentes. Para confirmarla es necesaria la realización de un CCD y su realización ha caído en desuso.

Se define HP como un aumento de la PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAPm normal en reposo es de  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg. Los datos publicados no respaldan la definición de HP durante el ejercicio como una PAPm  $>30$  mmHg calculada por CCD, ya que los individuos sanos pueden llegar a alcanzar valores mucho más altos.

En nuestro paciente, el CCD inicial mostró una PAPm de 23 mmHg, compatible con una HAPbo, es decir, con un valor de PAPm entre 21-24 mmHg en reposo. Para algunos autores se considera la primera etapa de la HAP, ya que se ha visto que estos pacientes tienen más probabilidades de desarrollar HAP (un 18,5% a los 3 y 27,1% a los 5 años), si bien la elevación límite de PAPm puede ser causada por comorbilidades cardiacas o pulmonares, no sólo por la vasculopatía pulmonar<sup>8-10</sup>. Otra situación hemodinámica en pacientes con ES que necesita una cuidadosa interpretación es el aumento de PAPm con el esfuerzo. Algunos estudios han demostrado que puede ser una condición frecuente en aquellos pacientes con deterioro clínico y desarrollo de HAP. El estudio PHAROS dio a conocer los datos demográficos, las características clínicas y los resultados a largo plazo de los pacientes con ES con hemodinámica normal en reposo (PAPm  $\leq 20$  mmHg) frente a aquéllos con una PAPm borderline<sup>11</sup>. Sus conclusiones fueron que los pacientes con una hemodinámica borderline presentaban una mayor prevalencia de una fisiología pulmonar anormal, de fibrosis pulmonar y una PAPm  $\geq 30$  mmHg con el esfuerzo. Por otro lado, un mayor gradiente transpulmonar (GTP)  $\geq 11$  mmHg al inicio del estudio también es predictor de progresión a HAP. En nuestro paciente la PAPm con el esfuerzo fue de 31 mmHg y el GTP fue  $> 11$  mmHg (PAPm- PCP).

Posteriormente, otros estudios han descrito variables clínicas, serológicas y ecocardiográficas como factores pronósticos de HAP. En pacientes con PAPm normal resultaron predictores de HAPbo la edad avanzada, la presencia de edema periférico, un NT-proBNP elevado, un diámetro mayor de la aurícula izquierda y una mayor VRT. En pacientes con HAPbo se identificaron un grado funcional OMS III o IV, el subtipo ESd, la presencia de telangiectasias, un cociente CVF/DLCO mayor, la presencia de anticuerpo anti-centrómero (ACA), un nivel de ácido úrico sérico mayor, un TAPSE inferior y una VRT superior.

Por tanto, el reconocimiento temprano de estos pacientes es fundamental y puede mejorar los programas de cribado (entre la población DETECT un 15% de pacientes presentan HAPbo), ya que, junto con la EPI, la HAP representa la causa más frecuente de muerte en la ES<sup>12</sup>. Actualmente no está claro si estos pacientes se beneficiarían de una terapia dirigida que de forma segura pueda atenuar la progresión hacia HAP. Existen algunos trabajos que muestran resultados prometedores con bosentán, fármaco que recibió nuestro paciente dados los diagnósticos de HAPbo y de FR grave con úlceras digitales<sup>5-13</sup>.

## 3. AFECTACIÓN CARDIACA

La prevalencia de la afección cardiaca primaria en la ES es difícil de determinar, ya que puede manifestarse como fibrosis miocárdica y/o del sistema de conducción, disfunción sistólica o diastólica, enfermedad pericárdica y valvulopatía<sup>14</sup>. Además, las complicaciones cardiacas pueden ser secundarias a la HAP, EPI o afectación renal. Se consideran factores de riesgo para su desarrollo una mayor edad al diagnóstico, una

rápida progresión del engrosamiento cutáneo y la ESd. Hasta el 25% de las muertes relacionadas con la ES son de causa cardiológica, por lo que es importante su diagnóstico, dada su elevada prevalencia (casi un 100% de los pacientes, según las series), siendo datos de mal pronóstico la insuficiencia cardiaca, la disfunción ventricular derecha (VD) grave, un índice cardiaco bajo, una presión elevada de la aurícula derecha y la arritmia ventricular documentada.

La evolución clínica de este paciente no fue favorable respecto a su disnea, con desarrollo de rachas de TSV, por lo que se decidió realizar un estudio electrofisiológico y posteriormente se sometió a una ablación. Las taquiarritmias auriculares y ventriculares son el resultado de la fibrosis miocárdica, siendo las TSV las más frecuentes, descritas en aproximadamente 1/3 de los pacientes. La realización del ECG-Holter se recomienda en pacientes con palpitaciones, mareo o síncope, con independencia de un ECG de reposo normal, y la ergometría puede ser útil para identificar las arritmias. Los protocolos de tratamiento deben seguir las directrices generales en cardiología para diferentes formas de arritmias.

Además del deterioro del GF de la disnea, el paciente presentó una caída de la DLCO con un aumento del cociente CVF/DLCO, una elevación del NT-proBNP, y una disfunción del VD con un aumento de las PAPs. Dada la ausencia de progresión de los hallazgos sugerentes de EPI en la TACAR, la sospecha fue el desarrollo de HAP, sin poder descartar una cardiopatía izquierda asociada.

Algunos datos que pueden orientarnos para realizar un diagnóstico precoz de la HAP son:

- NT-proBNP: es útil para detectar precozmente pacientes con disfunción cardiaca, entre los que se ha sugerido un punto de corte de 125 pg/ml, si bien no diferencia entre afectación derecha o izquierda y su incremento se relaciona con la edad, el índice de masa corporal y la insuficiencia renal<sup>15</sup>. En pacientes con ES también se utiliza para el diagnóstico precoz de HAP y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Algunos autores sugieren su inclusión en el algoritmo diagnóstico, con un punto de corte de 210 pg/ml, ya que niveles muy elevados aparecen cuando ya existe una HAP significativa.
- Descenso desproporcionado de la DLCO respecto a la CVF, con cociente CVF/DLCO >1,6.
- ETT de esfuerzo: la hipertensión sistólica pulmonar inducida por el estrés se define por el incremento anormal de las PAPs >40 mmHg durante el ejercicio. En individuos sanos esto no sucede (salvo en obesos, ancianos y atletas), pero en pacientes con ES se ha descrito hasta en un 46%, y se asocia con la edad, la EPI y la disfunción de ambos ventrículos. Aunque como hemos dicho, actualmente no se reconoce la HAP durante el esfuerzo, y el corte de las PAPs no ha sido establecido, se ha propuesto por varios autores un valor >40 mmHg ya que un incremento menos significativo podría indicar hipertensión venosa pulmonar (HPV)<sup>16-18</sup>. En un estudio reciente, los autores concluyen que el ETT de esfuerzo mejoró notablemente la sensibilidad en la detección de la HAP frente al de reposo (95,2% vs 72,2%)<sup>19</sup>. Nos parece razonable estudiar a los pacientes con una PAPs normal en reposo y >40 mmHg durante el esfuerzo, ya que puede identificar a pacientes con un alto riesgo de desarrollar HAP, que serían candidatos para realizarse un CCD. Recientemente se ha propuesto que la medición conjunta de PAPs y gasto cardíaco, mediante técnicas no invasivas, permitiría identificar mejor a los pacientes que van a desarrollar HAP en los años siguientes, al diferenciar aquellos que tienen una PAPs elevada por incremento del flujo, de los que lo hacen por un incremento de las resistencias pulmonares.
- Algoritmo DETECT (pacientes con DLCO <60% y >3 años de evolución de la enfermedad): se basa en un primer paso para valorar la realización de un ETT mediante 6 ítems: cociente CVF/DLCO, telangiectasias, ACA, NT-proBNP, ácido úrico, eje derecho en el ECG; y un segundo que valora, además, 2 ítems ecocardiográficos: área de la aurícula derecha y VRT, para determinar la indicación de un CCD.

Por un lado, la insuficiencia cardiaca derecha es la consecuencia de una posible HP y el fallo VD conduce finalmente a la muerte por esta causa. Por otro lado, la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se considera el resultado de la fibrosis miocárdica, lesión cardiaca típica de la ES, y se puede objetivar mediante el ejercicio. Éste también empeora la disfunción diastólica del VI, al igual que otros factores como la hipertrofia y fibrosis del VI, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal o la apnea del sueño; y se relaciona con el tiempo de evolución de la ES. De igual modo, la disfunción diastólica puede ser causa de HP.

La HP en la ES puede ser causada por un mecanismo pre-capilar (HAP-grupo 1 de Niza), HP por enfermedad pulmonar y/o hipoxia (grupo 3 de Niza), EVO o HP tromboembólica crónica (grupo 4 de Niza), por un mecanismo post-capilar (HPV por disfunción VI- grupo 2) o por una combinación entre ellos. El CCD nos aclara si la elevación de la PAPm es debida a la elevación de las resistencias vasculares pulmonares (PCP normal ó  $\leq 15$  mmHg) y orienta a una HAP, o si se trata de HVP (PCP elevada ó > 15 mmHg). La PCP se utiliza como medida sustituta de la presión de la AI, aunque tiene limitaciones en su interpretación. La prueba de oro para conocer el aumento de presión del VI es la presión telediastólica del VI (PTDVI) medida por cateterismo izquierdo, que se equilibra con la presión venosa pulmonar y la presión de la AI en la diástole, excepto en pacientes con valvulopatía mitral o EVO.

Algunos autores han informado que en pacientes con HP, la PCP y la PTDVI pueden ser con frecuencia discordantes. Algunos pacientes con disfunción diastólica del VI pueden tener PTDVI normal en reposo y presentar un aumento anormal (>15 mmHg) en respuesta a la sobrecarga de volumen. Por tanto, en pacientes con PCP  $\leq 15$  mmHg pero con factores de riesgo para disfunción sistólica del VI, se recomienda realizar un CCD con sobrecarga de volumen para excluir causa post-capilar (HVP “oculta”- HVPO)<sup>20</sup>. Se considera diagnóstico de HP post-capilar secundaria a la disfunción diastólica del VI una PCP >18 mmHg con o sin síntomas y una PCP >15 mmHg con síntomas (Tablas 1 y 2). En un reciente estudio, se ha observado que un 38% de los pacientes con ES presentaban HVPO. Sus autores interpretan que pacientes con HPV podrían estar erróneamente clasificados con HAP, explicando así los pobres resultados tras recibir fármacos vasodilatadores de las arterias y arteriolas precapilares con el consiguiente empeoramiento clínico y riesgo de edema pulmonar; o bien que se trate simplemente de un subgrupo de pacientes con HAP y disfunción diastólica concomitante, ya que el descenso de la DLCO y el cociente CVF/DLCO se muestran más acordes a una HAP, como se sospechó en nuestro caso. Para ayudarnos con esta diferenciación, disponemos del GTP y del gradiente diastólico transpulmonar (GDTP=PAPd-PCP). Ante una PCP >15mmHg, si el GTP  $\leq 15$  mmHg y el GDTP <7 mmHg nos encontramos ante una HP post-capilar aislada (HP por cardiopatía izquierda), mientras que un GTP >15 mmHg y un GDTP  $\geq 7$  mmHg, indicaría la presencia de una HP pre y postcapilar combinadas (HAP + cardiopatía izquierda)<sup>21</sup>. Nuestro paciente presentó un GTP de 26 mmHg y un GDTP de 10 mmHg.

#### 4. EVO

Se trata de una forma poco frecuente de HP caracterizada por la obstrucción de las pequeñas venas pulmonares sin evidencia de afectación del corazón izquierdo, y se encuadra dentro del grupo 1 de Niza<sup>22</sup>. A pesar de que el diagnóstico definitivo es histológico, una PaO<sub>2</sub> baja en reposo, el descenso de la DLCO, la hemorragia alveolar oculta y los hallazgos radiológicos apoyarían el diagnóstico. La TACAR torácica es una prueba de diagnóstico precoz no invasivo y muestra la triada radiológica típica: adenopatías, opacidades en vidrio deslustrado centrolobulillares y líneas septales, hallazgos que nuestro paciente no presentaba en la TACAR de control. Hasta en un 61% de los pacientes con ES e HP precapilar se han descrito  $\geq 2$  de

estos signos y se han asociado con la aparición de edema pulmonar tras el tratamiento específico para la HAP y una menor supervivencia. Además, se correlacionan con los hallazgos histológicos, que parecen estar presentes en alguna medida en los pacientes con ES.

Tabla 1.

Definición	PAPm	PCP	PCP con sobrecarga volumen	PTDVI
HP precapilar	≥25 mmHg	≤15 mmHg	≤15 mmHg	≤15 mmHg antes o después de sobrecarga volumen
HP postcapilar:				
HVP	≥25 mmHg	>15 mmHg		
HVP oculta	≥25 mmHg	≤15 mmHg	>18 mmHg con/sin síntomas ó > 15 con síntomas	>15 mmHg antes o después de sobrecarga volumen

Tabla 2.

<b>Características clínicas</b>
Edad >65 años Obesidad Síndrome metabólico Diabetes mellitus Presión arterial sistólica elevada Presión de pulso elevada Hipertensión arterial Cardiopatía isquémica Fibrilación auricular
<b>ETT</b>
Aumento de tamaño de la AI Hipertrofia del VI Indicadores de la presión de llenado del VI elevada
<b>Reevaluación post-ETT</b>
Respuesta sintomática a los diuréticos Aumento exagerado en la PAPs durante el ejercicio Radiografía de tórax concordante con insuficiencia cardiaca

### DIAGNÓSTICO DEFINITIVO Y EVOLUCIÓN

Como hemos podido comprobar, los pacientes con ES pueden presentar todos los tipos de HP. Nuestro paciente desarrolló una HP que consideramos multifactorial: HAP, asociada a una EPI y asociada a cardiopatía izquierda. Además de las recomendaciones generales en todo paciente con HP, se decidió realizar un tratamiento multifactorial, con oxigenoterapia, un inhibidor de la bomba de protones, diuréticos, sildenafil, y posteriormente, con iloprost y epoprostenol. El paciente fue remitido a la Unidad de HAP del Hospital 12 de Octubre para valoración de trasplante pulmonar.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ortego Centeno N, Callejas Rubio JL. Enfermedad pulmonar intersticial en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Una visión práctica. Cuadernos Autoinmunidad 2013; 6(2):7-14.
- Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. Arthritis Rheum 2011;63(10):3078-85.
- Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. Curr Opin Rheumatol 2008;20(6):686-91.
- Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. Rheum Dis Clin N Am 2015;41: 237-48.
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Graninger W, Kqiku X. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. Arthritis Rheum 2012; 64: 1257-62.
- Kwon HM, Kang EH, Park JK, Go DJ, Lee EY, Song YW, et al. A decision model for the watch-and-wait strategy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Rheumatology (Oxford). 2015 May 13. pii: kev121. [Epub ahead of print]
- Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Presse Med 2014;43:e329-43.
- Kovacs G, Olschewski H. Borderline pulmonary pressures in scleroderma - a "pre-pulmonary arterial hypertension" condition? Arthritis Res Ther 2015;17(1):123.
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2013;65:1074-84.
- Kovacs G, Avian A, Tscherner M, Foris V, Bachmaier G, Olschewski A, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. Chest. 2014;146:1486-93.
- Bae S, Saggarr R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. Ann Rheum Dis 2012;71(8):1335-42.
- Visovatti SH, Distler O, Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, et al. Borderline pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis patients: a post-hoc analysis of the DETECT study. Arthritis Res Ther 2014;16(6):493-503.
- Yagi S, Akaike M, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, et al. Bosentan ameliorated exercise-induced pulmonary arterial hypertension complicated with systemic sclerosis. Intern Med 2010;49:2309-12.
- Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. World J Cardiol 2014; 6(9): 993-1005.
- Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. Arthritis Res Ther 2012;14(3):R143.
- Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a multicenter study. Am Heart J 2013;165(2):200-7.
- Callejas JL, Moreno E, Martin P, Lopez-Perez L, Ortego N. Stress-induced pulmonary systolic hypertension in patients with scleroderma. Chest 2007;131(4):1267; author reply 1267.
- Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, de la Fuente PM, Pérez LL, Fernández RR, Sánchez-Cano D, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. J Rheumatol 2008;35(9):1812-6.
- Nagel C, Henn P, Ehken N, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, et al. Stress-Doppler-Echocardiography for early detection of systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Res Ther 2015;17(1):165. [Epub ahead of print].
- Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013;42(4):1083-91.
- Highland KB. Recent advances in scleroderma-associated pulmonary hypertension. Curr Opin Rheumatol 2014;26(6):637-45.
- Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Arthritis Rheum. 2012;64(9):2995-3005. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension.

CAPÍTULO 4

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

---

## 4.1. POLIMIOSITIS EN UN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA, UNA ASOCIACIÓN POSIBLE

Andrés González García  
Walter Alberto Sifuentes Giraldo  
José Luis Patier de la Peña  
Sergio Diz Fariña

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es un trastorno inflamatorio que afecta la mucosa colorrectal de forma difusa, continua y superficial. Su patogenia es desconocida pero parece deberse a una respuesta inmune inadecuada frente a un estímulo ambiental desconocido presente en el colon<sup>1</sup>. La CU presenta manifestaciones extra-intestinales hasta en un 30% de los casos, siendo las más frecuentes las articulares (20%), cutáneas (5%), oculares (5%) y hepatobiliares (2-7%)<sup>1-2</sup>. Sin embargo, el compromiso muscular en forma de polimiositis (PM) ha sido raramente descrito en esta entidad<sup>3-9</sup>. Presentamos un paciente diagnosticado inicialmente de CU que desarrollo PM durante su evolución y revisamos los casos publicados hasta la fecha.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 65 años, ex-fumador, con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada con atenolol e hidrosaleuretil y cólicos renales durante la juventud, consultó a los 46 años por diarrea sanguinolenta persistente sin otros síntomas asociados. Tras el estudio dirigido mediante colonoscopia fue diagnosticado de CU con afección predominante de colon izquierdo (biopsia con intensas lesiones arquitecturales e inflamación aguda y crónica, características de CU crónica en fase muy activa). En los meses posteriores al diagnóstico, los controles colonoscópicos demostraron extensión de los cambios inflamatorios compatibles con pancolitis (estadío E3 de clasificación de Montreal), recibiendo tratamiento con glucocorticoides orales de forma intermitente (prednisona 10 mg/día) y tópicos intestinales (budesonida 9 mg/día), así como enemas de mesalazina. El paciente presentó a pesar de estas medidas, enfermedad activa con brotes de diarrea sin productos patológicos. Se inició tratamiento con sulfasalacina oral (2 g/día) sin notar mejoría, siendo sustituida por mesalazina oral (1500 mg/día) que fue más eficaz. A los 58 años presentó episodio de dolor y tumefacción en dedos de manos que fue tratado con prednisona 20 mg/día en pauta descendente, con resolución del cuadro, y en control analítico se detectó aumento de creatinina (CK) (1578 U/L) y lactato deshidrogenasa (LDH) (506 U/L), con niveles de transaminasas y aldolasa normales. El paciente

negaba mialgias, debilidad muscular, fiebre, astenia u otros síntomas constitucionales. El resto del estudio bioquímico, así como el hemograma, se encontraba dentro de valores normales y el estudio inmunológico demostró la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) 1/160, pero las pruebas para anti-ENA, anti-DNA, ANCA, anticentrómero, anti-Scl70 y anticuerpos específicos de miositis (Jo-1, PL7, PL12, OJ, EJ, SRP, PM-Scl, Mi2 y Ku) fueron negativas. Se realizó biopsia muscular de cuádriceps en la que evidenció variabilidad de tamaño de las fibras musculares con algunas fibras necróticas, fibras basófilas regenerativas y frecuentes infiltrados inflamatorios mononucleares de predominio linfocitario y localización endomisial compatibles con PM (Figura 1). Se realizó tinción de las moléculas de histocompatibilidad tipo I con positividad de la misma objetivando un aumento de la presencia de aquéllas. Se agregó al tratamiento prednisona 20 mg/día en pauta descendente y metotrexato (dosis máxima 25 mg/semana), lográndose normalización de los niveles de CK y LDH tras 16 meses de tratamiento. Sin embargo, la actividad de la CU empeoró progresivamente, habiendo requerido ingreso debido a brote grave de colitis a los 62 años, motivo por el cual la corticoterapia se ha tenido que aumentar hasta 1 mg/kg/día y se sustituyó metotrexato por mercaptopurina 100 mg/día, con control parcial de los síntomas digestivos.

Tabla 1. Características de los pacientes con polimiositis asociada a colitis ulcerosa.

Autores [Ref.]	Sexo	Edad (años)	Trastornos asociados	AAC	Tiempo desde el diagnóstico de CU hasta el desarrollo de PM
Hernandez et al. [Genovese, #51]	H	11	Sacroileitis HLA-B27 (-)	No	Simultáneo
Evrard et al. [4]	H	33	Hepatopatía crónica no filiada	No	4 años antes
Kaneoka et al. [5]	M	57	Cirrosis hepática no filiada	ANA 1/160 FR (+)	11 años antes
Chugh et al. [6]	M	78	Esofagitis y gastritis erosivas	No	15 años antes
Voigt et al. [7]	M	33	—	ANA 1:2560 Anti-DNA (+)	4 años antes
Paoluzi et al. [8]	M	51	Tiroiditis de Hashimoto	ANA (+) Anti-TPO (+) Anti-TG (+)	10 años antes
Schneider et al. [9]	M	56	<Espondilitis anquilosante	ANA 1/640 Anti-histonas (+)	6 meses antes
Caso actual	H	65	HTA	ANA 1/160	12 años antes



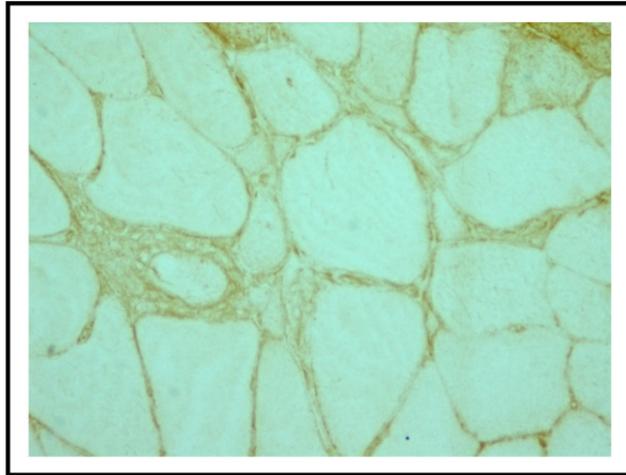
DISCUSIÓN

El compromiso muscular en la EII es raro, presentándose con frecuencia ligeramente superior en la enfermedad de Crohn (EC) respecto a la CU. Se han descrito varios tipos de miositis en estos pacientes incluyendo PM, dermatomiositis (DM), miositis granulomatosa, neutrofílica, intersticial y orbitaria<sup>8</sup>. La PM es una entidad perteneciente al espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, que se caracteriza por debilidad muscular progresiva y simétrica, elevación de enzimas musculares, trastornos electromiográficos compatibles e infiltrado inflamatorio mononuclear endomisial en la biopsia muscular, diferenciándose de la DM por la ausencia del rash cutáneo característico<sup>10</sup>. Se han publicado hasta la fecha 7 casos de PM asociada a CU<sup>3-9</sup> (Tabla 1), la mayoría de los cuales eran mujeres (63%) con una media de edad de 48 años (rango: 11-78), y la CU precedió a la aparición del cuadro muscular en todos los casos con una media de 7,1 años (rango 0,5-15), excepto en uno que fue simultánea. Sólo en nuestro caso se llegó al diagnóstico por el aumento de enzimas musculares ya que el paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista muscular. Hubo antecedente de espondiloartritis asociada a la CU en 2 casos, enfermedad autoinmune tiroidea en 1 caso y hepatopatía en 2 casos<sup>3-5,8,9</sup>. Se identificaron anticuerpos antinucleares (ANA) en 4 casos, pero no anticuerpos específicos de miositis<sup>5,7-9</sup>. La actividad de la CU no fue siempre paralela a la de la PM, encon-

Grupos musculares afectados	Manifestaciones extra-musculares	Tratamiento	Evolución
Regiones proximales de extremidades y flexores del cuello	No	Prednisona 1,5 mg/kg/día vo	Mejoría del cuadro muscular
Extremidades inferiores	Fiebre	Sulfasalazina 1,5 g/día vo Enemas de betametasona	Mejoría del cuadro digestivo y muscular
Tronco y regiones proximales de extremidades	No	Prednisolona 40 mg/día vo	CU quiescente, PM con actividad moderada. Fallecimiento por insuficiencia hepática
Tronco, regiones proximales de extremidades y flexores del cuello	Poliartralgias	Prednisolona 40 mg/día vo Ácido 5-aminosalicílico 400 mg/8h vo Enemas de prednisolona	Remisión de CU, mejoría de cuadro muscular
Regiones proximales de extremidades	No	Prednisolona 200 mg/día iv durante 7 días y luego prednisona 60 mg/día vo	CU quiescente, remisión de PM
Regiones proximales de extremidades	Astenia, malestar general, parestesias, fiebre	Metilprednisolona 8 mg/día vo	CU quiescente, remisión de PM
Regiones proximales de extremidades, disfagia	Derrame pleural y pericárdico leves	Metilprednisolona 500 mg/día iv durante 3 días Metilprednisolona 60 mg/día vo Inmunoglobulinas iv 20 mg/día 7 dosis Azatioprina 250 mg/día vo Ciclofosfamida 100 mg/día vo Mofetil micofenolato 1,5 g/día vo	PM refractaria al tratamiento con GC e inmunopresores, lográndose la remisión con mofetil micofenolato
Aumento asintomático de CK y LDH	Sinovitis en manos	Prednisona 20 mg/día Metotrexate 25 mg/semana	Normalización de CK y LDH, CU refractaria al tratamiento con GC e inmunosupresores

Ref.: referencia; H: hombre; M: mujer; HTA: hipertensión arterial; AAC: autoanticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; CU: colitis ulcerosa; PM: polimiositis; CK: creatinina; LDH: lactato deshidrogenasa; vo: vía oral; iv: vía intravenosa; GC: glucocorticoides.

