



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIONES CLÍNICAS

Isquemia digital como forma de presentación de granulomatosis con poliangeítis



Digital ischemia as a presentation of granulomatosis with polyangiitis

E. Ocaña-Pérez^{a,*}, M. Polaina-Rusillo^b, M.I. Aceituno-Azaustre^a,
J. Borrego-Hinojosa^b, M.P. Pérez-del Barrio^b y R. Luque-Barona^c

^a Unidad de Gestión Clínica Laboratorio, Área Inmunología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Gestión Clínica Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^c Unidad de Gestión Clínica Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 12 de noviembre de 2014; aceptado el 12 de enero de 2015

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2015

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son enfermedades poco frecuentes, que agrupan 3 síndromes: la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Se caracterizan por la presencia de vasculitis necrosante de vasos de pequeño y mediano calibre que