Figura 1.



trándose el cuadro quiescente en 3 de ellos en el momento de la aparición de los síntomas musculares<sup>5,7,8</sup>. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides fue buena en la mayoría de pacientes, excepto en un caso refractario a varios inmunosupresores que entró en remisión con mofetil micofenolato<sup>9</sup>. Se ha sugerido que la base de la asociación entre la CU y la PM es un mecanismo común inmunomediado, en el cual la inflamación intestinal y el daño de la mucosa conducirían a liberación de antígenos, estimulando la producción de anticuerpos y la formación de inmunocomplejos que serían responsables del daño muscular. A favor de esta hipótesis se encuentra la presencia de ANA y otras enfermedades autoinmunes concomitantes como la tiroiditis de Hashimoto en algunos casos. Otros mecanismos sugeridos son una respuesta inmune iniciada contra un agente infeccioso que secundariamente produciría un cuadro de autoinmunidad contra componentes propios como el colon y el músculo estriado, o el daño muscular producido por fármacos empleados para tratar la CU<sup>8</sup>.

#### CONCLUSIÓN

En conclusión, el desarrollo de PM en la CU debería ser tenido en cuenta, especialmente cuando estos pacientes refieren síntomas sugestivos como mialgias, debilidad muscular o presentan aumento de enzimas musculares. Aunque son pocos los casos descritos en la literatura, probablemente esta asociación se encuentre infradiagnosticada dado que los síntomas pueden ser leves y poco específicos, atribuyéndose erróneamente a otras causas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432.
2. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36.
3. Hernandez MA, Diez Tejedor E, Barbado J, Morales C. Polymyositis and ulcerative colitis. A new form of association?. *Neurologia*. 1986;1:134-5.
4. Evrard P, Lefebvre C, Brucher JM, Coche E. Myositis associated with ulcero-hemorrhagic rectocolitis. Apropos of a case. *Acta Gastroenterol Belg*. 1987;50:675-9.
5. Kaneoka H, Iyadomi I, Hiida M, Yamamoto K, Kisu T, Tokunaga O, et al. An overlapping case of ulcerative colitis and polymyositis. *J Rheumatol*. 1990;17:274-6.
6. Chugh S, Dilawari JB, Sawhney IM, Dang N, Radotra BD, Chawla YK. Polymyositis associated with ulcerative colitis. *Gut*. 1993;34:567-9.
7. Voigt E, Griga T, Tromm A, Henschel MG, Vorgerd M, May B. Polymyositis of the skeletal muscles as an extraintestinal complication in quiescent ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 1999;14:304-7.
8. Paoluzi OA, Crispino P, Rivera M, Iacopini F, Palladini D, Consolazio A, et al. Skeletal muscle disorders associated with inflammatory bowel diseases: occurrence of myositis in a patient with ulcerative colitis and Hashimoto's thyroiditis--case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:473-7.
9. Schneider C, Gold R, Schafers M, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve*. 2002;25:286-8.
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.

---

## 4.2. MUJER DE 66 AÑOS CON DISNEA, FIEBRE Y LESIONES CUTÁNEAS

José Gómez Rubio<sup>1</sup>

Ana Belén Bárcena Atalaya<sup>1</sup>

Andrea Prolo Acosta<sup>2</sup>

Cristina González de Echavarrí Pérez de Heredia<sup>3</sup>

*Hospital Universitario de Valme, Sevilla<sup>1</sup>*

*Hospital Clínico de Salamanca<sup>2</sup>*

*Hospital Universitario de Cruces de Bilbao<sup>3</sup>*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, sin alergias medicamentosas, exfumadora desde hace 10 años y dislipemia en tratamiento dietético. Ingresó en Medicina Interna por disnea de esfuerzo de 15 días de evolución, tos con expectoración blanquecina y fiebre superior a 38° C. La clínica se acompañó de aumento de reactantes de fase aguda (VSG:49mm/h y PCR:39 mg/dL) e infiltrado alveolointersticial basal bilateral en la radiografía de tórax (Figura 1). Ante la sospecha de neumonía atípica se inició antibioterapia empírica. En la exploración física presentaba estado general conservado, temperatura 37,6° C y discreta taquipnea sin trabajo respiratorio, con saturación de O<sub>2</sub> del 93% con oxígeno suplementario en gafas nasales a 2 litros por minuto. La auscultación pulmonar puso de manifiesto discretos crepitantes secos bibasales. La exploración de aparato cardiocirculatorio, del abdomen y del aparato locomotor fueron normales. Mostraba lesiones hiperqueratóticas en el borde lateral del primer y segundo dedos y palma de ambas manos (Figura 2), sin signos de artritis ni limitación de la movilidad. A las 48 horas del ingreso presentó deterioro clínico importante con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave y empeoramiento del infiltrado radiológico, siendo trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos para intubación orotraqueal y soporte ventilatorio. Se realizó tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax que evidenció un intenso patrón en vidrio deslustrado bilateral con engrosamientos septales y áreas de mayor condensación en segmentos posteriores compatibles con neumopatía intersticial (Figura 3). Con los hallazgos radiológicos, se asociaron glucocorticoides a dosis altas (metilprednisolona 125 mg/día durante 3 días) al tratamiento antibiótico, con notable mejoría que permitió la extubación precoz. A los pocos días pasó de nuevo a planta de hospitalización e inició tratamiento con prednisona a dosis de 30 mg/día. En planta comenzó con artralgias a nivel de carpos, metacarpos e interfalángicas proximales junto a tumefacción en ambas manos y discreta debilidad de musculatura proximal de miembros inferiores.

Se realizó una analítica en la que destacaban: hemograma, coagulación y hormonas tiroideas normales, ALT 68 U/I, AST 72 U/I, LDH 528 U/I y CK 1148 U/I. La determinación de factor reumatoide, anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados, complemento, ANA, anticuerpos antifosfolípido, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, ANCA, antimembrana basal, anti-PL12, anti-PL7, proteinograma, dosificación de inmunoglobulinas y marcadores tumorales fueron normales o negativos. La función renal era normal

y la proteinuria en orina de 24 horas fue de 20 mg. Los hemocultivos y la serología frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* y lúes fueron negativas. Se realizó fibrobroncoscopia que no mostraba alteraciones significativas, broncoaspirado y lavado broncoalveolar con cultivo (incluidos hongos y micobacterias), baciloscopia y PCR de virus (citomegalovirus, virus de la influenza A, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, adenovirus, rinovirus y metapneumovirus) negativos. La espirometría evidenció volúmenes pulmonares normales con difusión (TLCO) disminuida (44%).

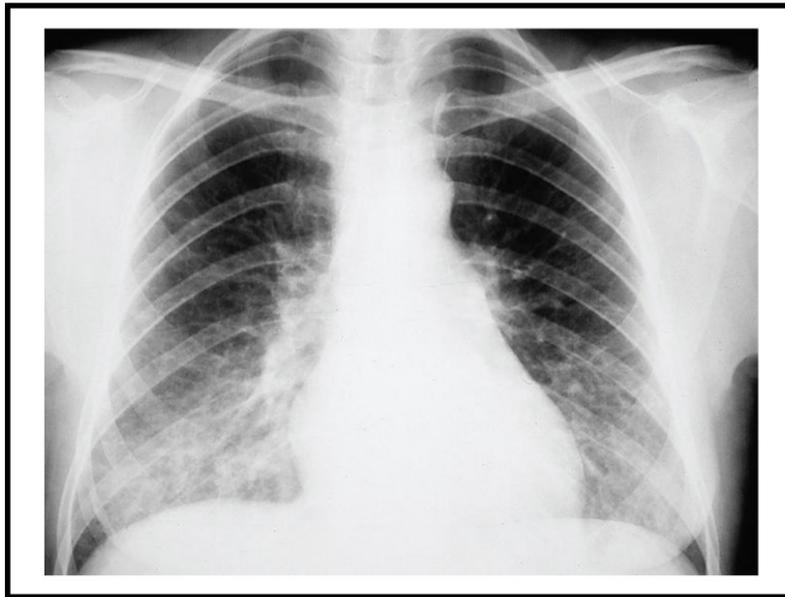
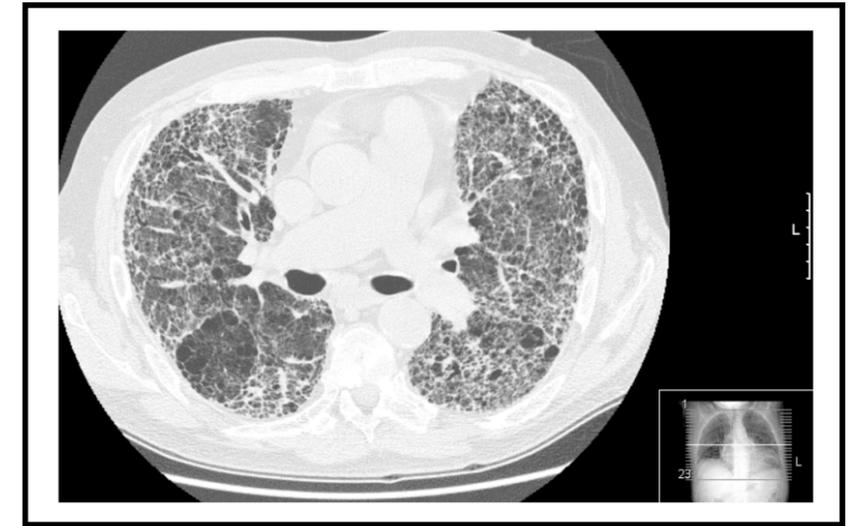


Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax que muestra infiltrado intersticial en ambas bases pulmonares (patrón alveolointersticial).

Figura 2. Lesiones hiperqueratósicas en la palma de las manos ("manos de mecánico").



Figura 3. Tomografía computarizada de alta resolución que muestra intenso patrón en vidrio deslustrado bilateral con engrosamientos septales.



Al disminuir la dosis de prednisona presentó un nuevo episodio de insuficiencia respiratoria con buena respuesta a oxigenoterapia convencional. Se repitió la TACAR de tórax que puso de manifiesto un patrón intersticial bilateral de predominio basal sin áreas en vidrio deslustrado que radiológicamente correspondía a una neumopatía intersticial no específica (NINE).

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En resumen, se trata de una mujer que consultó por disnea y fiebre, presentaba manos de mecánico, afectación pulmonar intersticial, elevación de CK y, además, durante el ingreso había desarrollado debilidad muscular y poliartalgias, con aparente buena respuesta a glucocorticoides. Fueron descartadas la mayoría de causas de naturaleza infecciosa, incluidas infecciones virales, que podrían dar lugar a un patrón intersticial. No presentaba exposición a fármacos o agentes ambientales orgánicos que pudieran ser la causa de la neumopatía.

#### DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un síndrome antisintetasa (SAS) con escasa afectación muscular (hipomiopático) y predominio de enfermedad pulmonar intersticial se amplió el estudio de autoinmunidad y se solicitó nueva determinación de CK junto con aldolasa, electromiografía y biopsia muscular de vasto interno. La CK fue de 875 U/l (20-270 U/l) y la aldolasa de 22 U/l (1-7,6 U/l). El EMG reveló un patrón miopático en el músculo psoas iliaco derecho (incremento de la actividad eléctrica a la inserción de la aguja y descarga de alta frecuencia). La biopsia muscular puso de manifiesto una miopatía inflamatoria sin vacuolas ribeteadas

con aisladas fibras atróficas intrafasciculares y perimisiales. Mediante inmunoblot se identificaron autoanticuerpos frente a Jo-1 y Ro52, con resultado negativo frente a Mi-2, SRP, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PL12, PL7, EJ y OJ. Los resultados de las pruebas complementarias junto al complejo sindrómico que presentaba la paciente confirmaron el diagnóstico de SAS hipomiopático con neumopatía intersticial rápidamente progresiva y asociación del doblete anti-Jo-1 y anti-Ro52

## EVOLUCIÓN

Se mantuvo tratamiento con corticoides orales en pauta descendente y tras la administración de dos pulsos de ciclofosfamida intravenosa presentó mejoría clínica y radiológica, con estabilización desde el punto de vista respiratorio y disminución de la cifra de CK.

## DISCUSIÓN

En 1990, Marguerie et al describieron el SAS, caracterizado por la presencia de miositis, artritis no erosiva, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fiebre, fenómeno de Raynaud y lesiones cutáneas denominadas “manos de mecánico”, a raíz de un estudio de pacientes afectados de miositis en el que se identificaron en suero autoanticuerpos dirigidos frente a enzimas citoplasmáticas fundamentales en la síntesis proteica (aminoacil-tRNA sintetasas), denominados anticuerpos antisintetasa (AAS)<sup>1,2</sup>. La diana más frecuente de estos autoanticuerpos es la histidil-ARNt sintetasa, primer AAS descrito, denominado anti-Jo-1<sup>3</sup>. Desde entonces, se han descrito siete AAS más (no Jo-1) contra enzimas que participan en la unión de los diferentes aminoácidos: anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-YRS y anti-Zo<sup>4</sup>. Desde que fuera reportado por primera vez, numerosos casos y series de casos se han publicado en la literatura médica.

El SAS es una entidad de difícil diagnóstico que requiere un alto índice de sospecha al no presentarse como síndrome completo en la mayoría de ocasiones y no tener criterios diagnósticos validados. La mayoría de autores coinciden en que la positividad de los AAS y la presencia de al menos una manifestación clínica (mayor o menor) permite realizar el diagnóstico (Tabla 1)<sup>4,5</sup>.

La frecuencia de cada una de las manifestaciones del SAS varía según las diferentes series publicadas, la mayoría basadas en pacientes anti-Jo-1. Los pacientes con AAS no Jo-1, presentan un espectro clínico diferente, determinado por el anticuerpo expresado<sup>5</sup>.

La afectación pulmonar en forma de EPI, es una de las manifestaciones más frecuentes y características del SAS (en más del 70% de casos)<sup>6</sup>, siendo más común en pacientes con AAS no Jo-1. Tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, asociándose a un aumento de morbi-mortalidad<sup>1</sup>. La relación temporal de la EPI con el resto de manifestaciones clínicas, incluida la miositis, es variable y se puede presentar al mismo tiempo, después o antes que estas, siendo en ocasiones la única manifestación y complicando el diagnóstico. Respecto a la forma de presentación, existe una forma subclínica (con discreta alteración de las pruebas de función respiratoria y de imagen) y otra con afectación intersticial extensa (más frecuente) que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria crónica<sup>7</sup>. Los patrones histológicos de la EPI pueden corresponder a neumonía intersticial usual (NIU, equiparable a la fibrosis), neumonía intersticial no específica (NINE)

Tabla 1.

Criterios mayores
Miositis (Polimiositis o dermatomiositis, confirmada por biopsia)*. Neumopatía intersticial.
Criterios menores
Fiebre (tras descartar las causas infecciosas). Fenómeno de Raynaud. Alteraciones capilaroscópicas (hemorragias, dilataciones o tortuosidades entre otras). "Manos de mecánico". Artritis (puede ser erosiva, o contendencia a la luxación —tipo Jaccoud). Trastornos de la motilidad esofágica (?) Calcinosis cutis (?)

Imprescindible positividad de anticuerpos anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ o anti-OJ. La existencia de al menos una manifestación clínica (mayor o menor) en presencia de anticuerpos antisintetasa permite el diagnóstico, aunque se diferencian en criterios mayores y menores en función de su relevancia clínica. (?): No aceptado por todos los autores.

o neumonía organizada criptogénica (NOC), y pueden relacionarse con los hallazgos en la tomografía de alta resolución (TACAR). La mayoría de autores comparten que el tipo histológico de la neumopatía no se requiere, ya que en el 80% de los casos se trata de una NINE (tiene peor pronóstico y es habitualmente resistente inmunosupresores)<sup>8</sup>. La afectación muscular del SAS es indistinguible de la que presentan pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) sin AAS (debilidad muscular proximal, bilateral y simétrica de inicio subagudo) y puede aparecer al inicio o a posteriori. No obstante, tienen mayor tasa de recurrencia y peor pronóstico. A veces, se presenta de forma paucisintomática (discreta elevación de enzimas musculares o leves alteraciones electromiográficas) e incluso puede estar ausente, como ocurre en la EPI con AAS sin miositis<sup>9</sup>. Las series más extensas reportan una frecuencia de miositis en pacientes anti-Jo-1 del 67%-100%, porcentaje que es inferior en pacientes con AAS no Jo-1, que presentan además afectación muscular más leve<sup>1,6,10</sup>. La afectación articular en el SAS es frecuente (90% de pacientes anti-Jo-1, algo menor en no Jo-1) y varía desde artralgiás aisladas a poliartritis generalizada (simétrica, no erosiva y de predominio en manos)<sup>1,4,6,11</sup>. La manos de mecánico son lesiones hiperqueratóticas en la cara lateral de los dedos y palma de las manos, características pero no específicas del SAS (frecuencia del 20%)<sup>4,11,12</sup>. Se desconoce su patogenia, pero se cree en relación a los anticuerpos anti-Ro, al dirigirse contra los queratinocitos. En un tercio de los pacientes se presenta fenómeno de Raynaud asociado a alteraciones capilaroscópicas, obligando a plantear el diagnóstico diferencial con la esclerosis sistémica. La fiebre forma parte de la clínica del SAS, pudiendo ser el primer signo o incluso el único. Aparece en un 40-50% de los casos, aunque es raro que a partir de un síndrome febril no filiado se llegue al diagnóstico<sup>6,11</sup>.

Para confirmar el diagnóstico de SAS es fundamental la positividad para uno de los AAS. El más conocido es el anti-Jo-1 y se determina mediante inmunoanálisis o técnica de ELISA, sencilla y muy sensible, pero con alta tasa de falsos positivos. Actualmente, se han comercializado técnicas de laboratorio (blot) basadas en la identificación del anticuerpo específico frente a la histidil-tRNA sintetasa que permite además identificar otros AAS en la misma tira reactiva<sup>13</sup>. Hay que tener presente que un paciente puede tener AAS

positivo y antinucleares (ANA) negativos, que se explica por la localización citoplasmática de los primeros, de modo que el cribado inicial de autoinmunidad con ANA puede ser insuficiente en algunos casos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con miopatía inflamatoria presentan AAS, principalmente anti-Jo-1, seguidos de anti-PL-7 y anti-PL-12 (el resto de AAS suponen menos del 1%)<sup>14</sup>. En pacientes con positividad anti-Jo-1 se ha descrito una fuerte asociación con anti-Ro52 (complejo Jo-Ro), del 50% al 72%, que se ha asociado a afectación pulmonar más extensa y grave (mayor grado de fibrosis en la TACAR) y, por tanto, peor pronóstico<sup>6, 15</sup>.

El SAS requiere la administración de tratamiento inmunosupresor, que puede variar en función del órgano afectado. En todos los casos, el primer escalón terapéutico serán glucocorticoides a altas dosis (1 mg/kg/día). En lo que respecta a la EPI, la ciclofosfamida en forma de pulsos intravenosos ha sido clásicamente el inmunosupresor más usado en la EPI, con mejoría en las pruebas de función respiratoria y de imagen a los 6 meses<sup>16</sup>. Recientemente se ha probado que la administración de antagonistas de la calcineurina: tacrólimus y ciclosporina, son más eficaces para controlar la EPI, siendo también útiles para el tratamiento de la miositis acompañante<sup>17, 18</sup>. No obstante, estos datos se han extraído de series de casos al no existir ensayos clínicos controlados que demuestren su utilidad de forma consistente y permitan establecer una indicación formal.

En conclusión, para el diagnóstico de SAA es necesario un alto índice de sospecha. En ocasiones, la EPI puede ser la forma de presentación ya que el resto de manifestaciones (incluida la miopatía) pueden tener escasa o nula trascendencia y pasar desapercibidas. De este modo, en pacientes con EPI es fundamental la determinación de AAS, al ser la manifestación de peor pronóstico, sobre todo cuando se asocia a anticuerpos anti-Ro. Además, un diagnóstico y tratamiento precoces del SAA mejoraría el pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, Bernstein RM, Hughes JM, So AK et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990; 77: 1019-38.
- Miller FW, Twitty SA, Biswas T, Plotz PH. Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotypic stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies. *J Clin Invest.* 1990;85:468-75.
- Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 881-8.
- Targoff IN. Antisynthetase syndrome. En: Schoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editores. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Totowa, NJ, EE. UU.: Ed. Humana Press; 2008. p. 169-74.
- Labirua-Iltururu A, Trallero Araguás E, Selva O •Callaghan A. Síndrome por anticuerpos antisintetasa. *Med Clin (Barc).* 2011; 137: 77-83.
- Váncsa A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int.* 2009; 29:989-94.
- Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22:633-8.
- Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:701-6.
- Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 26:459-67.
- Mileti LM, Streck ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15:254-5.

- Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J.* 2011; 41:674-9.
- Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, Adoue D, Lauque D, Audrian M et al. Clinical manifestations of antisynthetase syndrome positive for antialanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:972-6.
- Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S et al. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:2370-4.
- Selva-O •Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 791-8.
- La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity.* 2006; 39:249-53.
- Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:124-30.
- Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2439-46.
- Guglielmi S, Merz TM, Gugger M, Suter C, Nicod LP. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J* 2008; 31: 213-7.

---

### 4.3. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Eva Lourenço  
Helena Brito  
Mário Sampaio  
Irina Lazenko

*Servicio de Medicina Interna.  
Centro Hospitalar do Algarve- Hospital de Faro. Portugal.*

#### CASO CLÍNICO

Varón de 68 años de edad, ingresado en planta de Medicina Interna en 2007 por cuadro de disminución de la fuerza muscular. Entre sus antecedentes personales destacaban una hipertensión arterial esencial y patología degenerativa de columna. En la anamnesis refería disminución de la fuerza muscular, primero en los miembros inferiores y después en los miembros superiores, progresiva, que le dificultaba las actividades cotidianas, disfagia para sólidos y adelgazamiento no cuantificado en los últimos 6 meses. En las 2 semanas anteriores al ingreso refería poliartralgias simétricas de grandes articulaciones (hombros, codos, tobillos y pies) de ritmo inflamatorio y rigidez matinal de 30 minutos. Al examen objetivo destacaba marcada atrofia muscular de los 4 miembros con disminución de la fuerza (2/5 en la extensión de los miembros, 3/4 en la flexión), marcha de base amplia con incapacidad de caminar sobre talones e hiperreflexia más marcada en lado derecho. En este momento sin signos de artritis. No cambios cutáneos. Resto aparatos no mostró cambios significativos.

Entre las pruebas complementarias solicitadas destacaban:

- Hemograma: normal
- Glucosa, urea y electrolitos, y función hepática normal
- CK: 324 U/l (normal <171U/L)
- VS y PCR normales
- TSH y FT4 normales
- Serologías: VDRL, HIV 1 y 2, Hepatitis B y C negativas
- Autoinmunidad: ANA + 1/320 patrón moteado, anti-SSA y anti-SSB positivos. Anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl 70, anti-Jo1, anti-dsDNA, anti-histonas, y anti-centrómero B negativos. ANCA y antimitocondriales negativos.
- Complemento: normal
- Marcadores tumorales negativos
- Endoscopia digestiva alta y colonoscopia: sin cambios significativos
- Radiografía de tórax, manos, hombros, pélvis normales

Dada la elevación de la CK se solicitaron:

- Resonancia magnética de columna lumbosacra, cintura escapular y muslo derecho e izquierdo en la que se observó un aspecto atrófico de los músculos de la cintura escapular, más de la izquierda, atrofia de la musculatura paravertebral y significativa atrofia de los músculos anteriores de ambos muslos sugerente, todo ello, de una miositis.
- Electromiograma: compatible con un miopatía de los músculos proximales de los miembros inferiores.
- Biopsia muscular del músculo deltoides izquierdo: sugiere una miopatía/miositis por cuerpos de inclusión (IBM) que se acepta como diagnóstico final.

#### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inició corticoterapia con prednisolona oral a dosis de 1mg/kg/día con alguna mejoría de la fuerza muscular, de la poliartritis y de la disfagia. La dosis prednisolona se redujo posteriormente hasta su suspensión, sin empeoramiento de la fuerza muscular, y se añadió azatioprina a dosis de 150 mg/día; en fases de empeoramiento clínica se indican tandas de corticoides. Por mielosupresión, en 2013, se retiró la azatioprina y se inició tratamiento con metotrexato (15 mg/semana). Durante la evolución de su enfermedad desarrolló una diabetes secundaria al tratamiento con corticoides que necesitó de insulino terapia y tuvo un ingreso en año 2014 por una bronconeumonía asociada a la inmunosupresión, con una nueva recidiva de la miositis en forma de disminución de la fuerza muscular (2/5) y empeoramiento marcado de la disfagia. Se trató con antibioterapia con piperacilina-tazobactam e inmunoglobulinas intravenosas a dosis 400 mg/kg/día durante 5 días con mejoría parcial del cuadro, manteniendo disfagia para líquidos y disminución de la fuerza muscular (3-4/5), situación que mantiene en la actualidad.

#### DISCUSIÓN

La miositis por cuerpos de inclusión (IBM) fue descrita por primera vez en 1975 por Yunis y Samaha, que definieron una entidad clínicamente similar a una polimiositis crónica, caracterizada anatomopatológicamente por la presencia de inclusiones vacuolares con productos de degradación citoplasmáticos, así como cuerpos fibrilares en el núcleo y el citoplasma de las fibras musculares, acompañado de un infiltrado linfocítico<sup>1</sup>. Se ha considerado a la IBM como una miopatía inflamatoria<sup>2</sup>, si bien numerosas observaciones la separan de este grupo, debido a la pobre respuesta que presentan a el tratamiento inmunosupresor y/o a la ausencia de infiltrado inflamatorio en algunos casos, especialmente en las formas de miopatía hereditaria<sup>3</sup>. Actualmente se consideran que procesos autoinmunes y degenerativos relacionados con el depósito de amiloide pueden estar en el origen de la enfermedad<sup>1,2,4</sup>:

1. Autoinmunidad: hay una serie de factores que apoyan la patogenia autoinmune en este proceso. Algunos pacientes presentan autoanticuerpos específicos (antiRNAt-sintetasa como antiJo-1) y está presente un infiltrado inflamatorio linfocítico en el músculo. Además existe asociación con determinados genotipos como el HLA-DQ y el HLA-DR. La IBM esporádica puede ocurrir en miembros de la misma generación de una familia (IBM familiar inflamatoria), como ocurre con otros procesos autoinmunes. Existe, además, una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, el LES, el síndrome Sjögren o la esclerodermia que puede ir del 20-75% de los casos. Por

otro lado, se debe resaltar el papel de los linfocitos T CD8+, los cuales rodean fibras musculares sanas que expresan MHC clase I y a las que eventualmente invaden. Las células T CD8+ son activadas por MHC-I e ICAM-I, precipitando una cascada molecular que conduce a la necrosis de la fibra muscular.

2. Degeneración de la fibra muscular: las fibras que presentan las vacuolas características de esta enfermedad casi nunca son invadidas por células inflamatorias, por lo que probablemente exista un proceso paralelo al meramente inflamatorio. Estas vacuolas se han encontrado en otras miopatías, y recientemente se han identificado acumulaciones intracelulares de diversas proteínas relacionadas con el amiloide, p-Tau, presenilina-1, apolipoproteína-E, gamma-tubulina, clusterina, entre otras, que también se han visto en otros procesos musculares como las miopatías fibrilares<sup>5</sup>. No se conoce con detalle la interrelación entre ambos mecanismos patogénicos, pero la pobre respuesta a los tratamientos inmunomoduladores pone de relieve que debe existir un mecanismo patogénico complementario.

La IBM es la causa más frecuente de miopatía en personas mayores de 50 años, mostrando predominancia masculina en las series descritas (3:1)<sup>6</sup>. La clínica descrita por nuestro paciente es muy similar a la descrita en la literatura. Se presenta característicamente por debilidad del cuádriceps y de los músculos flexores del antebrazo cuya atrofia puede ser identificada en la presentación de la enfermedad. La distribución asimétrica de la debilidad muscular puede ayudar en el diagnóstico diferencial con la dermatomiositis y polimiositis. El paciente refiere que no puede mantener la estática, por la debilidad proximal, pero también distal de los miembros inferiores, y de dificultad para tareas motoras sencillas como abrir botellas o abotonar botones por la debilidad de los músculos flexores de los dedos. La disfagia, que presentaba nuestro paciente, puede existir en el 50% de los casos y se debe a la afectación de la musculatura faríngea y esofágica. Puede haber afectación de la musculatura facial en un tercio de los pacientes y ocurrir neuropatía periférica asintomática<sup>4</sup>.

Analíticamente es característica la elevación de la CK, que generalmente no supera en 12 veces el límite superior de la normalidad. Los autoanticuerpos pueden no estar presentes en la IBM<sup>8</sup>. Existe mayor porcentaje de paraproteinemia cuando se compara con sujetos sanos. El electromiograma suele ser anormal, pero inespecífico. Pueden aparecer hallazgos de denervación reciente o pequeños potenciales que reflejan una disminución del número de fibras activadas por unidad motora y que no es específico de un patrón miopático. La resonancia magnética (RM) muscular puede mostrar afectación del cuádriceps y de la musculatura flexora del antebrazo, aunque pueda haber debilidad muscular sin signos en la RM<sup>9</sup>. La prueba diagnóstica más útil es la biopsia muscular. En la mayoría de las ocasiones se elige el vasto lateral, pero si está muy atrofiado, puede elegirse el bíceps braquial, el deltoides o el tibial anterior. El diagnóstico histológico de IBM incluye<sup>10</sup>:

- Infiltrado mononuclear del endomisio no necrótico.
- Depósitos intracelulares de amiloide identificables con tinción Rojo de Congo.
- Inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas.
- Vacuolas.

El principal diagnóstico diferencial se establece con la polimiositis. La determinación del patrón de afectación muscular puede ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Además, la biopsia muscular puede demostrar hallazgos de polimiositis aunque clínicamente el paciente parezca tener IBM. La esclerosis lateral amiotrófica podrá entrar en el diagnóstico diferencial de IBM por los hallazgos electrodiagnósticos además de la asimetría de la afectación muscular. En contra de este diagnóstico están los calambres, la hipreflexia, la disfagia grave y las fasciculaciones.

#### 4. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

---

Con respecto al tratamiento, no hay ninguno aprobado para IBM esporádica, y a pesar del evidente infiltrado inflamatorio, el uso de inmunosupresores o inmunomoduladores no es eficaz en muchas ocasiones<sup>11</sup>. En la mayoría de los casos el uso de corticoides no se asocia a ningún beneficio aparente; si lo hay es en casos aislados, y nunca en ensayos controlados, y no parece permanecer en el tiempo. El uso de inmunoglobulinas intravenosas parece mejorar la disfagia, como en el ingreso de nuestro paciente, pero no aumenta la fuerza muscular. De los agentes citotóxicos el metotrexato es lo único que ha sido estudiado y parece producir una aparente estabilización aunque no se sabe si esto se debe al fármaco en sí o a la propia fluctuación de la enfermedad<sup>12</sup>. Los tratamientos de soporte como el tratamiento del dolor, de las artropatías acompañantes y la rehabilitación pueden producir mejorías funcionales. Los nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad guiarán nuevos esfuerzos para el tratamiento de esta enfermedad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Lahouti AH, Amato AA, Christopher-Stine L. Inclusion body myositis: update. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Nov;26(6):690-6
2. Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):550-64
3. Broccolini A, Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1852(4):644-50.
4. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):629-46
5. Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and Dermatomyositis: Pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(2):159-71.
6. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):50-63.
7. Ko EH, Rubin AD. Dysphagia due to inclusion body myositis: case presentation and review of the literature *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014 Sep;123(9):605-8.
8. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2015 Nov 25
9. Schiffenbauer A. Imaging: seeing muscle in new ways. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Nov;26(6):712-6.
10. Vattani G, Mirabella M, Guglielmi V, Lucchini M, Tomelleri G, Ghirardello A et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights*. 2014 Sep 10;5(3):77-85.
11. Haq SA, Tournadre A. Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov;18(8):818-25.
12. Selva-O'Callaghan A, Ramos Casals M, Grau Junyent JM. Biologic therapy in idiopathic inflammatory myopathy. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep 15;143(6):275-80.

#### CAPÍTULO 5

# VASCULITIS

---

## 5.1. ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLINEUROPATIA

Judith Ortiz Sánchez<sup>1</sup>  
Marta González Salaices<sup>2</sup>  
Rosa María Martín Díaz<sup>1</sup>  
Sandra Chamorro Tojeiro<sup>1</sup>

*Servicio de Medicina Interna<sup>1</sup> y Neurología<sup>2</sup>,  
Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid.*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años que presenta los siguientes antecedentes médicos: cataratas, otitis de repetición, cervicalgia crónica tras accidente de tráfico un año antes y pólipos de colon. Sin antecedentes familiares de interés. Vida basal activa, independiente. En tratamiento con hierro desde un mes antes de la consulta. La paciente refería dolor de inicio brusco en cara posterior de miembros inferiores desde glúteos a rodillas, de un mes de evolución, al levantarse y sentarse. Asociaba astenia y pérdida de 5 Kg de peso, con disminución de apetito. No refería fiebre, cefalea, lumbalgia, pérdida de fuerza ni otros síntomas, excepto la cervicalgia crónica.

En la exploración física destacaba dolor difuso a la palpación desde región glútea hasta hueso poplíteo, sin déficit motor ni sensitivo, con pulsos conservados. Presentaba buen estado general, no se palpaban adenopatías ni bocio. La auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal fueron normales. Sin alteraciones destacables en el resto de la exploración.

La paciente aportaba las siguientes pruebas complementarias:

- Análisis: TSH 1.2  $\mu$ UI/ml, Hb 12.5 g/dl, VCM 86 fl, hierro 29  $\mu$ g/dl, ferritina 134 ng/ml, IST 10%, vitamina B12 y ácido fólico normal. Resto de hemograma y bioquímica sin alteraciones.
- Radiografía de charnela dorsolumbar: incipientes cambios degenerativos de columna lumbar.
- Ecografía abdominal: lesión hepática en segmento 8 compatible con angioma.
- TC hepático con contraste intravenoso trifásico: lesiones benignas (angioma en segmento 4a y shunt portosistémico en segmento 7).

Se suspendió el tratamiento con hierro ante la ausencia de anemia. Con los diagnósticos de pérdida de peso y dolor mecánico en miembros inferiores a estudio se realizaron nuevos análisis donde destacaban la elevación de reactantes de fase aguda con proteína C reactiva (PCR) 11 mg/dl, velocidad de sedimentación globular (VSG) 72 mm/h y plaquetas 480.000/ $\mu$ l. Anemia microcítica con Hb 10 g/dl, VCM 78fl. Resto de parámetros sin alteraciones (enzimas musculares, electroforesis, marcadores tumorales, anticuerpos anti-transglutaminasa, anticuerpos antinucleares, serologías de virus de inmunodeficiencia humana y de hepatitis B y C, frotis de sangre periférica). Se realizó radiografía de tórax que mostró una elongación aórtica y discretos cambios óseos degenerativos, y una gastroscopia con hallazgos de hernia de hiato por desliza-

miento. En la primera revisión un mes después refería la aparición de febrícula casi diaria, sudoración nocturna, cefalea leve holocraneal, debilidad en miembros inferiores, dolor en región proximal de miembros superiores y claudicación mandibular. A la exploración presentaba unas arterias temporales prominentes y reflejos de estiramiento muscular vivos con aumento de área reflexógena en las cuatro extremidades, con fuerza conservada e hipopalestesia leve en miembros inferiores. Ante la alta sospecha de arteritis de células gigantes, con clínica y alteraciones analíticas compatibles (elevación de parámetros inflamatorios, anemia de perfil inflamatorio), se solicitó una biopsia de arteria temporal y se inició tratamiento corticoideo con prednisona a dosis de 60 mg/día (peso de la paciente 57 Kg).

Se biopsió un segmento arterial de 18 mm de la arteria temporal izquierda que confirmó el diagnóstico: marcada fibrosis subintimal que produce oclusión casi completa de la luz vascular, asociada a intensa inflamación crónica de la pared arterial. El infiltrado inflamatorio es linfocitario con presencia de abundantes células gigantes multinucleadas. Hay también fragmentación y destrucción de la lámina elástica interna.

Se completó el estudio de forma simultánea, con los siguientes hallazgos:

- Resonancia magnética (RM) de columna cervical: osteofitos posteriores en los niveles C5-C6 y C6-C7, que disminuyen el espacio subaracnoideo anterior. No se aprecian alteraciones en la morfología ni intensidad de la señal medular.
- RM de columna lumbar: moderados cambios óseos degenerativos con hipertrofia de facetas articulares posteriores y de ligamentos amarillos, así como osteofitosis marginal. Protrusiones discales posterocentrales L1-L2, L2-L3. Quistes de Tarlov en S2.
- Electromiograma y potenciales evocados somatosensoriales: polineuropatía sensitivo-motora crónica de tipo mixto (axonal y desmielinizante) que a nivel de miembros inferiores es de gran intensidad y a nivel de miembros superiores de grado leve-moderado, con afectación preferentemente sensitiva y carácter axonal. Este cuadro coexiste con afectación radicular motora crónica de raíces S1 bilaterales.

Con los diagnósticos definitivos de arteritis de células gigantes, polineuropatía sensitivo-motora crónica mixta y radiculopatía S1 bilateral se mantuvo tratamiento con prednisona con muy buena respuesta clínica y mejoría de alteraciones analíticas, continuando con pauta descendente de esteroides.

## DISCUSIÓN

La ACG es una vasculitis sistémica que afecta de forma predominante a vasos de calibre grande y mediano, con mayor frecuencia ramas principales de la aorta, con predilección por las ramas craneales de la arteria carótida<sup>1</sup>. Puede afectar también vasos de menor calibre como a arterias que irrigan el nervio óptico y la retina. La vasculitis puede producir oclusión de la luz y complicaciones isquémicas como la neuropatía óptica. Es la forma más frecuente de vasculitis sistémica primaria, afecta a individuos mayores de 50 años y la incidencia aumenta con la edad<sup>2</sup>. Se estima una prevalencia de 1/750 individuos mayores de 50 años, siendo más frecuente en mujeres y en individuos de raza blanca. Los signos y síntomas se pueden agrupar en cuatro conjuntos (Tabla 1): manifestaciones de arteritis craneal, arteritis extracraneal, síntomas sistémicos y polimialgia reumática<sup>3,4</sup>. Pueden aparecer de forma abrupta o gradual a lo largo de varias semanas. Los síntomas sistémicos como la fiebre, disminución de apetito, pérdida de peso y depresión están presentes en la mayoría de los pacientes, pueden ser hallazgos tempranos y llevar a un retraso en el diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen síntomas relacionados con las arterias afectadas. La cefalea es el síntoma más frecuente, suele aparecer al inicio de la enfermedad y puede ser el síntoma inicial. Los síntomas visua-

Tabla 1. Signos y síntomas de la ACG.

	Signo/síntoma	Frecuencia
<b>Arteritis craneal</b>	Cefalea, dolor facial.	70-85%
	Dolor en cuero cabelludo.	20-40%
	Arterias temporales prominentes o dolorosas a la palpación.	30-60%
	Claudicación mandibular.	30-40%
	Síntomas visuales: pérdida brusca de visión (transitoria o permanente), diplopia u otras manifestaciones oftalmológicas.	15-45%
	Ictus, accidente isquémico transitorio y otras manifestaciones neuropsiquiátricas.	<15%
	Manifestaciones vestibulares-auditivas: pérdida de audición, tinnitus, vértigo.	5-25%
<b>Arteritis extracraneal</b>	Infarto lingual.	<5%
	Aortitis, insuficiencia valvular aórtica, aneurisma aórtico, disección aórtica.	5-20%
	Afectación clínica significativa de otras arterias.	5-20%
	Neuropatía periférica.	<15%
<b>Síntomas sistémicos</b>	Síntomas respiratorios (tos, ronquera, odinofagia).	<15%
	Fiebre, malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso	30-60%
<b>Polimialgia reumática</b>	Dolor y rigidez de cintura escapular y pelviana	20-65%

les son una emergencia médica y deben ser precozmente identificados y tratados para prevenir la ceguera.

El diagnóstico se realiza inicialmente con la sospecha clínica y la evidencia en estudio de laboratorio de respuesta inflamatoria, como elevación de VSG (presente en más del 90% de pacientes), anemia de trastorno crónico y trombocitosis (Tabla 2)<sup>5</sup>. La única prueba que confirma el diagnóstico es la biopsia, que se suele obtener de la arteria temporal, mostrando vasculitis con un infiltrado de predominio mononuclear y/o granulomas, a veces con células gigantes multinucleadas. Las células gigantes están presentes en más del 50% de las biopsias, pero su presencia no es obligada para el diagnóstico histopatológico. Otras características, como fragmentación de la lámina elástica interna e hiperplasia intimal, son típicas pero no suficientes para confirmar el diagnóstico en ausencia de infiltrados inflamatorios. La biopsia es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ACG, siendo considerada actualmente el “patrón oro”. La afectación vascular es segmentaria, por ello el estudio histológico puede ser normal hasta en un 10-30% de los pacien-

Tabla 2. Alteraciones en estudio de laboratorio en ACG.

Parámetro		Frecuencia
Reactantes de fase aguda	VSG elevada	70-85%
	VSG ≥ 100 mm/h.	5-20%
Hemograma	Elevación de VSG y/o PCR.	5-20%
	Anemia.	<15%
	Trombocitosis	30-60%
	Leucocitosis	10-30%
Función hepática	Fiebre, malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso	30-60%
	Hipoalbuminemia	10-30%

tes. Se recomienda realizar la biopsia lo antes posible y extraer un fragmento mayor de 5 mm (hasta 20 mm).

Las pruebas de imagen pueden contribuir al diagnóstico detectando inflamación de la pared vascular (ecografía-Doppler color, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada). Están emergiendo como herramientas de gran valor para evaluar la extensión de la enfermedad en diferentes territorios vasculares.

Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1990 ayudan al diagnóstico (Tabla 3). Es importante recalcar que no son criterios diagnósticos, sino de clasificación, siendo su utilidad principal la de diferenciar la ACG de otros tipos de vasculitis. No sirven para diferenciar la ACG de otras

Tabla 3. Criterios de clasificación de la ACG (Colegio Americano de Reumatología 1990).

1. Edad igual o mayor de 50 años.
2. Cefalea de reciente comienzo.
3. Sensibilidad a la palpación de la arteria temporal o disminución de pulso.
4. Velocidad de sedimentación globular mayor o igual a 50 mmHg.
5. Biopsia arterial anormal. Debe mostrar vasculitis con células mononucleares o inflamación granulomatosa.

Para la clasificación de ACG se requieren al menos 3 de los 5 criterios (sensibilidad del 93% y especificidad del 91%).

enfermedades. Cumplir los criterios de clasificación no es equivalente a realizar el diagnóstico. El diagnóstico final debe basarse en hallazgos clínicos, de laboratorio, de imagen e histológicos.

Respecto al tratamiento, los glucocorticoides son el tratamiento de elección<sup>6</sup>. Se recomienda una dosis de inicio de 1 mg/kg de peso y día por vía oral. Hay que considerar tratamiento inicial con metilprednisolona intravenosa 500-1000 mg/día durante 3 días en pacientes con pérdida de visión (transitoria o permanente), diplopía, accidente isquémico transitorio o ictus. Es característica la rápida mejoría clínica. El tratamiento es crucial para prevenir complicaciones irreversibles, por ello debe iniciarse antes de confirmar el diagnóstico. La duración media del tratamiento es de 2-3 años. Se han descrito recaídas, la mayoría leves, en el 25-65% de los pacientes. Con objeto de minimizar su toxicidad se han probado otros fármacos con la finalidad de ahorrar dosis acumulada en pacientes con efectos adversos graves y en aquellos que precisan tratamiento prolongado por recaídas, aunque son precisos más estudios que demuestren una fuerte evidencia de su eficacia y seguridad. Algunos ejemplos son metotrexato, azatioprina, tocilizumab, ciclofosfamida.

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la ACG<sup>7,8</sup>. Se puede afectar tanto el sistema nervioso central como el periférico (Tabla 4). Son el resultado de vasculitis de las arterias nutricias o extensión de la inflamación de la pared arterial a los nervios adyacentes. Las más temidas son la afectación visual y el ictus. Ambas tienen con frecuencia síntomas premonitorios, como amaurosis fugax, visión borrosa, diplopía, accidente isquémico transitorio (AIT), y claudicación mandibular. Aunque la mayoría de estas manifestaciones ocurren antes de iniciar el tratamiento esteroideo, también pueden ocurrir en la primera etapa del tratamiento y con el descenso de dosis.

Tabla 4. Manifestaciones neurológicas de la ACG.

Sistema nervioso central	Neuropatía craneal	Neuropatía periférica
Accidente isquémico transitorio	Neuropatía óptica	Mononeuropatía/mononeuritis múltiple
Ictus	Afectación oculomotora	Polineuropatía
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Manifestaciones vestibulares y auditivas	Radiculopatía
Mielopatía	Afectación del nervio lingual	Plexopatía braquial

La cefalea es un síntoma de presentación frecuente de la ACG. Suele aparecer en región temporal, pero puede ser occipital u holocraneal.

Los accidentes cerebrovasculares como los ictus o AIT son infrecuentes. En la serie de Caselli de 166 casos confirmados con biopsia se describe AIT en el 6% e ictus en el 3%<sup>8</sup>. Sin embargo, dada la frecuencia de estas manifestaciones en pacientes de mayor edad puede resultar difícil diferenciar si el evento isquémico se debe a la ACG o a enfermedad vascular arteriosclerótica. Es más frecuente la afectación de territorio vertebrobasilar en ACG que en causa arteriosclerótica (40-60% vs. 15-20%). El ictus es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad de la ACG.

Se han descrito manifestaciones neuropsiquiátricas en el 3% de los pacientes. Entre ellas se encuentran la demencia, trastornos del humor (principalmente depresión) y síntomas psicóticos. La ACG es una de las causas tratables de demencia y el tratamiento con esteroides puede mejorar los síntomas o estabilizarlos. El tratamiento esteroideo puede a su vez empeorar inicialmente los síntomas psicóticos. Además, tanto la depresión como la psicosis pueden ser efectos secundarios de los esteroides.

La afectación de la médula espinal, en forma de mielopatía transversa, es muy infrecuente (menos de 1% de los pacientes).

De entre las neuropatías craneales destaca la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) que es la principal causa de trastorno visual; se ha descrito en el 6-15% de los pacientes. Se produce por afectación de las arterias ciliares posteriores, ramas de la arteria oftálmica que irriga el nervio óptico. Otras causas menos frecuentes de pérdida de visión son la oclusión de la arterial central de la retina, neuropatía óptica isquémica posterior y ceguera cortical. El déficit visual una vez establecido es irreversible en la mayoría de los casos en la ACG. La diplopía secundaria a afectación de los nervios oculomotores (motor ocular común, motor ocular externo o troclear) es infrecuente (2% de los pacientes). Se han descrito manifestaciones vestibulares o auditivas hasta en el 25% de los pacientes con ACG. El síntoma más frecuente fue la pérdida de audición, seguida de vértigo y tinitus.

Una neuropatía periférica (NP) se ha descrito hasta en el 14% de los pacientes, tratándose en la mayoría de los casos de polineuropatía (PNP) sensitivomotora, simétrica y crónica, como era el caso de nuestra paciente, además de mononeuropatía o mononeuritis múltiple<sup>9,10</sup>. Los nervios más frecuentemente afectados fueron el mediano, seguido de plexopatía braquial con afectación de las raíces C5-C6. La afectación radicular, principalmente afectando la región cervical, es mucho menos frecuente<sup>11</sup>. Los casos descritos afectan C5-C6 y en un caso L5. La mayoría de los casos se diagnosticaron antes que la ACG o a la vez. La lesión del plexo braquial se presenta con debilidad del músculo deltoides, lo que puede resultar difícil de diferenciar de la radiculopatía C5. No se ha descrito radiculopatía sacra en pacientes con ACG. Otros

nervios afectados con menos frecuencia son el ulnar o el peroneo. La mayoría presentan buena respuesta al tratamiento esteroideo.

#### CONCLUSIONES

La ACG es una vasculitis sistémica que afecta de forma predominante a vasos de calibres grande y mediano, con predilección por las ramas craneales de la arteria carótida. Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la ACG y pueden ser causa de importante morbilidad y mortalidad, como la isquemia cerebral y las complicaciones neuro-oftalmológicas. Es importante realizar un diagnóstico temprano, seguimiento estrecho e iniciar el tratamiento precozmente para prevenirlas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Alba MA, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Gilabert R et al. Advances in the diagnosis of large vessels vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):125-40.
2. Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Della Rossa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-145-54.
3. Steel L, Khan A, Dasgupta B. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases.* 2015 Jun 16;3(6):484-94.
4. Neshher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:73-5.
5. Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am.* 2013 Mar;97(2):329-35.
6. Calvo Romero JM. Arteritis de células gigantes: diagnóstico y tratamiento. *Rev Clin Esp.* 2015 Aug-Sep;215(6):331-337.
7. Neshher G. Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Jul-Aug;18(4 Suppl 20):S24-6.
8. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology.* 1988 Mar;38(3):352-9.
9. Finsterer J. Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves. *Acta Neurol Belg.* 2009 Jun;109(2):100-13.
10. Pfadenhauer K, Roesler A, Golling A. The involvement of the peripheral nervous system in biopsy proven active giant cell arteritis. *J Neurol.* 2007 Jun;254(6):751-5.
11. Soubrier M, Dubost JJ, Tournadre A, Deffond D, Clavelou P, Ristori JM. Cervical radiculopathy as a manifestation of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine.* 2002 May;69(3):316-8.

## 5.2. DOLOR DE CINTURAS EN PACIENTE DE 53 AÑOS. SÍNTOMAS INESPECÍFICOS Y VARIABILIDAD DE PRESENTACIÓN PARA UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE

María Inmaculada Páez Rubio  
Francisco Muñoz Beamud  
Ignacio Martín Suárez

*Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna.  
CHUH Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

#### CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años, con antecedentes personales de tabaquismo, obesidad y dislipemia, que consulta por dolor de cinturas escapular y pelviana de varios meses de evolución. En los seis meses previos a su consulta, la enferma refería fiebre de bajo grado que cedía con AINES, cuadro que duró entre 30-40 días. Posteriormente comenzó a aparecer dolor cervical, en cintura escapular y pelviana, de ritmo inflamatorio y dificultad para la realización de las tareas básicas de la vida diaria. Presentaba también cefalea pulsátil ocasional sin agravantes ni desencadenantes, así como mareos autolimitados. Astenia, ligera disminución de peso y cierta anorexia. No artritis, no refería dolor torácico. No historia de síncope. No clínica oftalmológica ni lesiones cutáneo-mucosas.

En la exploración física presentaba un aceptable estado general, peso de 89,5 kg, talla de 160 cm, con IMC de 34,9. Tensión arterial indetectable en ambos brazos. TA en pierna derecha 185/79 mmHg. No se palpaban pulsos radiales bilateralmente. No soplos carotídeos ni abdominales. Pulsos femorales presentes. AC: rítmica a 70 lpm, con soplo sistólico en ápex II/VI. AR con murmullo vesicular conservado. Abdomen: blando, sin megalias ni signos de irritación peritoneal. No signos de TVP en piernas.

La paciente aportaba las siguientes pruebas realizadas desde atención primaria:

- Hemograma: 3 series normales. TP y TTPA normales.
- Bioquímica: Glucosa 105 mg/dl, Creatinina, urea, iones normales.
- Colesterol 268 mg/dl con LDL de 160mg/dl y triglicéridos 145 mg/dl.
- CR 12 mg/dl. VSG 110mm/h.
- Ferritina 173 ng/ml.
- ANA <1/80.
- IgG 1043 mg/dl IgM 97 mg/dl IgA 148 mg/dl.
- Rx tórax: sin hallazgos relevantes.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inicialmente la sintomatología presentada por la enferma nos obligaba a descartar las siguientes entidades:

1. Arteritis de células gigantes (ACG). Se trata de una vasculitis de grandes vasos, que aunque puede cursar con afectación vascular generalizada, lo más típico es la afectación de ramas craneales de las arterias que se originan del arco aórtico. La fiebre y pérdida de peso, así como la elevación de los reactantes de fase aguda como la VSG y PCR son datos comunes a la mayoría de las vasculitis activas, y apoyan el diagnóstico. Las características de la cefalea no son del todo compatibles con una ACG. Tampoco existía claudicación mandibular. No obstante, la edad de inicio en este caso hace muy improbable este diagnóstico.
2. Polimialgia reumática (PMR): esta entidad cursa con debilidad, impotencia funcional y dolor en cinturas escapular y pelvianas, síntomas por los que consultaba nuestra enferma. En muchas ocasiones es manifestación clínica de una ACG. Suele presentarse también con elevación de reactantes de fase aguda y predomina en el sexo femenino. Sin embargo la edad media de presentación es en torno a 70 años, por lo que la edad de nuestra paciente la hace muy poco probable.
3. Miopatías inflamatorias: la afectación de cinturas escapular y pelviana que cursa con debilidad, es simétrica y es de instauración insidiosa, nos hace plantearnos esta entidad. En nuestra paciente sólo existía la afectación de músculo esquelético. No presentaba afectación cutánea ni visceral. A expensas de otras pruebas de imagen y autoinmunidad era una patología posible.
4. Coartación de aorta: se trata de una cardiopatía congénita poco frecuente que puede no diagnosticarse hasta la edad adulta dependiendo de la gravedad del cuadro. Puede manifestarse con HTA grave, pulsos disminuidos o ausentes en territorios bajo la zona de estenosis, diferencia entre pulsos de MMSS y MMII y otros síntomas inespecíficos como malestar o cefalea.
5. Arterioesclerosis grave: los factores de riesgo cardiovascular influyen en el depósito de placas de colesterol en las arterias de nuestro organismo, ocasionando una dificultad al flujo sanguíneo. Nuestra enferma era obesa, dislipémica y fumadora. No podíamos olvidar esta patología que además puede afectar a cualquier territorio arterial.
6. Arteritis de Takayasu (AT): los síntomas generales que aparecen en esta enferma como la fiebre, pérdida de peso, están presentes en la fase preestenótica de la AT. Además el dolor iba a favor de una fase más avanzada o vasculítica y la ausencia de pulsos orientaba a una fase oclusiva. Es una patología poco frecuente y suele darse en pacientes jóvenes; el hallazgo de ausencia de pulsos radiales en nuestra paciente es un signo que nos hacía sospechar fuertemente esta enfermedad.
7. Otros: ante un cuadro de asimetría de pulsos se debe estudiar cualquier entidad que puede provocar obstrucción de la luz arterial. Además de las mencionadas podríamos encontrarnos con: otras vasculitis incluidas vasculitis asociadas a ANCA, estados de hipercoagulabilidad, causas infecciosas (sífilis terciaria), causas medicamentosas y tóxicos (ergotamina), etc.

## EVOLUCIÓN

En una primera visita en consultas de Medicina Interna, se inició tratamiento con esteroides (prednisona 60mg/24h) además de hipolipemiantes. A la paciente se le solicitaron las siguientes pruebas:

- CPK y aldolasa: normales
- Perfil tiroideo normal.

- ANA, ENAS, ANCA y CCP (-)
- Anticoagulante lúpico y anticardiolipinas: negativos
- Eco-Doppler de MM.SS: afectación proximal en ambos brazos con estenosis larga en arteria humeral izquierda y oclusión de la axilar-humeral proximal derecha
- AngioTAC: aorta torácica y abdominal: aorta ascendente distal en límite superior de la normalidad: 36mm. Aorta ascendente proximal de calibre ligeramente aumentado: 31mm. Resto de segmentos aórticos torácicos de calibre normal, siendo la aorta permeable y presentando alguna placa de ateroma calcificada a nivel del cayado y aorta descendente. Arterias pulmonares sin áreas de estenosis. Engrosamiento en tercio distal del esófago mal definido, pudiéndose tratar de hernia de hiato sin poder descartar otras etiologías. Adenopatías subcentimétricas adyacentes de dudosa significación. Aorta abdominal y eje iliaco-femoral de calibre normal. Asimismo todas las ramas espláncicas aórticas son permeables. El único hallazgo es la presencia de una pared aórtica anormalmente gruesa de manera circunferencial (2,4mm) siendo más notable este hallazgo a nivel de aorta infrarrenal (Figuras 1 y 2).
- AngioTAC de troncos supraaórticos: múltiples áreas de estenosis afectando a la arteria subclavia y axilar derechas. Se observan al menos dos en arteria subclavia derecha: a nivel de la salida de la arteria mamaria interna derecha, la subclavia pasa de un calibre de 12,9 a 4,7mm (estenosis del 64%) (figura 3). Unos 3cm distal a esta primera estenosis la subclavia pasa de un calibre de 3,3mm a 1,4mm (estenosis del 58%). La arteria axilar se va adelgazando progresivamente en sentido distal hasta perderse la columna de contraste en dos puntos de estenosis en tándem sin que pueda medirse calibre vascular. Arteria subclavia izquierda sin estenosis aunque con engrosamiento de sus paredes desde el ostium de salida. Silencio angiográfico en ostium de salida de arteria vertebral derecha, posible estenosis significativa preoclusiva. Arteria carótida común, interna y externa derecha permeables. Arteria carótida común y externa izqda. Permeables sin estenosis. Placa de ateroma mixta en origen de ACII con estenosis no significativa de origen arterioesclerótico.
- Ecocardiograma-Doppler: ausencia de cardiopatía estructural. FEVI preservada.

Figura 1. Engrosamiento circunferencial de la pared aórtica infrarrenal.



Figura 2. Reconstrucción coronal del engrosamiento circunferencial de la pared aórtica.

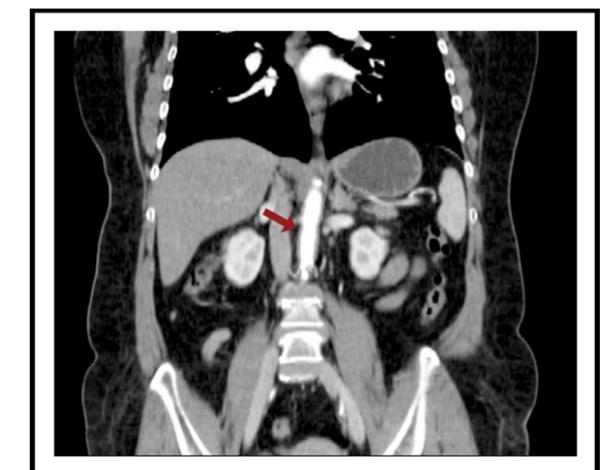


Figura 3. Áreas de estenosis severa a nivel de arteria subclavia derecha.



DIAGNÓSTICO

Con las pruebas realizadas, se corroboraron criterios clínicos y radiológicos presentes en los criterios de la ACR (Cuadro 1) para Arteritis de Takayasu tipo 5 (Cuadros 2 y 3).

Cuadro 1.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de takayasu	
1.	Edad de inicio de síntomas < 40 años
2.	Claudicación de extremidades, especialmente en las extremidades superiores
3.	Disminución del pulso braquial en 1 o ambas arterias
4.	Diferencia de la presión arterial sistólica de > 10 mm Hg entre los brazos
5.	Soplos sobre arteria subclavia o aorta abdominal
6.	Arteriografía anormal (estenosis u oclusión de la aorta entera, sus ramas primarias o arterias grandes proximales de las extremidades, no secundario a aterosclerosis o displasia fibromuscular)

Cuadro 2.

Nueva clasificación angiográfica de la arteritis de Takayasu (Takayasu Conference, 1994)	
Tipo	Afectación vascular
I	Ramas del cayado aórtico
IIa	Aorta ascendente, cayado aórtico y sus ramas
IIb	Aorta ascendente, cayado aórtico y sus ramas, aorta descendente torácica
III	Aorta descendente torácica, aorta abdominal y/o arterias renales
IV	Aorta abdominal y/o arterias renales
V	Características de los tipos IIb y IV

Según esta clasificación, la afectación de las arterias coronarias o pulmonares debería designarse como C+ o P+, respectivamente.

EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento inmunosupresor con metotrexato (MTX) semanal (7,5 mg inicialmente) y corticoides. La paciente desarrolló una facies cushingoide así como la aparición de estrías en abdomen e intolerancia hidrocabonada en el contexto de toma de corticoides, consiguiendo gradualmente reducir dosis hasta suspender. Se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET) para valorar la actividad vas-

culítica así como plantear otras opciones terapéuticas en caso necesario. Los resultados mostraron: actividad inflamatoria en arteria carótida, arco aórtico y arteria ascendente (figura 4). También se ha realizado un AngioTAC de control con hallazgos superponibles a los del diagnóstico. No obstante, en la ausencia de otra sintomatología acompañante más severa que la enferma no ha presentado, y la normalización de parámetros inflamatorios, no nos hemos planteado por el momento, tratamiento con otros inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida...) o incluso agentes antiTNF que podrían ser opciones terapéuticas seguras. La paciente continúa sus revisiones en nuestras consultas.

Cuadro 3.

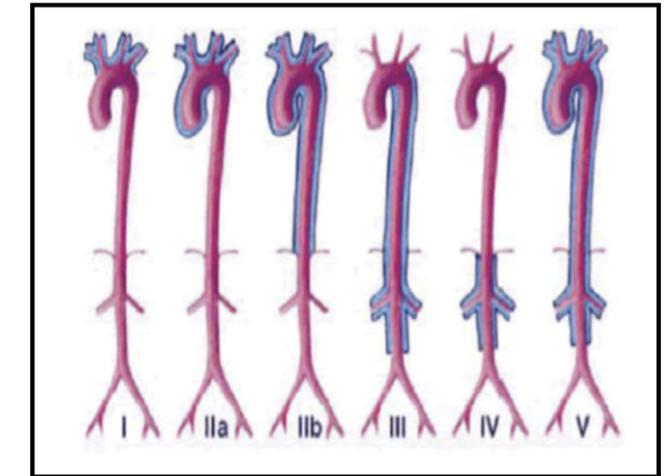
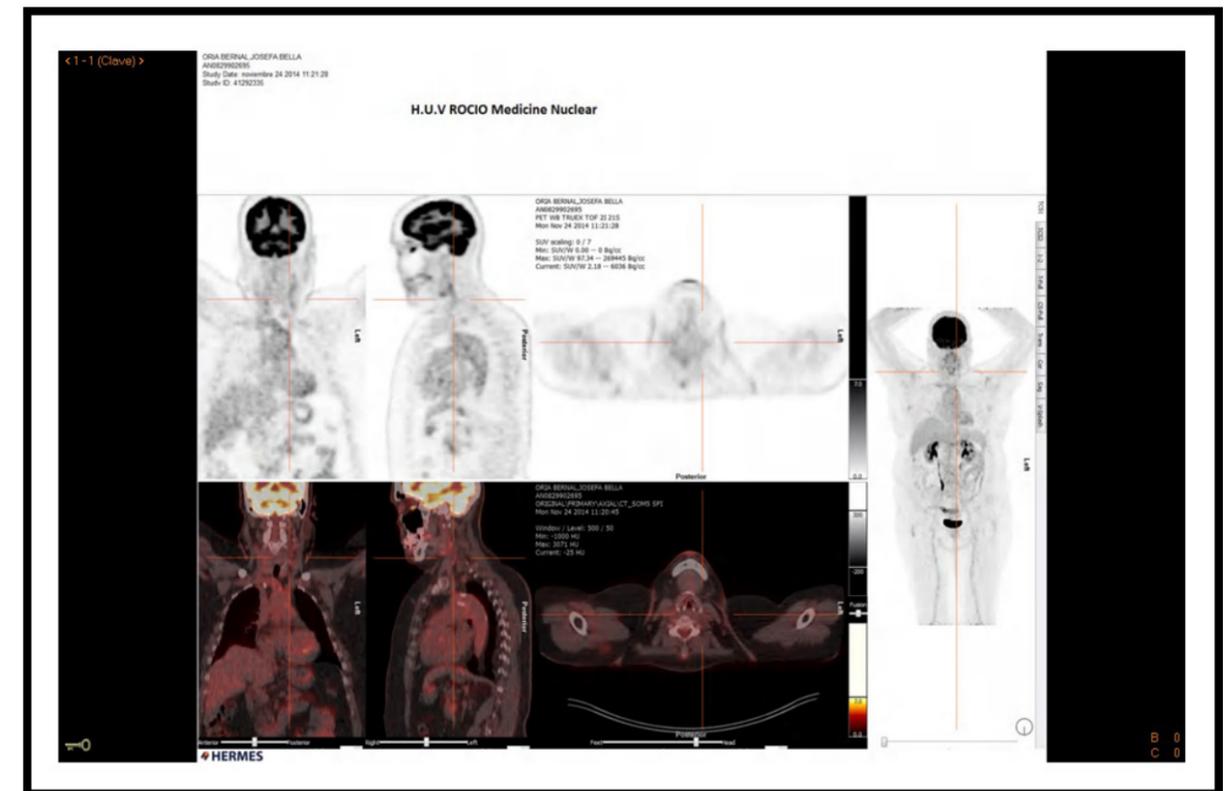


Figura 4. PET que muestra datos de actividad a nivel de carótida, arco aórtico y aorta ascendente.



## DISCUSIÓN

La AT es una vasculitis crónica que afecta a grandes vasos, de predominio femenino, mayor prevalencia en asiáticos y con una edad de presentación entre los 10 y los 40 años principalmente<sup>1</sup>. La inflamación puede afectar a cualquier porción de la aorta torácica o abdominal o a alguna de sus ramas ocasionando áreas de estenosis que pueden provocar obstrucción completa del vaso. Aunque existen grandes lagunas en el conocimiento de la patogenia de la AT, se acepta que es una reacción autoinmune contra componentes de la pared de los vasos, interviniendo mecanismos mediados por células y probablemente anticuerpos antiendotelio<sup>2,3</sup>. Síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, mialgias incluso fenómenos isquémicos aparecen en una primera fase “sistémica”. En una segunda fase “vasculítica” puede aparecer dolor en los vasos y en la fase “oclusiva”, ausencia de pulso. En función del territorio afecto puede aparecer: hipertensión arterial, dolor torácico, infarto de miocardio, dolor abdominal, convulsiones... La ausencia de pulsos en uno o ambos brazos es un signo frecuente en la exploración física<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en una clínica sugestiva acompañada de pruebas de imagen donde el TAC, RM o la arteriografía demuestran engrosamiento de la pared aórtica junto con estrechamiento de la luz y a veces formación de aneurismas<sup>5</sup>. El PET es un método adicional que contribuye a demostrar la actividad de la enfermedad, habiéndose posicionado como una excelente herramienta con valor diagnóstico y pronóstico en la AT<sup>6,7</sup>. A veces es difícil diferenciar lesiones arterioescleróticas de las inflamatorias, aunque la distribución de estas puede ayudar. En general, para llegar al diagnóstico nos basamos en los criterios clasificatorios de la ACR (Figura 1), con una sensibilidad y especificidad del 90,5 % y 97,8 % respectivamente cuando están presentes al menos tres criterios. En el diagnóstico diferencial se incluyen todas aquellas entidades que cursan con estenosis de la luz del vaso y que han quedado descritas previamente. Los corticoides continúan siendo el tratamiento de elección (45-60mg de prednisona diaria en un adulto de talla media), pudiendo reducir dosis si existe mejoría en la clínica y reducción de parámetros inflamatorios. Cuando la enfermedad es refractaria a tratamiento esteroideo se opta por tratamiento con inmunosupresores como metotrexato, ciclosporina, micofenolato o ciclofosfamida. El tocilizumab (bloqueante de la IL-6) y los anti-TNF alfa como el infliximab han demostrado eficacia en el tratamiento de la AT<sup>8-10</sup>. El tratamiento quirúrgico quedaría reservado para la HTA refractaria, enfermedad coronaria o cerebral sintomática, insuficiencia aórtica grave o coartación de aorta, estenosis que provocan isquemia crítica y aneurismas con riesgo de rotura<sup>11</sup>. Se trata de una enfermedad crónica que cursa con brotes y remisiones. La supervivencia a corto plazo, una vez iniciado un tratamiento adecuado puede alcanzar el 90%. No obstante, el pronóstico a largo plazo está condicionado por la aparición de complicaciones (aneurismas, insuficiencia aórtica...) y el curso progresivo. Es fundamental individualizar el tratamiento e identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones requiriendo terapias más agresivas.

Nos parece interesante presentar este caso típico de AT por tratarse de una patología bastante infrecuente en nuestro medio. Podría discutirse el solapamiento con bastantes características compartidas con la ACG, entidad que ocasionó la principal duda en el diagnóstico diferencial. En ambos casos se trata de una vasculitis de grandes vasos donde la afectación vascular puede ser universal, si bien la afectación de la aorta abdominal es más infrecuente en la ACG, afectándose sobre todo ramas craneales de las arterias que se originan del arco aórtico y donde en ocasiones se asocia con la aparición de aneurismas en aorta torácica. La afectación visual y la cefalea de gran intensidad, están presentes en más de dos tercios de los enfermos, ausentes ambos síntomas en el caso de nuestra paciente. Además, destacar en este caso, la coexistencia de lesiones degenerativas arterioescleróticas dada la profusión

de factores de riesgo cardiovascular de la paciente: dislipemia, tabaquismo..., que pudieran haber actuado como factor confundente en el diagnóstico, al igual que la edad de presentación, aunque con predominio indudable de distribución de las lesiones inflamatorias típicas de la AT que lo convierten en el juicio definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silva de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimm* 2014;48-49:79-83.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):160-9.
3. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94:2396.
4. Amadu L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmunity Reviews* 2011;(11): 61-67.
5. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:31.
6. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O et al. Management of Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Medicine(Baltimore)*2015; (94): 1-8.
7. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitis G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42:401.
8. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2296.
9. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z et al. Anti TNF-α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: 678-684.
10. Osman M, Emery D, Yacyszyn E. Tocilizumab for treating Takayasu's arteritis and associated stroke: a case series and update review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Apr 10.
11. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004; 31:102

---

### 5.3. PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL Y FIEBRE

Miguel Ángel Vázquez Ronda<sup>1</sup>  
Elena Núñez Cuerda<sup>2</sup>  
Sheyla Beatriz Martín Barba<sup>3</sup>  
María Vivas del Val<sup>2</sup>

*Servicio de Medicina Hospital Universitario Infanta Sofía<sup>1</sup>,  
Hospital Universitario Puerta del Sur<sup>2</sup> y Hospital General Nuestra Señora del Prado<sup>3</sup>.*

#### CASO CLÍNICO

Paciente de 78 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de HTA, diabetes tipo 2 desde hacía más de 10 años, e insuficiencia renal leve-moderada en relación con nefropatía diabética; intervenido hacía 5 años de enucleación del ojo izquierdo. Seguía tratamiento habitual con insulina aspart de acción intermedia y rápida (60-0-58), insulina aspart de acción rápida (0-20-0), metformina 850 mg: 1 cp/12h, enalapril e hidroclorotiazida 20/12,5mg:1 cp/24h, y omeprazol 20 mg: 1 cp/24h. Vivía solo, deambulaba con bastón por su casa y estaba limitado funcionalmente por debilidad en miembros inferiores y disminución de la agudeza visual, con funciones superiores conservadas. El paciente consultó por astenia progresiva desde hacía 2 meses, con sensación distérmica en los 15 días previos al ingreso sin fiebre objetivada. Ingresó por dolor abdominal agudo de 3 días de evolución que se acompañaba de náuseas y vómitos, febrícula de 37,7°C, junto con deposiciones líquidas.

A la exploración física presentaba fiebre, leves signos de deshidratación, TA 130/80 mmHg. Eupneico en reposo. Cabeza y cuello normales. Auscultación cardio-pulmonar rítmico sin extratonos ni soplos, con murmullo vesicular conservado. Abdomen blando y depresible con dolor a la palpación profunda en hemiabdomen derecho, más marcado en hipocondrio y flanco derecho con defensa abdominal a ese nivel sin signos de irritación peritoneal, con ruidos hidroaéreos discretamente disminuidos. Miembros inferiores sin hallazgos.

Analíticamente destaca leucocitosis con neutrofilia, fibrinógeno de 1449 mg/dL, creatinina 2,26 mg/dL, urea 139 mg/dL, glucosa 124 mg/dL, potasio 5,4 mmol/L, PCR 292 mg/dL. Se realizó ecografía abdominal en la que no se objetivó proceso inflamatorio apendicular ni a nivel de la vesícula biliar no detectándose líquido libre abdominal.

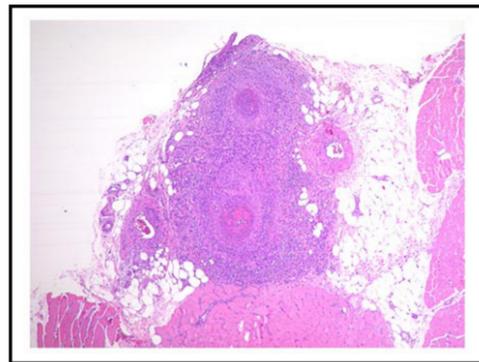
Con estos hallazgos ingresó en el servicio de Cirugía General para observación y tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico. En las siguientes 24 horas el paciente persiste febril con dolor abdominal más acentuado en fosa ilíaca derecha. Ante la sospecha de abdomen agudo quirúrgico se decidió laparotomía media infraumbilical en la que se encontró únicamente apendicolito impactado en base apendicular con la dilatación de la misma. Parte del apéndice de características normales en posición retrocecal reali-

zándose apendicectomía reglada con envío de pieza quirúrgica a anatomía patológica. En el postoperatorio el paciente evolucionó favorablemente, se inició tolerancia de forma adecuada, permaneciendo afebril y asintomático, con la herida quirúrgica en buen estado se decide alta a domicilio.

Cinco días posteriores al alta consultó de nuevo en urgencias por vómitos y fiebre. A la exploración abdominal presentaba dolor en fosa ilíaca derecha con discreta defensa sin datos de complicación de la cicatriz de laparotomía por lo que se decide ingreso en cirugía general para observación. Durante su estancia en planta presentó picos febriles de predominio vespertino de hasta 38,5° que se acompañaban de escalofríos y sudoración. Persistía dolor en región inguinal derecha puntual, autolimitado y que cedía con analgesia convencional. Buena diuresis con tránsito abdominal normal. En analíticas seriadas destacaba una elevación persistente de los reactantes de fase aguda (PCR > 200 mg/dL). Ante estos hallazgos se decidió la realización de TAC abdominal y RM pelvis en las que se describe poca cuantía de líquido entre asas en fosa ilíaca derecha/hemipelvis derecha y en fondo de saco véscorrectal, con edema de tejido celular subcutáneo de ambos flancos y adenopatías inguinales bilaterales algunas de ellas radiológicamente significativas.

Durante el ingreso se realizó interconsulta al Servicio de Medicina Interna y se inició estudio de síndrome febril. Se solicitaron hemocultivos, urocultivo, coprocultivo, serologías HIV, Sífilis, Brucella (Rosa de Bengala y Ac IgG), Borrelia (Ac totales), VHB, VHC, Coxiella burnetti (Ac IgM), Rickettsia conorii (Ac IgM), CMV (Ac IgM), y Epstein Barr (Ac Heterófilos y Ac EBNA) que fueron negativos. Marcadores tumorales: PSA, AFP, CEA, CA15,3, CA19.9: también negativos. Hemograma 11200 leucocitos/uL con 77,5% neutrófilos/uL, Hb 8 g/dl, VCM 86.9 fL HCM 29.2 pg, plaquetas 425000/uL. Perfil hepático: AST/ALT 11/9 UI/L, FA 240 UI/L, GGT 454 UI/L. Perfil férrico: hierro 19mg%, ferritina 1129mg/dL y saturación de transferrina 16%, ácido fólico 3,6mg/dL y vitamina B12 257mg/dL. Inmunoglobulinas IgG, IgA y IgM normales. Proteinograma normal sin pico monoclonal en el inmunofenotipado. Beta-2-microglobulina normal. Mantoux negativo, Interferon Gamma-mycobacterium: negativo. Ecocardiograma: cambios degenerativos en anillos valvulares con calcificación de velo posterior mitral y anillo/comisuras aórticas, sin repercusión funcionales significativas ni imágenes sugerentes de colonización infecciosa. Sistemático de orina: proteínas 75 mg/dL, sedimento: células epitelio escamoso escasas, 1-5 hematíes/campo. Orina de 24 horas: sin evidencia de proteinuria. Colonoscopia: diverticulosis de colon.

Recibimos de anatomía patológica el resultado de la pieza quirúrgica donde se describían fenómenos de vasculitis en relación a vasos arteriales de mediano calibre con trombosis y permeación transmural por polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos y mononucleares. Focalmente se observa necrosis fibrinoide. Todo ello en relación con vasculitis sistémica, a destacar poliarteritis nodosa.



Con los hallazgos descritos se realizó una anamnesis dirigida. El paciente refería desde hacía meses parestesias en manos de predominio en mano derecha a modo de guante. No artritis, artralgiás ocasionales en manos. No fotosensibilidad. No Raynaud. Se realizó EMG en el que se observó descenso de la velocidad de conducción del potencial evocado sensitivo de ambos nervios medianos y del nervio cubital derecho. Ausencia del potencial evocado sensitivo del nervio cubital izquierdo. Aumento de la latencia del potencial evocado motor de ambos nervios mediano. Descenso de la velocidad de conducción y de la amplitud del nervio cubital derecho. Los datos reseñados son demostrativos de una polineuropatía sensitivo-motora mixta de intensidad moderada a nivel de ambos miembros superiores.

Se recibieron los resultados del estudio de autoinmunidad solicitado previamente con ANA negativos, ANCA (MPO y PR3) negativos. Anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipina, Ac. anti-beta2-glicoproteína negativos. Ac anti-histona negativos.

#### DIAGNÓSTICO FINAL

El cuadro final se trata de una panarteritis nudosa (PAN) con afectación gastrointestinal y neurológica en forma de una polineuropatía sensitivo-motora mixta de intensidad moderada en ambos miembros superiores.

El diagnóstico diferencial de la PAN es amplio, debiendo incluirse enfermedades infecciosas que afectan al sistema vascular o se complican con vasculitis sistémicas, y recordando que terapias inmunosupresoras apropiadas para la vasculitis sistémica pueden enmascarar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Entre las enfermedades infecciosas debemos destacar: endocarditis infecciosa, aneurisma micótico con embolización distal, VHB, VHC, VIH. Existen otros trastornos que pueden imitar a la vasculitis de arterias de mediano calibre incluyendo: arterioesclerosis, enfermedades embolígenas (mixoma auricular izquierdo, cristales de colesterol), trastornos tromboticos (síndrome antifosfolípido catastrófico), displasia fibromuscular, ergotismo, fibrosis por radiación, papulosis atrófica maligna (enfermedad o Síndrome Degos). En cuanto a otras vasculitis sistémicas debemos considerar: granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica (PAM), granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, púrpura de Schönlein-Henoch (vasculitis IgA), vasculitis crioglobulinémica, vasculitis inducida por medicamentos, vasculitis secundaria a enfermedad del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

La glomerulonefritis es más típica de la PAM que de la PAN. Entre los pacientes con glomerulonefritis, el análisis de orina muestra típicamente proteinuria leve-moderada, con un sedimento activo que contiene glóbulos rojos y cilindros celulares y granulares.

Una mononeuropatía múltiple (o polineuropatía asimétrica) con déficits motores y sensitivos es uno de los hallazgos más comunes en los pacientes con PAN, siendo altamente sugestivo de vasculitis cuando está presente.

#### EVOLUCIÓN

Se iniciaron pulsos de metilprednisolona de 1 gr/día durante 3 días. Posteriormente ciclofosfamida en pulsos 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal con reducción al 65% por la edad (>70 años) y creatinina 1.2 mg/dl, junto con prednisona 60 mg cada 24 horas. Recibió un total de 6 ciclos de ciclofosfamida, se redujo progre-

sivamente la dosis de prednisona hasta 10 mg/día cuando se añadió azatioprina 50 mg/día que se aumentó hasta 150 mg/día y se mantuvo durante 2 años. Posteriormente se suspendió y se ha mantenido prednisona 5 mg/día hasta la actualidad con buena evolución clínica sin datos de actividad.

## DISCUSIÓN

La PAN es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de mediano calibre y a toda la pared vascular<sup>1</sup>. En la segunda conferencia Chapel Hill (2012) se llegó al consenso de la ausencia de asociación de PAN con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)<sup>2</sup>. La incidencia de la PAN varía entre 2 y 33 pacientes por millón de habitantes al año. Con la vacunación del VHB se ha comprobado una reducción en la incidencia de la infección paralela en la prevalencia de la PAN<sup>3</sup>.

La mayoría de los casos son idiopáticos. Se ha constatado en algunos casos infecciones asociadas de la hepatitis B, del parvovirus B19 o casos de tricoleucemia. Pueden aparecer en el curso de enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Los mecanismos patogénicos no están bien definidos<sup>4</sup>. Se produce un estrechamiento de la luz por engrosamiento de la pared de los vasos y la proliferación celular, reduciéndose de este modo el flujo sanguíneo y favoreciendo la trombosis. A consecuencia de estos eventos se produce isquemia e infartos de los tejidos, responsables de la clínica. Pueden aparecer aneurismas por debilidad de la pared arterial con sangrados posteriores.

Suelen aparecer con frecuencia síntomas generales como fiebre, mialgias, artralgias, malestar general, anorexia, astenia y pérdida de peso<sup>4,5</sup>. Suelen aparecer previamente a la clínica órgano específicas. La afectación cutánea se caracteriza por púrpura palpable, livedo reticularis y nódulos subcutáneos. La afectación renal da lugar a estenosis y microaneurismas que pueden ocasionar infartos renales o hematomas. Esto origina hipertensión arterial, a veces grave o maligna, e insuficiencia renal. En cuanto a las manifestaciones digestivas (40%-50%) se debe a la isquemia de los vasos intestinales, pancreáticos o hepáticos. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal y la complicación más grave que podemos observar es la perforación intestinal y la trombosis mesentérica. Encontraremos inicialmente mononeuritis múltiple o polineuropatía asimétrica sensitiva o motora por afectación de los vasa nervorum, que con el tiempo puede evolucionar a polineuropatía distal simétrica. El sistema nervioso central se afecta en un 5-10%. Puede aparecer ángor o infarto de miocardio si hay afectación de las arterias coronarias. Otros órganos que pueden afectarse: orquitis 10%, isquemia del nervio óptico o retinopatía isquémica, afectación de las arterias bronquiales sin manifestaciones pulmonares. La PAN localizada como hallazgo histológico en una pieza quirúrgica como apéndice, vesícula, próstata, testículo o útero, carece de daño sistémico y no requiere tratamiento. La PAN cutánea se caracteriza por la afectación exclusiva de la piel, aunque puede acompañarse de una sintomatología general.

Existen dos sistemas para evaluar la actividad y el pronóstico de los pacientes con vasculitis sistémicas: FFD (establecido en 1996 y reevaluado en 2011 con la inclusión de la granulomatosis con poliangeitis)<sup>4</sup> y la Escala de Actividad de Vasculitis de Birmingham (BVAS). El FSS se base en la presencia o ausencia de 5 hechos clínicos o analíticos. La presencia de los 4 primeros: edad superior a 65 años, afectación cardíaca, afectación gastrointestinal o insuficiencia renal, se asocia a peor pronóstico y el quinto: afectación nasal/auditiva/garganta se relaciona con mejor pronóstico. Cada 4 de los primeros ítem se puntúa con 1 punto y la ausencia del 5º hecho también puntúa con 1 punto. La mortalidad a 5 años para puntuaciones 0, 1 y 2 o más fue 9%, 21% y 40% respectivamente. El BVAS en ocasiones se usa en la práctica clínica.

Para el diagnóstico de PAN utilizamos los síntomas característicos y los hallazgos físicos. La analítica suele ser inespecífica y puede mostrar una elevación de los reactantes de fase aguda. Los ANCA son obligatoriamente negativos. Si se realiza una angiografía renal y abdominal se pueden demostrar los aneurismas y la estenosis de vasos medianos. Se debe realizar una Rx tórax para excluir otras patologías con afectación pulmonar. El diagnóstico definitivo se establece por la biopsia del órgano afectado. Existe una serie de criterios propuestos por el ACR para la clasificación (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios del Colegio Americano de Reumatología para la PAN. Criterios ACR 1990.

1. Pérdida de peso superior a 4 kg no explicada por otra causea.
2. Livedo reticularis.
3. Dolor testicular.
4. Mialgias, debilidad o dolor al tacto en las extremidades.
5. Mononeuropatía o polineuropatía.
6. Tensión arterial diastólica > 90 mmHg de aparición reciente.
7. Creatinina sérica > 1,5 mg/dl o nitrógeno ureico en suero > 40 mg/dl.
8. Presencia de virus de la hepatitis B (antígeno de superficie o anticuerpos).
9. Arteriografía característica con aneurismas u oclusiones arteriales viscerales.
10. Biopsia de arterias de pequeño o mediano calibre con infiltrado polimorfonuclear.

La presencia de 3 o más criterios tiene una especificidad del 86,6% y una sensibilidad del 82% en el diagnóstico de la panarteritis nudosa.

El hallazgo patológico más importante es la presencia de inflamación transmural de las arterias de mediano y pequeño calibre que alternan con zonas sanas. No hay afectación de las venas. Suele ser frecuente la trombosis de la luz vascular. El infiltrado suele estar constituido por polimorfonucleares, células mononucleares y eosinófilos. Pueden aparecer lesiones en diferentes estadios. No hay granulomas, y en su presencia debe descartarse otra patología.

En cuanto al tratamiento se contemplan dos fases: tratamiento inductor de la remisión y tratamiento de mantenimiento<sup>6</sup>. El tratamiento inductor se base en la administración de prednisona en dosis de 1 mg/kg/día por vía oral, consiguiendo la remisión hasta en el 50% de los pacientes. El resto requiere además ciclofosfamida, combinación que mejora la supervivencia<sup>7,8</sup>. Si al inicio existen manifestaciones graves como afectación neurológica o renal grave puede ser beneficiosa la administración de pulsos de metilprednisolona 10-15 mg/kg/días durante tres días. Los esteroides suelen ser necesarios al menos durante un año, hasta alcanzar una dosis baja (5-10 mg/día). La dosis más empleada de ciclofosfamida es de 0,5-1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez al mes, con reducción a no más de 500 mg/m<sup>2</sup> si existe insuficiencia renal. Para evitar la toxicidad vesical se recomienda intensa hidratación (2-3 litros de agua diaria) junto con la utilización de mercaptoetano sulfonato (MESNA) en cada infusión. El tratamiento se mantiene aproximadamente 12 meses, en pacientes bien controlados puede reducirse a 6-9 meses. Posteriormente se inicia el tratamiento de mantenimiento con azatioprina o metotrexato, con una duración entre 12-18 meses<sup>9</sup>. Se debe determinar

la actividad del enzima tiopurina metiltransferasa, para identificar a aquellos pacientes con mayor susceptibilidad de presentar toxicidad grave por azatioprina. La dosis de azatioprina está en 2-3 mg/kg/día repartida en tres dosis. La recidiva es infrecuente, en torno a menos del 10%. Se debe realizar Mantoux a todos los pacientes y aquellos que presenten induración de más de 5 mm deben recibir profilaxis antituberculosa. La plamaféresis no está indicada, aunque se ha utilizado en casos con coinfección por el virus B de la hepatitis junto con tratamiento antiviral. En casos refractarios al tratamiento se pueden utilizar gammaglobulinas intravenosas, antagonistas del TNF-alfa como infliximab, micofenolato de mofetilo o rituximab<sup>10</sup>. Se recomienda tratamiento de la hipertensión con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Y el tratamiento con calcio y vitamina D para prevenir la pérdida de masa ósea secundaria al uso de corticoides. En mujeres fértiles que vayan a recibir ciclofosfamida se recomienda la preservación ovárica mediante la administración de leuprorelina. Está recomendado realizar profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim 160 mg y sulfametoxazol 800 mg, 3 veces en semana.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2103;65:1-11.
- Gayraud M, Guillevin L, Le Toulmetin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P and the French Vasculitis Study Group. Long-Term Followup of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome. Analysis of Four Prospective Trials Including 278 Patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:666-75.
- Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg- Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).*1996;75:17-28.
- Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum.* 2010;62:616-26.
- Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides? *Intern Med* 2003; 42:313.
- Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670-80.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:955-60.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359:2790-803.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2381-8.

## 5.4. MUJER DE 79 AÑOS CON PÚRPURA EN MIEMBROS INFERIORES

Nora Thaïs Galipienso Goñi<sup>1</sup>  
 María del Carmen Leiva Salinas<sup>2</sup>  
 María Ángeles Gil Hurtado<sup>01</sup>  
 Francisco Pasquau Liaño<sup>1</sup>  
 Francisco Javier Mataix Díaz<sup>2</sup>

*Servicio de Medicina Interna<sup>1</sup> y Dermatología<sup>2</sup>,  
 Hospital Marina Baixa, Alicante.*

#### CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años de edad con antecedentes personales de fibrilación auricular, artrosis y un carcinoma epidermoide de amígdala izquierda (T2N2M0) diagnosticado 8 años antes con respuesta clínica completa al tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Su tratamiento habitual consistía en hierro oral, heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas, diltiazem, buprenorfina transdérmica, tramadol, calcio y vitamina D.

Ingresó en el Servicio de Medicina Interna por presentar lesiones cutáneas purpúricas en extremidades inferiores hasta región glútea, de una semana de evolución. No había tenido fiebre, ni clínica respiratoria, abdominal o urinaria que sugiriesen un proceso infeccioso; tampoco modificaciones en su tratamiento habitual, ni sintomatología constitucional. Refería empeoramiento de sus dolores articulares habituales, sin signos inflamatorios ni limitación funcional.

A la exploración física se objetivaban lesiones purpúricas en miembros inferiores que ocasionalmente confluían en úlceras exudativas y bullas en regiones distales. El resto de la exploración física fue anodina, a excepción de un soplo sistólico panfocal grado II/VI no conocido.

Analíticamente destacaba una anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 11,3 g/dl, similar a valores previos, una linfopenia de 400 mm<sup>3</sup> y una VSG de 18 mm/h<sup>a</sup>. Las plaquetas, coagulación y creatinina eran normales. En el sedimento urinario se objetivaron indicios de sangre y proteínas, y microalbuminuria en la orina de 24h. Los valores de las inmunoglobulinas estaban dentro de la normalidad a excepción de la IgA que duplicaba su límite alto habitual (808 mg/dl). Los anticuerpos anticardiolipina IgM se encontraban elevados a título bajo (20 UMPL) siendo los IgG normales. Las serologías para VIH, Hepatitis B y C fueron negativas. Crioglobulinas, ANA, ENAS y ANCAS fueron todos negativos, con C3 y C4 normales.

En la radiografía de tórax se observaba un derrame pleural en tercio inferior del hemitorax derecho, sin otros hallazgos tras completar el estudio radiológico con un TAC toraco-abdominal. La ecocardiografía evidenció una doble lesión mitral grave con una FEVI conservada y dilatación de cavidades derechas.

Con la sospecha de vasculitis IgA y a la espera de los resultados de la biopsia cutánea, se inició prednisona a dosis de 40 mg al día y furosemida. Se propuso cirugía valvular que rechazó. La evolu-

ción clínica fue favorable y se dio de alta al domicilio donde continuó con curas locales y realizó un descenso rápido de corticoides.

Finalmente el resultado de la biopsia cutánea fue el de una dermatitis perivascular linfocitaria inespecífica con importante hemorragia subepidérmica. No se objetivaban signos de vasculitis ni trombosis y la inmunofluorescencia directa para IgA, IgM, IgG, C1q, C3 fue negativa. La paciente fue revisada al mes siguiente en consultas externas, no habiendo presentado ningún nuevo brote ni afectación de la función renal.

## DISCUSIÓN

La púrpura de Schölein-Henoch o vasculitis IgA es una vasculitis sistémica de pequeño vaso<sup>1</sup>. Afecta principalmente a menores de 16 años<sup>2</sup>, aunque algunos estudios demuestran que en países como el nuestro un 25-30% de los casos son en adultos<sup>3</sup>. Respecto a su patogénesis, se han descrito desencadenantes ambientales, químicos e infecciosos y especialmente se han relacionado con infecciones de vía aérea superior por estreptococo. No obstante la causa sigue siendo desconocida y se piensa que puede existir también una predisposición genética o inmunológica<sup>4</sup>. Es característico el hallazgo de una vasculitis leucocitoclástica junto con el depósito de inmunocomplejos formados por IgA en vasos de pequeño calibre de la dermis papilar (principalmente de las vénulas postcapilares).

En 1990 la American College of Rheumatology (ACR) estableció unos criterios clasificatorios que permitían distinguir la vasculitis IgA de otro tipo de vasculitis en pacientes adultos, con una sensibilidad y especificidad del 90% si se cumplían al menos dos de las siguientes premisas:

1. Presencia de una púrpura palpable
2. Edad al inicio menor de 20 años
3. Dolor abdominal agudo y
4. Biopsia con un infiltrado de granulocitos en paredes de pequeñas arteriolas y vénulas.

En 1994 la conferencia de consenso de Chapel Hill estableció como requisito indispensable para el diagnóstico el depósito de IgA.

Desde un punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de púrpura, artritis, nefritis y afectación abdominal<sup>5</sup>. Las lesiones cutáneas aparecen prácticamente en el 100% de los casos. Afectan de forma simétrica y especialmente en las zonas de presión de las extremidades inferiores. La lesión primitiva es generalmente una petequia que puede confluir en máculas a modo de equimosis. En los adultos pueden complicarse con necrosis o bullas hemorrágicas hasta en el 35% de los casos, algo excepcional en el niño. Las lesiones retroceden gradualmente en el plazo de 15 días. La ausencia de trombocitopenia o coagulopatía, la determinación de ANCA, ANAS, Anti DNA, Complemento, crioglobulinas y serologías (VHB, VHC) nos permitirá hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos infecciosos, autoinmunes u otras vasculitis de pequeño vaso. En la vasculitis por hipersensibilidad de causa farmacológica encontraremos también una vasculitis leucocitoclástica a nivel de las vénulas postcapilares pero sin depósito de IgA en la inmunofluorescencia.

La artritis aparece en un 60% de los pacientes, suele ser transitoria o migratoria, oligoarticular y no deformante. Puede preceder la aparición de la púrpura en uno o dos días.

La clínica gastrointestinal ocurre en un 48% de los casos predominando el dolor abdominal de tipo cólico que se asocia a hemorragia subcutánea y edema, siendo rara la invaginación intestinal en el adulto<sup>6</sup>.

Por otro lado en el adulto, también existe mayor riesgo de insuficiencia renal en comparación con el niño, pudiendo aparecer en al 45-85% de los adultos durante los primeros 4 meses<sup>7</sup>. Puede que la edad y comorbilidades de los pacientes jueguen un papel importante en este hecho. La forma de manifestación más frecuente es la hematuria microscópica (75%), seguida de la proteinuria (55%), hipertensión arterial (27%), la insuficiencia renal (25%), la hematuria macroscópica (22%) y el síndrome nefrótico (19%).

Se ha descrito afectación de otros órganos<sup>8</sup>, como el testículo, el pulmón, el corazón o el sistema nervioso.

Analíticamente podemos encontrarnos niveles elevados de IgA en el 50-70% de los casos, concretamente de las subclases IgA1. Existe probablemente una relación patogénica entre los niveles elevados de estas inmunoglobulinas, alteradas cuantitativa y estructuralmente y la formación de inmunocomplejos con su posterior depósito en los tejidos aunque sigue siendo desconocida. También se han observado niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgA, sin procesos trombóticos asociados. Es frecuente la anemia normocítica normocrómica debida a pequeños sangrados o hemorragias digestivas si existe afectación gastrointestinal. Según el tipo de desencadenante y el momento del diagnóstico, habrá elevación o no de los reactantes de fase aguda. El descenso del complemento se ha visto especialmente en niños tras infecciones por estreptococo y sin relación alguna con el grado de gravedad o de afectación renal. Deberá hacerse un análisis de orina para determinar la presencia de cilindros celulares, hematíes, leucocitos y proteinuria, así como de la creatinina.

El diagnóstico es generalmente clínico. En aquellos casos en los que existan dudas, una presentación atípica o grave, deberá practicarse biopsia del órgano afecto (piel, riñón). La presencia de una vasculitis leucocitoclástica en las vénulas postcapilares de la dermis superficial y la demostración del depósito de IgA por inmunofluorescencia son patognomónicos. La biopsia deberá realizarse dentro de las 24 primeras horas; posteriormente los hallazgos serán compatibles con una vasculitis inespecífica debido a la fuga de los capilares de distintas células inflamatorias e inmunoglobulinas. Se recomienda realizar la inmunofluorescencia sobre una segunda lesión. Histológicamente no existen diferencias con la glomerulonefritis por IgA. Se observará un depósito en el mesangio de IgA bajo la luz del microscopio de inmunofluorescencia, pudiendo encontrar desde una proliferación mesangial aislada hasta una glomerulonefritis crescéntica.

El tratamiento generalmente es sintomático<sup>9</sup>. AINES en aquellos casos de afectación articular siempre y cuando no exista afectación renal o digestiva. IECAS o ARA II si HTA o proteinuria. El tratamiento con corticoides es útil para el dolor articular y digestivo. En niños existen estudios sobre la eficacia de la prednisona a dosis de 1 mg/kg/día o dosis equivalentes de metilprednisolona con descenso progresivo, en aquellos casos con afectación digestiva grave o renal. No obstante no se ha demostrado su utilidad en adultos para mejorar la afectación cutánea ni para prevenir las complicaciones digestivas o renales, como tampoco se ha aclarado el beneficio de combinarlos con inmunosupresores.

Mientras que la afectación digestiva determina en muchos casos el pronóstico vital agudo si se complica con sangrados o perforaciones, será la afectación renal la que determine el pronóstico a largo plazo y el riesgo de evolucionar a una insuficiencia renal crónica. En caso de los adultos un 22% sufrirán una recaída y un 33% evolucionarán hacia la cronicidad.

En el caso de nuestra paciente, la presencia de la púrpura, la hematuria microscópica, la ausencia de otros antecedentes relevantes y los hallazgos analíticos (elevación de la IgA, una coagulación, plaquetas, complemento, ANAs, ANCA normales y serologías negativas) fueron suficientes para el diagnóstico. Creemos que la biopsia no fue concluyente dada la evolución de las lesiones.

#### CONCLUSIONES

1. Debemos pensar en la vasculitis IgA, no solo en pacientes pediátricos, sino también en adultos con lesiones cutáneas compatibles pudiéndose acompañar de síntomas articulares, dolor abdominal y afectación de la función renal.
2. Es importante hacer un diagnóstico diferencial con otro tipo de vasculitis. La historia clínica y los datos analíticos serán de gran ayuda para el diagnóstico especialmente en aquellos casos en los que la biopsia no sea concluyente.
3. Habrá que tener en cuenta que la sensibilidad de la biopsia disminuye pasadas 24 h de la aparición de las lesiones o si el paciente ha recibido tratamiento previo con corticoides.
4. Aunque el pronóstico es bueno, deberá realizarse seguimiento clínico y analítico con especial atención a la función renal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev.* 2015 Jul;14(7):579-85.
2. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):171-8.
3. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegria JJ et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-11-8.
4. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2015 Feb;11(1):29-34.
5. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):355-8.
6. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein Purpura. *Dig Dis Sci.* 2008 Aug;53(8):2011-9.
7. Sheth K, Bockorny M, Elaba Z, Scola C. Adult Onset Henoch-Schönlein Purpura: Case Report and Review of Literature. *Conn Med.* 2015 Feb;79(2):81-5.
8. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Feb;42(4):391-400.
9. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun;9(6):320-7.

#### CAPÍTULO 6

# SARCOIDOSIS

## 6.1. SÍNDROME SARCOIDOSIS-LINFOMA

Iván Pérez de Pedro  
Veronica Buonaiuto

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Carlos Haya, Málaga.*

### CASO CLÍNICO

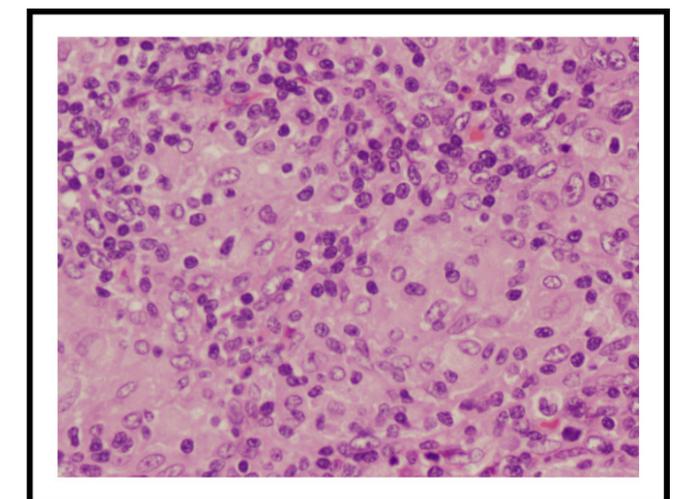
Paciente de 76 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que a raíz de la muerte de su hijo 8 meses antes, comenzó con cuadro de un flemón dentario, después una erupción cutánea, y más tarde adenopatías cervicales no dolorosas, así como tumefacción parotídea motivo por el que consultó. Se derivó a Maxilofacial que solicitó RM de cráneo en la que se observaban múltiples adenopatías laterocervicales, occipitales bilaterales, submandibulares bilaterales y en ambos triángulos cervicales posteriores. Se realizó PAAF de una adenopatía submandibular que informaron como sospechosa de un linfoma no Hodgkin. Se derivó a Hematología realizándose una biopsia ganglionar que mostró granulomas epitelioides no necrotizantes de tipo sarcoides (Figura 1), con tinción y PCR negativas para *Mycobacterium tuberculosis*.

La biopsia de médula ósea fue normal. Durante el estudio presentó lesiones eritematosas muy pruriginosas motivo por el que se indicó tratamiento con esteroides, dos meses antes de acudir a nuestro Servicio.

En la anamnesis refería sequedad ocular y oral, no objetivadas, así como pérdida de peso no cuantificada en los últimos meses.

En la exploración destacaba una eritrodermia en espalda y en miembros inferiores con piel fina, así como adenopatías firmes y dolorosas de 1-2 centímetros a nivel supraclavicular y laterocervical izquierdas.

Figura 1. Adenopatía. Hematoxilina-eosina x40.  
Presencia de granulomas sarcoides.



Entre las pruebas complementarias destacaban:

- Hemograma con leucocitosis de  $18.150 \text{ mm}^3$
- PCR 21 mg/dL
- Serologías de VHB, VHC, VIH negativas
- ECA 10,4 UI/L
- Beta-2 microglobulina: 3,4 mg/L
- ANA y ENAs negativo
- Mantoux negativo
- TAC tóraco-abdominal: adenopatías en cadenas ilíacas externas e inguinales bilaterales, con nódulos pulmonares subcentimétricos en LM y superior de LID, así como adenopatías axilares bilaterales.

Ante dichos datos clínicos y de pruebas complementarias nos planteamos que pudiera tratarse de una sarcoidosis sin afectación intersticial pulmonar y un probable síndrome seco por infiltración sarcoidea, así que decidimos descender esteroides hasta retirarlos. A los 2 meses acudió de nuevo a consulta por presentar lesiones cutáneas en espalda y escote, eritematosas y algo sobreelevadas, algo de queratosis y con descamación que recordaba a las lesiones de lupus cutáneo subagudo. Se realizó biopsia cutánea que mostraba focos de queratosis actínica y mínimo infiltrado superficial inespecífico con un mínimo foco de daño vacuolar de la basal. La gammagrafía salivar mostró una función moderadamente disminuida en parótida izquierda y muy disminuida en el resto de glándulas. Se decidió iniciar prednisona 50 mg/día con descenso rápido. Acudió al mes por presentar empeoramiento de las lesiones cutáneas con la bajada de esteroides a 25 mg/día. En la exploración destacaba adenopatías pétreas submaxilares y cervical posterior izquierda. Se realizó TAC urgente en el que se objetivaban adenopatías cervicales a todos los niveles entre 0'5 y 4 cm (Figuras 2 y 3), derrame pleural bilateral, adenopatías mediastínicas a todos los niveles y axilares bilaterales que habían aumentado de tamaño y número; a nivel abdominal adenopatías en el ligamento gastrohepático y en retroperitoneo, así como inguinales bilaterales.

Figura 2. Adenopatía submandibular derecha.

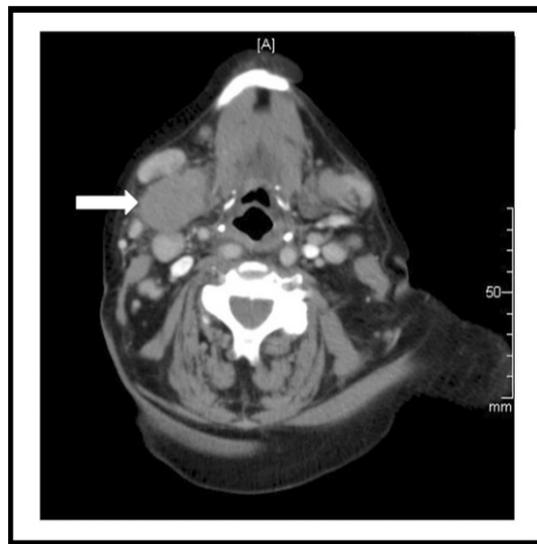


Figura 3. Adenopatía supraclavicular derecha que desplaza glándula.



Se decidió ante la mala evolución del cuadro, con aumento en el número y tamaño de las adenopatías tomando esteroides, replantear el caso y volver a realizar una nueva biopsia, la cual fue compatible con un linfoma T periférico (Figuras 4 y 5).

Con dicho diagnóstico se deriva a Hematología que comienza con tratamiento quimioterápico.

Figura 4. Giemsa x40. Adenopatía compatible con linfoma.

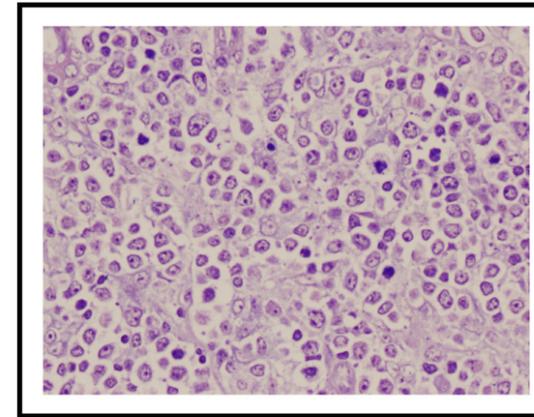
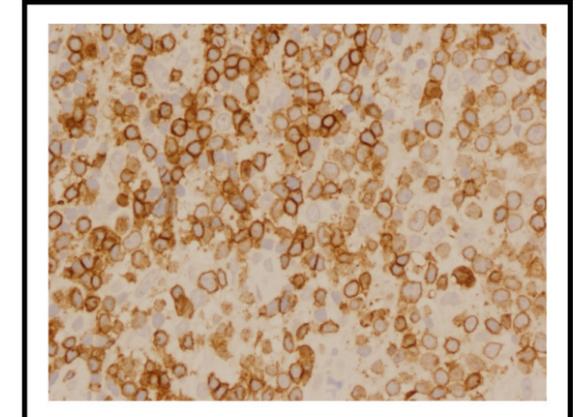


Figura 5. Inmunohistoquímica. CD3 fuertemente positivo, marcado de linfocitos T.



## DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de origen desconocido con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares a múltiples niveles. Aunque inicialmente la sarcoidosis y el linfoma son dos entidades patogénicas distintas y bien diferenciadas, en la práctica pueden compartir síntomas clínicos, signos exploratorios, y datos analíticos como la elevación de la ECA, el calcio sérico y la beta-2 microglobulina. Si bien el linfoma es fácilmente verificable, la presencia de una sarcoidosis verdadera es con frecuencia difícil incluso con datos clínico-radiológicos compatibles y hallazgos histológicos que evidencien granulomas epitelioides no caseificantes, debido a que agentes infecciosos o irritantes pueden inducir cambios histológicos similares<sup>1</sup>.

La existencia de granulomas epitelioides en pacientes con enfermedades malignas ha dado lugar a problemas diagnósticos desde hace más de 70 años, siendo descrito por primera vez por Nikerson en 1937<sup>2</sup>. Por otro lado la existencia de sarcoidosis y linfoma maligno ha sido descrita esporádicamente desde hace unos 50 años, pero sobre todo en las últimas décadas<sup>1</sup>.

Es importante que diferenciamos una serie de entidades en las que se presentan granulomas asociados a procesos malignos:

- Reacciones sarcoideas en enfermedades malignas
- Síndrome sarcoidosis-linfoma
- Sarcoidosis asociado a tumores sólidos
- Sarcoidosis paraneoplásica y
- Sarcoidosis asociado a tratamiento antineoplásico

1. Reacción Sarcoidea en enfermedades malignas: se define como la presencia de granulomas epiteloides no caseificantes en pacientes que no cumplen criterios de sarcoidosis sistémica. En enfermos oncológicos la reacción sarcoidea ha sido comúnmente documentada en nódulos linfáticos de drenaje de órganos cancerígenos, así como en el estroma de dichos órganos, o en tejidos distantes como bazo, médula ósea y piel<sup>3</sup>. Descrita por primera vez por Wolbach en 1911, y Herxheimer en 1917 las describieron en pacientes con cáncer de mama, rectal y ductal quístico<sup>3</sup>. Se han descrito reacciones sarcoideas en el 13,8% de los linfomas Hodgkin, en el 7,3% de los linfomas no Hodgkin y en un 4,4% de los carcinomas. La presencia de reacciones sarcoideas ha demostrado ser un factor pronóstico positivo en enfermedad de Hodgkin y en cáncer gástrico. Se plantea la hipótesis de que las reacciones sarcoideas son secundarias a una respuesta inmune T en respuesta a antígenos solubles tumorales.
2. Síndrome sarcoidosis-linfoma: este término fue descrito por primera vez por Brincker<sup>1</sup>, y de acuerdo con Papanikolaou y Sharma, los criterios diagnósticos de sarcoidosis-linfoma consisten en la existencia de sarcoidosis en la biopsia y de linfoma, con la exclusión de una reacción sarcoidea<sup>4</sup>. En general cuando 2 enfermedades poco frecuentes de causa desconocida suceden a la vez, hay que demostrar una relación causal entre ambas. En la literatura hay casos aislados<sup>4-5</sup> hasta el trabajo de Brincker<sup>1</sup> que en 1986 describió 17 casos de sarcoidosis con linfoma y los comparó con los 29 que existían publicados. Concluyen que el linfoma siempre aparece después de la sarcoidosis; que el comienzo de la sarcoidosis en estos enfermos es al menos 10 años después que en el global de los enfermos sarcoideos; que el linfoma de Hodgkin se presenta mas frecuentemente de lo esperado; y que se presenta en sarcoidosis crónica activa (linfopenia prolongada, anergia el 85%, necesidad de esteroides en el 53%, y presencia de actividad persistente en el 71%). Plantean la hipótesis que la respuesta inmunológica inflamatoria aumentaría la actividad mitótica de los linfocitos, pudiendo aparecer mutaciones que llevarían a la producción del linfoma. En otro trabajo, Brincker<sup>2</sup> cruza el registro danés de sarcoidosis con el registro danés de neoplasias encontrando 48 casos de neoplasias en enfermos con sarcoidosis mientras que lo esperado sería 33,8 casos; así existiría un aumento de incidencia de cáncer de pulmón de unas 3 veces y de linfoma de unas 12 veces. El exceso de morbilidad del cáncer sólo se producía en los primeros 4 años de sarcoidosis. Años después Romer<sup>2</sup> analiza los mismos 48 casos y elimina muchos de ellos por no cumplir criterios y se queda sólo con 34, no existiendo aumento de riesgo entre las neoplasias sólidas y si en el linfoma, pero sólo de 6 veces.
3. Sarcoidosis asociado a tumores sólidos: parece existir una relación causal entre la sarcoidosis y la aparición de varias neoplasias, especialmente cervix, hígado, pulmón, piel, testículos y útero. Se plantean una hipótesis en la que la disminución de linfocitos T periférica reduciría la eliminación de células tumorales y también la resistencia a los virus oncogénicos. Por otro lado el cáncer de pulmón podría generarse sobre los nódulos sarcoideos preexistentes<sup>3</sup>. Así los órganos afectados de sarcoidosis tendrían un riesgo aumentado de cáncer, ya descrito en hígado, pulmón y piel.
4. Sarcoidosis paraneoplásica: el diagnóstico de sarcoidosis coincide con el del linfoma o dentro del mismo año. De la misma forma es mucho más frecuente en enfermedad hematológica que en tumores sólidos<sup>3</sup>.
5. Sarcoidosis asociado a tratamiento antineoplásico: se ha descrito la aparición o nuevo brote de sarcoidosis en pacientes que han recibido tratamiento antineoplásico. La radioterapia se ha descrito asociada al igual que la quimioterapia, principalmente el INF $\alpha$ , después cisplatino e IL2<sup>3</sup>. Se plantea que el tratamiento antineoplásico libera antígenos que sirven de estímulo para el desarrollo de granulomas.

## DISCUSIÓN

Debemos conocer la posibilidad de coexistencia de dichas entidades, dado que comparten clínica, datos analíticos, y radiológicos, y por el contrario presentan una evolución y un tratamiento muy distinto. Así una sarcoidosis que desarrolla nuevas adenopatías o una esplenomegalia significativa debe ser investigada en busca de linfoma<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer*. 1986;54:467-73.
2. Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence?. *Sarcoidosis*. 1989;6:31-43.
3. Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clinics in Dermatology*. 2007;25:326-33.
4. Goljan-Geremek A, Puścińska E, Bednarek M, Nowiński A, Kamiński D, Ptak J et al. Fatal clinical outcome in a patient with sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81(6):542-9.
5. García Casares E, Mateo Soria L, García Melchor E, Mínguez Blasco S, Vall-Llobera Calmet F, Cañellas Oliver G et al. Síndrome sarcoidosis-linfoma. 2009;5:31-33.

---

## 6.2. SARCOIDOSIS CON PRESENTACIÓN CLÍNICA ATÍPICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Néstor Gabriel Toapanta Gaibor  
José Manuel Muñoz Terol  
Lourdes Ballesteros Macías  
Virginia Cabello Chaves

*Unidad de Gestión Clínica Nefro-Urología,  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años con antecedentes personales de esclerosis múltiple diagnosticada en 1998 en tratamiento con interferón (INF) desde 2003 de forma ininterrumpida, salvo un periodo de suspensión transitoria durante su embarazo en 2009. En julio de 2011 se suspendió de forma definitiva por mala tolerancia y escasa actividad clínica y radiológica de su enfermedad. Acudió a urgencias del hospital en septiembre de 2011 por debilidad intensa, calambres en miembros inferiores, pérdida de sensibilidad en región distal de piernas y sensación de inestabilidad en la marcha desde hacía 2-3 semanas. En la anamnesis dirigida refería tos escasa no productiva con pérdida ponderal de 10 kg de peso en el último año.

En la exploración física presentaba un aceptable estado general, afebril, normotensa, hiperemia conjuntival, sin edemas en miembros inferiores, resto de la exploración sin hallazgos destacables.

Entre las pruebas complementarias destacaban:

- Hemograma: anemia leve normocítica normocrómica, siendo el resto normal.
- Bioquímica con deterioro de la función renal (Cr 2,72 mg/dl) e hipercalcemia (15,28 mg/dl), fosforo: 6 mg/dl, proteínas totales: 9,6 g/dl.
- PTH intacta: 9,5 pg/ml
- Vitamina D normal: 61 nmol/l
- ECA 146 UI/l (valores normales: 18-55).
- Orina con hipercalciuria (782 mg/24 horas) y reabsorción tubular de fosfato baja (42%).
- Rx PA tórax con infiltrado reticuloalveolar difuso bilateral con marcada cisuritis derecha sin pinzamiento de senos costofrénicos.
- Ecografía abdominal: ambos riñones con tamaño normal y aumento de la ecogenicidad cortical, no imágenes sugestivas de nefrocalcinosis ni litiasis.
- TAC de tórax: alteraciones pulmonares compatibles con sarcoidosis tipo II
- Fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial que no aportaron hallazgos destacables.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nos planteamos el diagnóstico diferencial de una hipercalcemia grave sintomática. Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y las neoplasias, representando aproximadamente el 90% de los casos, y en menor proporción otras entidades menos frecuentes como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), enfermedades granulomatosas, aportes externos de vitamina D, hipertiroidismo, así como discrasias de células plasmáticas. Tras la confirmación de la hipercalcemia se determina la concentración de la hormona paratiroidea intacta (iPTH).

Unos niveles elevados de PTH (>20 pg/ml) podrían corresponder a:

- Hiperparatiroidismo primario: en nuestro caso la hiperfosforemia (a pesar del fracaso renal agudo) iría en contra de este diagnóstico, que suele cursar con hipofosfatemia.
- Hiperparatiroidismo secundario, poco probable ya que se trata de un fracaso renal agudo y suele ir con hipocalcemia.
- Hereditarias: FHH, en la que debería de presentar una calciuria baja (nuestro caso tenía valores elevados de calciuria) y síndromes MEN (poco probable).

Unos niveles bajos de PTHi (<20 pg/ml) podrían corresponder a:

- Neoplasias: hematológicas como el mieloma (se solicitó proteinograma e inmunofijación en sangre y orina así como radiografía lateral craneal que fueron normales); linfomas (no había adenopatías en la exploración), destrucción de hueso por metástasis o por mediación humoral por PTH-r (se solicitó TAC para despistaje de neoplasias, así como marcadores tumorales que fueron normales).
- Hipervitaminosis D: solicitamos niveles de 25 OH Vit D que se encontraban en rango normal.
- Enfermedades granulomatosas (por activación de 1,25 hidroxivitamina D en macrófagos): se solicitaron niveles de ECA ante la sospecha de sarcoidosis y por el antecedente de haber sido tratada con INF, tos persistente y pérdida de peso, cuyo valor fue elevado. Además, la TAC de tórax se objetivaron lesiones pulmonares compatibles con sarcoidosis tipo II.
- Medicamentosas: debemos considerar el antecedente de tratamiento con INF y la relación que se ha visto en varias publicaciones con las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis en estos pacientes, tanto de forma concomitante como después de dicho tratamiento; además se describe en la literatura que la primera manifestación de la sarcoidosis en pacientes tratados con INF puede ser una hipercalcemia sintomática.
- Misceláneas: hipertiroidismo, enfermedades reumáticas.

En cuanto al fracaso renal agudo que presentó la paciente se asoció al daño tubular secundario a la vasoconstricción renal por hipercalcemia, descartándose causa obstructiva mediante ecografía

## DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

- Sarcoidosis asociada a empleo de interferón con afectación pulmonar y ocular.
- Hipercalcemia con fracaso renal agudo por disfunción tubular secundario a vasoconstricción renal por hipercalcemia

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

A su ingreso se inició tratamiento con solución salina al 0,9% y furosemida intravenoso. Ante la sospecha de sarcoidosis se iniciaron esteroides a dosis de 0,5 mg/kg/día con mejoría progresiva de la función renal, de la calcemia y de la sintomatología. Fue valorada por el servicio de Oftalmología que objetivó una queratopatía en banda con depósito de calcio. Se recomendó tratamiento tópico con colirios de tobramicina-esteroides y lágrimas artificiales. Desde el punto de vista neurológico la paciente continuaba estable sin clínica en relación a esclerosis múltiple. Al alta presentaba mejoría de la función renal (Cr: 1,36 mg/dl, FGe CKD-EPI: 51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y de la calcemia (Calcio 9,96 mg/dl). Durante su seguimiento en consultas de Nefrología, presentó evolución favorable con recuperación completa de función renal (Cr 0,75 mg/dl, FGe CKD-EPI: 103 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y calcemia normal. Se trató con esteroides durante 8 meses, sin presentar recidivas posteriores.

## DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes. Muchos estudios sugieren que existe una susceptibilidad genética y factores ambientales en su etiopatogenia. Actualmente no hay evidencia de que la sarcoidosis sea una enfermedad infecciosa; más bien, se trata de una respuesta inmunitaria exagerada a antígenos hasta ahora no identificados<sup>1</sup>.

La presentación clínica se caracteriza por la presencia de adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados reticulares pulmonares junto con manifestaciones articulares, cutáneas y oculares. En la sarcoidosis, los órganos afectados parecen tener un predominio de linfocitos T helper tipo 1 y de macrófagos, dando lugar a la formación de granulomas. Varios inmunomoduladores han sido implicados en casos de sarcoidosis como interleucina-2, interleucina-12 e interferón- $\gamma$ ; sin embargo hay poca evidencia de que otros tipos de interferones estén relacionados<sup>2</sup>.

La terapia con interferón recombinante ( $\alpha$  y  $\beta$ ) se utiliza como inmunomoduladores en el tratamiento de diversas entidades clínicas, incluyendo infecciones virales tales como hepatitis B y C; la esclerosis múltiple, trastornos linfoproliferativos, carcinoma de células renales y el melanoma<sup>3</sup>. Las reacciones adversas a la terapia con interferón pueden incluir síntomas inespecíficos, como tos, malestar generalizado, fiebre y artralgia, y se desarrollan hasta en un tercio de los pacientes. Además, se ha descrito diversos procesos autoinmunes relacionados<sup>4</sup>.

En 1987 se reportó el primer caso de sarcoidosis inducida por interferón, en una mujer con carcinoma de células renales, desde entonces, numerosos casos publicados han sugerido una relación entre el tratamiento con interferón y la inducción, la recurrencia o la exacerbación de la sarcoidosis<sup>5</sup>. El interferón, estimula a los LT helper con predominio de respuesta Th1, contribuyendo a la formación de granulomas<sup>6</sup>. Las alteraciones del metabolismo del calcio son la manifestación renal y electrolítica más frecuente observada en pacientes con sarcoidosis y se asocia a la producción extrarrenal de calcitriol por los macrófagos activados<sup>7</sup>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lanuzzi, M, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22; 357(21):2153-65.
2. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014 Mar 29; 383(9923):1155-67.
3. Heinzerling LM, Anliker MD, Müller J, Schlaeppi M, Von Moos R. Sarcoidosis induced by interferon- $\alpha$  in melanoma patients: incidence, clinical manifestations, and management strategies. *J Immunother.* 2010 Oct; 33(8):834-9.
4. Sahraian MA, Moghadasi AN, Owji M, Maboudi M, Kosari F, McGee JC, et al Cutaneous and pulmonary sarcoidosis following treatment of multiple sclerosis with interferon- $\beta$ -1b: a case report. *J Med Case Rep.* 2013 Dec 13; 7:270.
5. Petousi N, Thomas EC. Interferon- $\beta$ -induced pulmonary sarcoidosis in a 30-year-old woman treated for multiple sclerosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2012 Oct 8; 6:344.
6. Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A, Jagirdar J, Hoyumpa AM, Peters J. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med.* 2006 Nov; 100(11):2063-8
7. Leclerc S1, Myers RP, Moussalli J, Herson S, Poynard T, Benveniste O. Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2003 Jul; 14(4):237-243.

CAPÍTULO 7

# ENFERMEDAD ASOCIADA A IGG4

---

## 7. MUJER DE 21 AÑOS CON MIALGIAS, FEBRÍCULA Y ELEVACIÓN DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Manuela Moreno Higuera  
María Teresa Cruces Moreno  
José Luis Callejas Rubio  
Pilar Giner Escobar

*Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes.  
Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

### CASO CLÍNICO

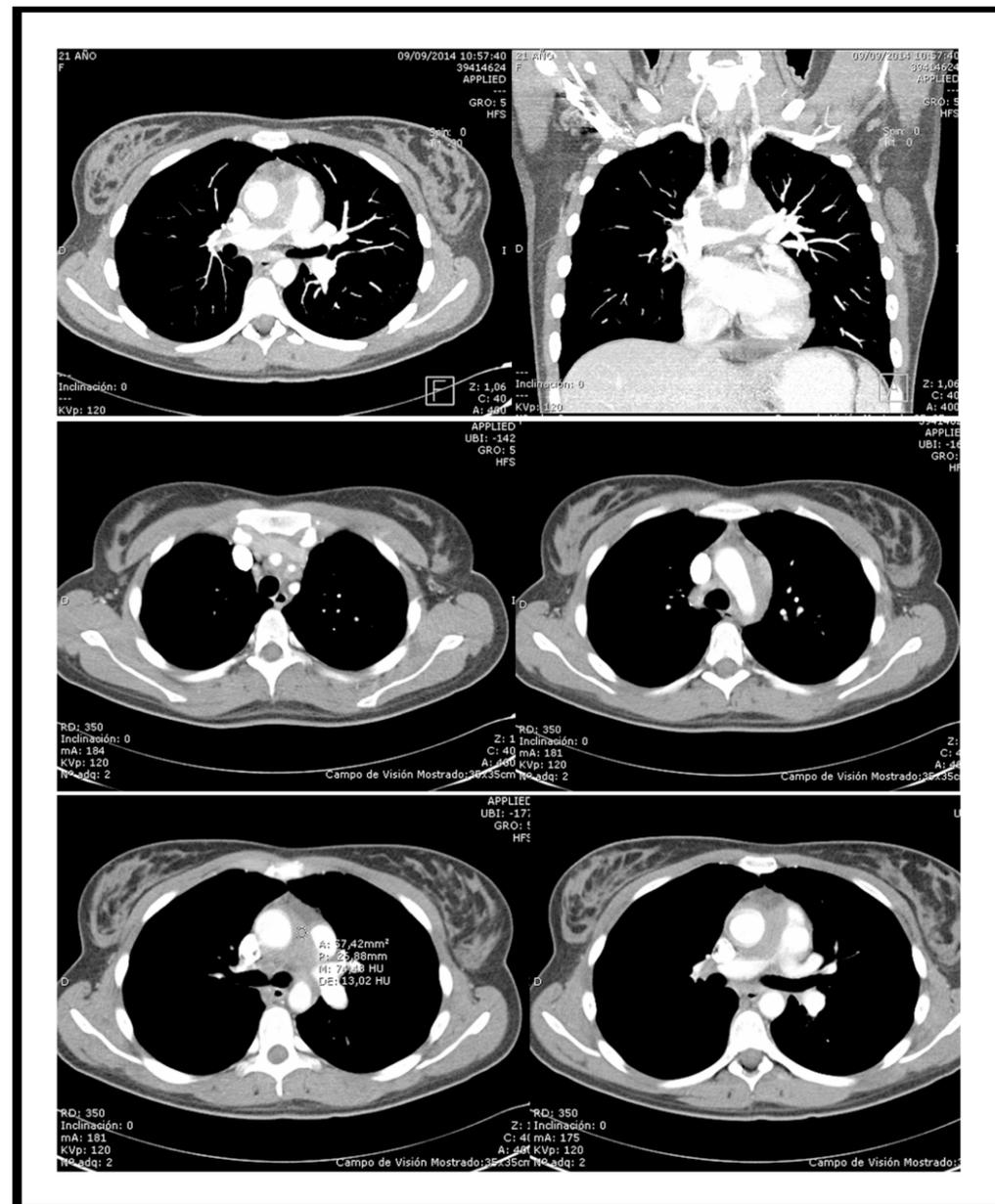
Paciente de 21 años con antecedentes personales de tabaquismo activo de 10 cigarrillos diarios, válvula aórtica bicúspide sin repercusión funcional en seguimiento en consulta de Cardiología, y anemia mixta (ferropenia + déficit de B12 y folato) y trombocitosis ligera, estudiada tres años antes en consulta de Hematología. Acudió por primera vez al servicio de Urgencias de nuestro centro por malestar general, cefalea y mialgias en hemitórax superior y región cervical, desde hacía dos semanas. Estaba afebril y la exploración física fue normal, destacando en la analítica una hemoglobina 11,5 g/dl, VCM 78 fl, plaquetas 453.000/ $\mu$ L y VSG 73 mm 1ª hora. Dos semanas más tarde, volvió en dos ocasiones a dicho servicio, por otalgia irradiada a región mandibular, cefalea tensional y cervicalgia irradiada a brazo izquierdo. La paciente atribuía esta sintomatología a problemas dentales, pero fue valorada por un odontólogo sin encontrar patología que las justificara. La analítica realizada mostró: LDH 480 U/L, PCR 61,77 mg/L, hemoglobina 11,9 g/dl y leucocitos 11.900/ $\mu$ L (75% neutrófilos), siendo remitida a consulta de Medicina Interna donde es valorada por primera vez quince días después.

En la anamnesis refería, además, febrícula vespertina de 37-37,3°C, astenia marcada, tos seca y pérdida de peso de 6 kg desde el inicio del cuadro, sin otra sintomatología por órganos y aparatos. En la exploración destacaban unas adenopatías latero-cervicales < 1 cm y un desdoblamiento del 2º tono cardíaco con un soplo sistólico polifocal IV/VI más audible en foco pulmonar. En una segunda visita, un mes después, refería persistencia de la astenia, febrícula, cefalea, mialgias y dolor en región dorsal-cervical "como si tuviera la espalda cargada". Entre las pruebas complementarias realizadas destacaban: hemoglobina 11,4 g/dl, VCM 78 fl, leucocitos 15.730/ $\mu$ L (77% neutrófilos), plaquetas 527.000/ $\mu$ L, VSG 82 mm 1ª hora, PCR 79,6 mg/L, proteínas totales 9,6 g/d, albúmina 4,5 g/dl, hierro 34  $\mu$ g/dl, ferritina 136 ng/ml, IST 12,6% y  $\beta$ 2 microglobulina 2,61 mg/L. La bioquímica y coagulación básicas, lipidograma, TSH, ácido fólico, vitamina B12, marcadores tumorales, sedimento de orina, hemocultivos y serologías para VHC, VHB, Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, VIH, lúes, Parvovirus B19, Toxoplasma, Brucella, Coxiella y Rickettsia fueron normales y/o negativas. El ECG mostró un ritmo sinusal sin alteraciones y la ecografía abdominal fue normal. No se solicitaron otras pruebas radiológicas al no realizarse el test de gestación. A los pocos días se revisa nuevamente, con los siguientes resultados: hipergammaglobulinemia policlonal con IgA 688 mg/dl e IgG 2.470 mg/dl; IgM, ANA/ENA, FR, C3 y C4 dentro de la normalidad, test de gestación y test IGRA negativos. Se propone ingreso hospitalario para completar estudio.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante el ingreso la paciente permanece prácticamente asintomática salvo escasos accesos de tos seca y febrícula vespertina ocasional. Se realiza TC de tórax y abdomen que informa: “aumento de atenuación periaórtica en mediastino superior, que recuerda la presencia de pequeña cantidad de líquido en receso pericárdico aórtico superior, si bien muestra una densidad mayor que la del agua”, siendo el resto del estudio normal (Figura 1).

Figura 1. Imágenes TC.



Se solicita ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico que muestra: “masa hiperecoica periaórtica desde raíz de aorta (Ao), que se extiende caudalmente hasta Ao transversa y lateralmente hacia tronco de arteria pulmonar. Presenta ecogenicidad media, con bordes irregulares y sin calcificaciones, sin extensión intraluminal. Se aprecia reducción ligera de calibre de Ao transversa (14 mm) y compresión extrínseca de tronco de arteria pulmonar con reducción de su calibre (diámetro mínimo 15 mm) sin extensión significativa a ese nivel. Arteria pulmonar derecha de calibre reducido con flujo turbulento y gradiente significativo (máximo 42 mmHg). Derrame pericárdico ligero. Ventrículo derecho ligeramente dilatado con función sistólica global conservada. Válvula aórtica normal”. Tras estos hallazgos, se presenta en sesión conjunta con el servicio de Cirugía Torácica para valoración de biopsia y se decide realización previa de fibrobroncoscopia. Ésta objetivó un enrojecimiento e hipervascularización de la mucosa en la región subglótica e inicio de la tráquea, con citología transbronquial negativa. Dado el buen estado general de la paciente se procede a alta hospitalaria, pendiente de la realización de PET-TC y derivación a consulta de Cirugía Torácica para valoración de toma de biopsia.

La paciente se realiza PET-TC de forma ambulatoria, que es informado: “intensa captación FDG-PET (SUVmax = 9,21) afectando a las paredes arteriales de troncos de Ao y el inicio de la arteria pulmonar, extendiéndose por toda la Ao ascendente, cayado Ao y deteniéndose en el inicio de la Ao descendente. Resulta muy sospechoso de aortitis muy activa (posible enfermedad de Takayasu, aunque no podemos descartar otras causa de aortitis). No se aprecian captaciones patológicas actualmente en otras regiones Ao o arteriales de grandes troncos, aunque el calibre de la raíz de las carótidas parece estar algo estenótico, pero sin captación FDG-PET. La captación FDG-PET miocárdica de ventrículos y aurículas también se encuentra con una distribución parcheada que resulta sospechosa de afectación. Aumento de actividad metabólica en faringe, amígdalas palatinas, y glándulas submaxilares que resulta sugerente de actividad séptica o inflamatoria. Conclusión: probable aortitis de Takayasu fase IV (afectación de arco Ao + afectación parcial de tronco pulmonar) y sospecha de afectación cardíaca” (Figura 2). Desde el Servicio de Medicina Nuclear se realiza interconsulta telefónica a la Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes de nuestro centro para nuevo ingreso e inicio de tratamiento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aortitis es un término patológico que designa la inflamación de la pared aórtica, independientemente de su causa<sup>1</sup>. La aterosclerosis, una enfermedad aórtica inflamatoria que afecta principalmente a la íntima, no se considera aortitis como tal. La clasificación se muestra en la Tabla 1.

La aortitis infecciosa, aunque poco común, se produce por implantación directa en la superficie de la íntima (septicemia o endocarditis), por extensión directa desde un sitio extravascular, por inoculación traumática o mediante embolización a la vasa vasorum. La Ao ascendente se afecta muy infrecuentemente. Se asocia con diversos patógenos y con factores de riesgo clásicos como historia de exposición, comportamiento de alto riesgo, inmunosupresión, instrumentación quirúrgica reciente o colocación de injertos, que nuestra paciente no presentaba. Además, los hemocultivos, las serologías realizadas y el test IGRA fueron negativos. No se determinaron otros estudios microbiológicos (Nocardia, Salmonella, hongos...), dada la ausencia de datos clínicos y epidemiológicos sugerentes.

Figura 2. Imágenes PET-TC.

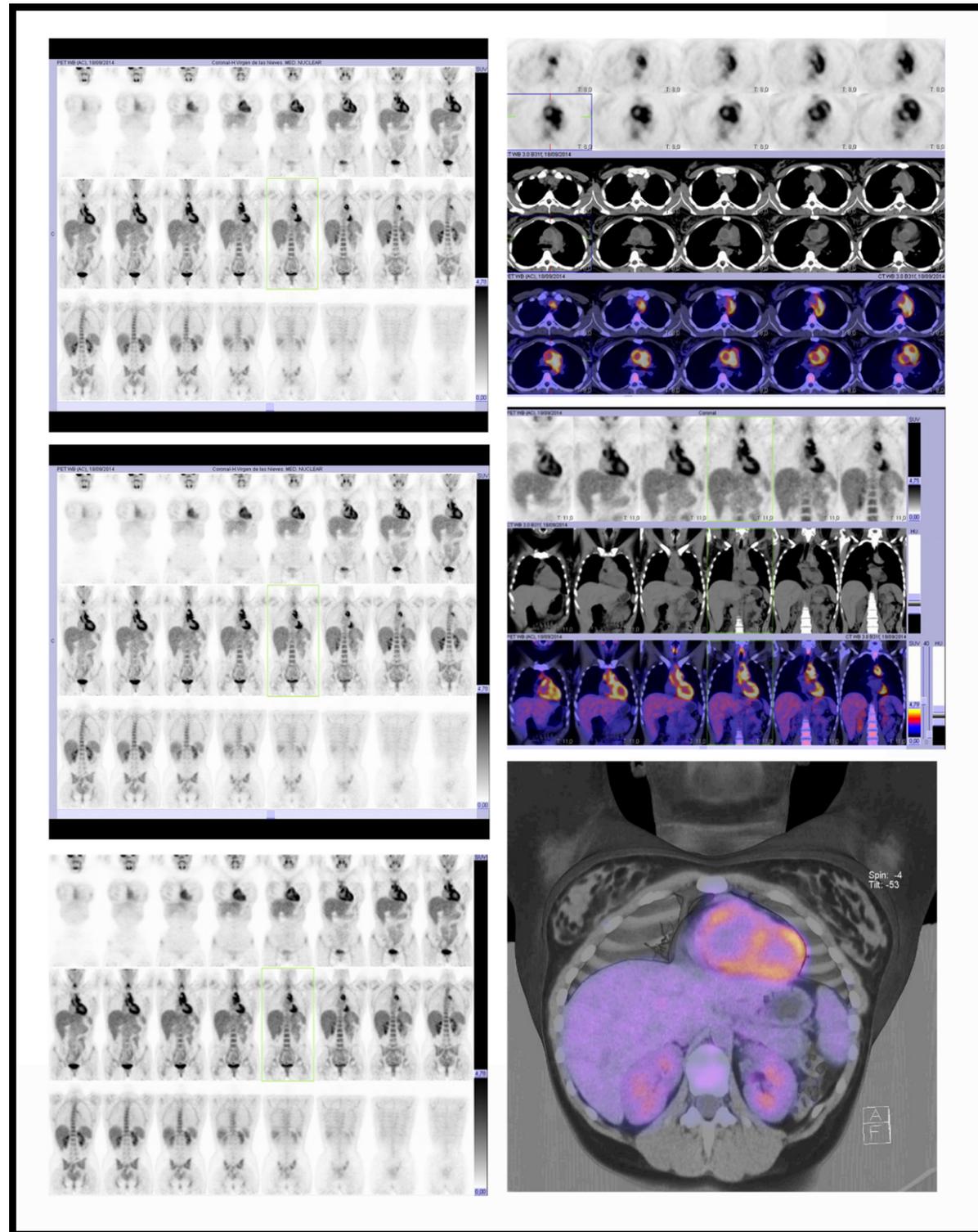


Tabla 1. Clasificación de la aortitis.

<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infecciosas           <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterias (<i>Salmonella</i>, <i>Estafilococo</i>, <i>Streptococo</i>, <i>Nocardia</i>, bacilos Gram negativos, <i>T. pallidum</i>)</li> <li>Micobacterias (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>Virus (VHB, VHC, VIH)</li> <li>Hongos</li> </ul> </li> <li>•No infecciosas           <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu)</li> <li>Vasculitis de vaso mediano (poliarteritis nudosa)</li> <li>Vasculitis de pequeño vaso (vasculitis asociadas a ANCA: granulomatosis con poliangeítis)</li> <li>Vasculitis de vasos variables (enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan)</li> <li>Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas (policondritis recidivante, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis)</li> <li>Vasculitis asociadas con probables etiologías (neoplasias, otras)</li> <li>Espandiloartropatías asociadas a HLA-B27 (espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter)</li> <li>Enfermedad relacionada con IgG4</li> </ul> </li> <li>•Otras           <ul style="list-style-type: none"> <li>Aortitis idiopáticas (aneurisma aórtico inflamatorio, síndrome de Erdheim-Chester, fibrosis retroperitoneal idiopática -periaortitis-)</li> <li>Aortitis radioinducida</li> <li>Aortitis por fármacos (propiltiouracilo, minocilcina, derivados retinoides, antagonistas receptor leucotrienos, gemcitabina)</li> </ul> </li> </ul>
--

La mayor parte de las aortitis no son infecciosas e incluyen las enfermedades sistémicas con afectación de la Ao<sup>2-3</sup>. Las causas más comunes son las vasculitis de grandes vasos. La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis que con más frecuencia afecta a la Ao y sus ramas (10-40% según distintas series), y se descartó por la edad, fundamental a la hora de diferenciarla de la arteritis de Takayasu (AT), más compatible en nuestra paciente por ser el prototipo de aortitis en jóvenes. Dados los hallazgos clínicos, analíticos y sobre todo de imagen, era uno de los diagnósticos más plausibles. Por otro lado, la paciente no presentó hallazgos sugerentes de otras vasculitis ni manifestaciones articulares propias de espondiloartropatías asociadas a HLA-B27, por lo que fueron descartadas.

En este caso el despistaje de neoplasia era obligado. La paciente era fumadora, pero las pruebas de imagen no objetivaron la presencia de ninguna neoplasia sólida, y los marcadores tumorales y la citología transbronquial fueron negativos. Del mismo modo, ante el antecedente de anemia crónica y trombocitosis, la elevación de LDH,  $\beta 2$  microglobulina, proteínas totales y la hipergammaglobulinemia policlonal, se sospechó una posible neoplasia hematológica, aunque tras la realización del PET-TC, resultó poco probable.

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) implica con frecuencia a la Ao torácica y abdominal, más frecuentemente el segmento infrarrenal<sup>3-4</sup>. En el caso de nuestra paciente, era llamativa la captación de glándulas salivares y miocardio en PET-TC, por lo que no podíamos excluir esta entidad.

Por último, las aortitis idiopáticas y iatrogénicas se descartaron al no existir otros datos sugerentes que apoyaran su diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

La paciente ingresó de forma programada para administración de bolus de 6 metilprednisolona. Se determinaron niveles séricos de las isoformas de IgG con los siguientes valores: IgG 2.470 mg/dl, IgG1 1.520 mg/dl, IgG2 1.520 mg/dl, IgG3 67,2 mg/dl e IgG4 400 mg/dl. El cociente IgG4/IgG fue  $399/2.470 = 16\%$  y el cociente IgG4/IgG1  $399/1.520 = 26\%$ . Se solicitó valoración por el servicio de Otorrinolaringología para realización de biopsia de glándulas submaxilares, que se descartó por ausencia de engrosamiento a la palpación. Tras la administración de dos bolus, la PCR descendió a 23,9 mg/L. Aunque no se pudo realizar biopsia, dados los niveles de IgG4 y la buena respuesta al tratamiento corticoideo, con desaparición de la clínica referida por la paciente y descenso de la PCR, se diagnosticó de IgG4-RD con aortitis/periaortitis, probable afectación miocárdica y de glándulas submaxilares.

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente continuó tratamiento con prednisona 0,6 mg/Kg/día en pauta descendente, calcio, vitamina D y hierro. A los tres meses se realizó PET-TAC que informó de una moderada captación en raíz de troncos aórtico y pulmonar (SUVmax = 3,9), con captación débil en el resto de la Ao ascendente y el cayado, claramente disminuida en la del miocardio de ventrículos y aurículas, y leve en faringe, amígdalas palatinas y glándulas submaxilares, indicativas de un descenso de la actividad metabólica respecto al estudio previo, compatible con una buena respuesta al tratamiento. La ETT mostró una reducción del tamaño del engrosamiento peri-aórtico por aortitis con compresión extrínseca de ramas pulmonares descrito en estudio previo. Los niveles de PCR e IgG4 fueron descendiendo de forma paulatina. Tras el descenso de la dosis de prednisona, los niveles de PCR volvieron a ascender, por lo que se inició tratamiento con metotrexate con el objetivo de ahorrar corticoides.

### COMENTARIOS

La IgG4-RD ha sido reconocida como una enfermedad sistémica multiorgánica que engloba a un grupo de diferentes patologías caracterizadas por la elevación sérica de IgG4 y la infiltración tisular por células plasmáticas IgG4 positivas<sup>3-6</sup>. Su presentación suele ser indolente tras meses o años de evolución, pero una minoría de pacientes tiene una debut explosivo con síntomas generales, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda, como en este caso.

La inflamación del retroperitoneo y de la región periaórtica se denominan e incluyen bajo el término periaortitis. La IgG4-RD representa un 10% de los casos de aortitis no infecciosa y el diagnóstico diferencial principal se debe realizar con la ACG y la AT. En nuestra paciente, la edad nos hizo descartar la primera y realizar un diagnóstico diferencial entre la AT y la IgG4-RD. La AT es una vasculitis idiopática que puede afectar a la Ao tóraco-abdominal y sus ramas, así como a las arterias pulmonares. La afectación cardiaca aguda puede aparecer hasta en el 40% de los pacientes en forma de angina o infarto por afectación del ostium coronario o de arteritis coronaria. En la IgG4-RD la afectación de la Ao y sus ramas principales es secundaria a dicha infiltración, con fibrosis irregular, localizada en la adventicia del vaso, que da lugar al

engrosamiento característico de la pared arterial en los estudios de imagen. El arco aórtico es el segmento más afecto, como en esta paciente. El corazón está rara vez involucrando, en parte por la dificultad y/o peligro de la biopsia en tejido cardiaco y coronario. Lo más usual la afectación del pericardio, aunque se han documentado casos de periarteritis coronaria que puede provocar la estenosis de la arteria y semiología que simule la isquemia.

La afectación de las glándulas salivares nos orientó hacia la IgG4-RD. Ocurre principalmente en las mayores: parótida y submandibular, si bien nuestra paciente tenía afectación de las submaxilares. Las glándulas menores pueden estar afectas, incluso aunque sean macroscópicamente normales, pero la sensibilidad y especificidad de la biopsia no están bien definidas. En un reciente estudio PET-TC las glándulas salivares se encontraron entre los órganos más comúnmente afectados, junto con los ganglios linfáticos y el páncreas. No tenemos constancia de afectación del área otorrinolaringológica en la AT<sup>7</sup>.

El diagnóstico IgG4-RD requiere la integración de los hallazgos clínicos, analíticos e histológicos. Se han encontrado niveles séricos de IgG4 elevados en otras patologías (no existe evidencia en AT) y en personas sanas. En los pacientes con IgG4-RD los niveles policlonales de IgG4 puede ser  $\geq 25$  veces el límite superior de la normalidad, y tienden a ser más elevados en pacientes con afectación sistémica múltiple, pero entre 20-40% tiene concentraciones normales a pesar de un infiltrado tisular típico. Se consideran diagnósticos niveles IgG4  $>135$  mg/dl. En general no son indicativos ni de actividad ni de respuesta al tratamiento, pero pueden servir de ayuda de forma individualizada. La histología típica muestra un infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis con patrón “estoriforme”, flebitis obliterativa, eosinofilia tisular leve y tendencia a formar lesiones tumefactas, junto con un incremento en las células plasmáticas IgG4. Éste es mucho más elevado que el encontrado en otras patologías, precisa de una valoración cuantitativa y tiene un punto de corte para cada tejido. Un cociente IgG4/IgG  $>40\%$  e IgG4/campo de alta potencia  $>10$  tiene una sensibilidad 58,8% y especificidad 90,2%<sup>8</sup>. En nuestra paciente, a pesar de no disponer de biopsia, la rápida respuesta al tratamiento corticoideo con descenso de la PCR (y posteriormente, el descenso de los niveles de IgG4, la mejoría de los datos de captación en PET-TC y de imagen en ETT), y los niveles de IgG4 nos orientaron al diagnóstico. Del mismo modo, un cociente IgG4/IgG  $>10\%$  o IgG4/IgG1  $>24\%$ , como en nuestro caso, aumenta la especificidad del diagnóstico, especialmente cuando la concentración de IgG4 sérica está ligeramente elevada.

El papel del PET-TC en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad es muy importante, ya que no sólo sirve para evaluar la afectación sistémica, que en nuestra paciente fue crucial en el diagnóstico diferencial, o monitorizar la respuesta al tratamiento; también puede detectar sitios accesibles para la realización de biopsias, ser una opción en casos en los que estén contraindicadas otras pruebas de imagen o bien para la indicación del tratamiento<sup>9-10</sup>.

Los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea para inducir la remisión<sup>11</sup>. Si bien no existen pautas establecidas, se recomienda una dosis inicial de 0,6 mg/kg/día de prednisona durante 2-4 semanas con descenso progresivo posteriormente y una duración desde 3-6 meses a 3 años, según distintos autores. Los niveles de IgG4 séricos descienden sustancialmente en la mayoría de los pacientes, sin embargo, en algunos estudios, hasta en un 63% de los pacientes no descienden hasta valores normales. En caso de refractariedad y para ahorrar corticoides pueden utilizarse metotrexate, azatioprina, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida o rituximab. Por otro lado, las recidivas clínicas pueden ocurrir en un 10% de pacientes, pese a niveles persistentemente normales de IgG4. En este caso, se aconseja el uso conjunto de corticoides e inmunosupresores de inicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabrero Moyano J, Magarolas A, Castañer González E, Gallardo Cistaré X, Belmonte Castan E. Nonurgent aortic disease: clinical-radiological diagnosis of aortitis. *Radiol* 2013. 55 (6):469-82.
2. Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, Stillman AR, Bossone E, Clements SD, et al. Multimodality Imaging of Aortitis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2014;7(6):605-19.
3. Maleszewski JJ. Inflammatory ascending aortic disease: Perspectives from pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2 Suppl):S176-83.
4. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015;385(9976):1460-71.
5. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Sem Diagn Path* 2012;29:191-6.
6. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Sem Diagn Path* 2012;29:177-190.
7. Parra García G, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Sainz-Quevedo M, Ortego Centeno N. Manifestaciones otorrinolaringológicas de las vasculitis sistémicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(4):303-10.
8. Deng C, Li W, Chen S, Zhang W, Li J et al. Histopathological Diagnostic Value of the IgG4+/IgG+ Ratio of Plasmacytic Infiltration for IgG4-Related Diseases: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(9):e579.
9. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al. Characterizing IgG4-related disease with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(8):1624-34.
10. Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, et al. The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):331-6.
11. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar 25. [Epub ahead of print]

CAPÍTULO 8

# UVEÍTIS TINU

## 8. MUJER JOVEN CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y UVEITIS

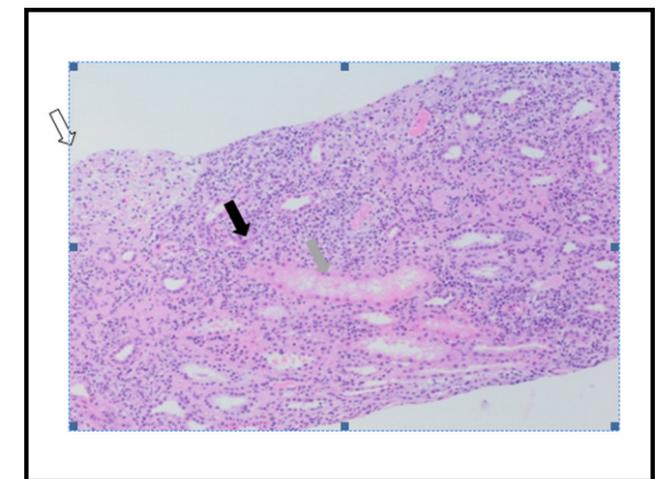
Carmen María Lara Rojas<sup>1</sup>  
Enrique de Ramón Garrido<sup>1</sup>  
María José del Río<sup>2</sup>  
Miriam León Fradejas<sup>3</sup>

S. Medicina Interna<sup>1</sup>, Oftalmología<sup>2</sup> y Anatomía Patológica<sup>3</sup>,  
Hospital Regional Universitario de Málaga.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años, sin alergias conocidas y sin hábitos tóxicos. Natural de Marruecos. No refería factores de riesgo cardiovascular conocidos ni presentaba antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No seguía ningún tratamiento de forma habitual. Ingresó en la unidad de Nefrología de nuestro hospital en diciembre de 2011 por fracaso renal agudo con diuresis conservada y una cifra de creatinina en sangre de 2,4 mg/dl con nivel previo normal. Se atribuyó a ingesta de AINES por odontalgia. En el sedimento presentaba leucocituria (1+), hemoglobinuria (2+) y proteinuria (1+). Los hallazgos encontrados en la biopsia renal (Figura 1) fueron compatibles con nefritis tubulointersticial inmunoalérgica aguda (marcado infiltrado inflamatorio intersticial y peritubular linfoplasmocítico con eosinófilos abundantes y lesiones del epitelio tubular –tubulitis-, con glomérulos y vasos sin alteraciones), que respondió adecuadamente al tratamiento con corticoides (no se refleja en la historia clínica la pauta empleada), con una cifra de creatinina en sangre al alta hospitalaria de 1,4 mg/dl. De la anamnesis se extrajo que desde principios de Noviembre de 2011 aquejaba epigastralgia e hiporexia etiquetado en varias ocasiones de infección de orina y tratado con antibióticos (fosfomicina). Además, se objetivó anemia de perfil microcítico e hipocromo (Hb 10,6 gr/dl, VCM 65fl, HCM 21pg). Se realizó gastroscopia sin hallazgos de interés y se completó el estudio de anemia con resultado de microcitosis en el frotis de sangre periférica y cifra de Hb A2 1,9% (2-35) con Hb F <0,8%, diagnosticándose de beta-talasemia silente.

Figura 1. Biopsia renal. Infiltrado inflamatorio (flecha negra) con tubulitis (flecha gris). Glomérulo normal (flecha blanca). Tinción Hematoxilina-eosina.



Acudió a nuestra consulta en Marzo de 2012, derivada desde el servicio de Oftalmología, con diagnóstico de uveítis anterior aguda bilateral. La paciente refería que un mes y medio antes de la consulta inició un cuadro de hiperemia en ojo derecho (OD) con visión alterada, descrito como “niebla”. Valorada en urgencias, fue diagnosticada de conjuntivitis aguda y se le pautó un colirio con eritromicina y lágrimas artificiales, sin repuesta inicial al tratamiento. Refería que a las tres semanas fue mejorando progresivamente la sintomatología del ojo derecho y que, inició clínica similar en el ojo izquierdo (OI) en las dos semanas previas. Se le realiza evaluación oftalmológica, de la que destacan los siguientes hallazgos: agudeza visual (AV): OD 0,8; OI <0,1. Hiperemia conjuntival y ciliar bilateral. Sinequias posteriores bilaterales. Células en cámara anterior: tyndall OD 3+, OI 4+. No presentaba otra sintomatología en la anamnesis por órganos y aparatos.

En la exploración física la paciente estaba afebril, normotensa y normohidratada. Eupneica en reposo. Cabeza y cuello normales, salvo los datos oculares referidos. La auscultación cardiopulmonar mostraba tonos cardiacos netos y rítmicos y murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. Exploración abdominal y de extremidades normales. Piel, sistema osteoarticular y examen neurológico anodinos.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro inicial de la paciente consistió en una nefritis intersticial aguda, que suele asociarse al uso de fármacos, sobre todo antiinflamatorios y antimicrobianos, infecciones y menos frecuentemente, a enfermedades autoinmunes. En algunos casos, no se detecta factor desencadenante. La asociación de nefritis intersticial y uveítis nos hizo plantear el diagnóstico diferencial con sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, poliangeítis granulomatosa, enfermedad de Behçet, nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU), así como con procesos infecciosos como sífilis, infección por virus de Epstein-Barr, tuberculosis, toxoplasmosis, brucelosis e histoplasmosis.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitó un análisis de sangre con serología para sífilis, virus de Epstein-Bar y toxoplasma, así como la determinación de Mantoux, con resultado negativo. Las distintas enfermedades planteadas en el diagnóstico diferencial tienen antecedentes epidemiológicos, hallazgos oculares, así como características clínicas y analíticas que no consideramos compatibles con el caso que presentamos.

#### DIAGNOSTICO FINAL

Con el hallazgo de nefritis intersticial en la biopsia renal y de uveítis aguda anterior bilateral en la evaluación oftalmológica, llegamos al juicio clínico de TINU

#### EVOLUCIÓN

La paciente presentó buena evolución clínica de la afectación ocular tras instaurar corticoterapia oral con prednisona a dosis de 1mg/Kg/día (60mg/24h), con seguimiento periódico en consulta externa de enfermedades autoinmunes sistémicas. Evaluación oftalmológica a los 3 meses de finalizar el tratamiento corticoideo: AV: OD 1; OI 0,8. Sinequias posteriores bilaterales. Células en cámara anterior: tyndall OD1+ , OI 1+.

#### DISCUSIÓN

El síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis, TINU por sus siglas en inglés, consistente en la asociación de nefritis intersticial aguda y uveítis<sup>1-6</sup> se encuadra en el grupo de uveítis de causa autoinmune. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1975 y desde entonces se han descrito menos de 300 casos, la mayoría son pequeñas series de casos con estudios descriptivos<sup>2, 4, 5, 7, 8</sup>.

La patogenia es desconocida. Se ha postulado la existencia de autoanticuerpos frente a células tubulares del riñón, cuerpo ciliar e iris que podrían reaccionar contra un posible antígeno común<sup>1, 9</sup>, así como la presencia de anticuerpos contra la proteína C-reactiva modificada (mPCR)<sup>1</sup>. Además, parece que pudiera existir una supresión en la producción de citocinas y una disminución de la respuesta inmune, con un predominio de la función de linfocitos T en algunos casos<sup>7</sup>.

Entre los posibles factores de riesgo se incluyen el uso de fármacos (antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, especialmente) o una infección previa. En algunos casos se ha asociado a infección simultánea por Chlamydia y virus de Epstein-Barr<sup>2, 5</sup>. Este síndrome se ha documentado en pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>1, 6, 7</sup> como hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad autoinmune asociada a IgG4 y artritis reumatoide y en algunos casos no se ha identificado una causa desencadenante.

Suele afectar más a mujeres, fundamentalmente jóvenes y adolescentes, con una media de edad de 15 años<sup>2-5, 6, 9</sup>, aunque se han descrito casos en adultos y ancianos<sup>1</sup>. Se ha documentado una asociación de este síndrome con determinados HLA (DQA1\*01, DQB1\*05, DQB1\*01) destacando que la asociación con HLA-DRB1\*0102 presenta una de las mayores relaciones reportadas en la literatura médica<sup>1, 4, 7</sup>.

Clínicamente, pueden encontrarse manifestaciones sistémicas inespecíficas como fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, artromialgias y cefalea. Las manifestaciones clínicas renales son las típicas de la nefritis intersticial e incluye dolor en flanco, piuria estéril, hematuria, proteinuria y fracaso renal agudo. También puede ocurrir afectación tubular proximal y distal.

La uveítis observada en el síndrome de TINU es típicamente anterior y bilateral<sup>1, 3, 4, 6, 8</sup>. Ésta se manifiesta como dolor ocular, ojo rojo, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Los hallazgos en el examen oftalmológico son células inflamatorias en cámara anterior (Tyndall), inyección conjuntival y precipitados queráticos. También se han descrito casos de uveítis unilateral y de afectación posterior<sup>3, 4, 6</sup>.

La afectación ocular puede ocurrir dos meses antes, de forma simultánea y hasta catorce meses después del comienzo de la nefritis intersticial<sup>2, 4, 6, 8</sup>. En la mayoría de los casos, la uveítis se presenta después del comienzo de la afectación renal<sup>2-4</sup>, como ocurrió en este caso.

No existen hallazgos de laboratorio específicos. Se ha observado anemia, eosinofilia, ligera alteración del perfil hepático, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e incremento de niveles de B2 microglobulina urinaria, que podría utilizarse como marcador diagnóstico<sup>2, 6, 7</sup>. En pacientes con TINU, se han detectado anticuerpos frente citoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide e hipocomplementemia<sup>1, 6, 7</sup>.

El diagnóstico definitivo precisa la combinación de uveítis y nefritis intersticial aguda confirmada con una biopsia renal<sup>3, 4, 6</sup>. Los hallazgos encontrados en la biopsia incluyen edema tubulointersticial e infiltración por células inflamatorias<sup>4, 6, 9</sup>. En casos aislados, se han observado eosinófilos y granulomas no caseificantes<sup>4</sup>. Los glomérulos y las estructuras vasculares están respetados.

El diagnóstico diferencial se plantea con enfermedades que cursan con afectación renal y ocular, como sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, poliangeítis granulomatosa, enfermedad de Behçet y procesos infecciosos como tuberculosis, brucelosis, toxoplasmosis e histoplasmosis<sup>1-4, 6-8</sup>. La mayoría de estas patologías presentan hallazgos oculares característicos y distintos a los observados en el TINU o bien, afectación específica de otros órganos.

Aunque la afectación renal en este síndrome es normalmente autolimitada, con resolución espontánea<sup>1, 5, 6</sup>, en aquellos pacientes que presenten fallo renal progresivo puede utilizarse prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día<sup>1, 2, 7</sup>, durante tres a seis meses con descenso paulatino. En algunos casos se han empleado inmunosupresores, incluyendo metotrexate, azatioprina, ciclosporina y micofenolato de mofetilo, sobre todo en casos de falta de respuesta a corticoides sistémicos o para evitar toxicidad por el tratamiento prolongado con corticoides<sup>1, 5, 6</sup>. Para el tratamiento de la uveítis se utilizan corticoides tópicos y sistémicos y es necesario un tratamiento precoz de la afectación ocular para evitar complicaciones.

El pronóstico de la afección ocular y renal es satisfactorio y la mayoría de los pacientes recupera la función de ambos órganos. Sin embargo, se observan recaídas y recurrencias frecuentes, aproximadamente en el 40-50% de los casos<sup>1, 3, 4, 6, 8</sup>. Aproximadamente en el 20% de los pacientes con uveítis se han notificado complicaciones, como sinequias posteriores, edema macular quístico, formación de membranas coriorretinianas, cataratas y glaucoma<sup>2, 3, 6</sup>.

El síndrome TINU es una entidad infradiagnosticada ya que, en ocasiones, la afección renal es subclínica y no se sospecha hasta que sucede el fallo renal progresivo. Dentro del conjunto total de uveítis, el TINU es una de las etiologías menos prevalentes, pero es más común cuando se presenta como una uveítis aguda anterior bilateral de comienzo súbito, sobre todo en pacientes jóvenes. Sería interesante llevar a cabo una evaluación periódica de la función renal en pacientes con uveítis anterior bilateral para la detección y tratamiento precoz de la afectación renal, así como en pacientes con diagnóstico de TINU, dado que las recidivas son frecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cárdenas-Velázquez F, Serna-Ojeda JC, Recillas-Gispert, C. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a mexican patient. Case report and literature review. *Rev Mex Oftalmol*. 2012; 86(2):118-23.
2. Savaj S, Asgari M. Tubulointerstitial nephritis and uveitis: report of a rare syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(1):66-8.
3. Weinstein O, Tovbin D, Rogachev B, Basok A, Vorobiov M, Kratz A et al. Clinical manifestations of adult tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Int Ophthalmol*. 2010; 30(5):621-8.
4. Levinson RD. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Int Ophthalmol Clin*. 2008; 48(3):51-9.
5. Sinnamon KT, Courtney AE, Harron C, O'Rourke DM, Mullan RN. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: epidemiology, diagnosis and management. *Nephrol Dial Transplant Plus [revista en Internet]*\* 2008. [acceso 5 de junio de 2015]; 2: 112-16. Disponible en: <http://ckj.oxfordjournals.org/content/1/2/112.full>
6. See comment in PubMed CommonMandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 46(3):195-208.
7. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(6):525-31.
8. Izzedine H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive oculorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(4):1095-7.
9. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sartelet H. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(4):1452-5



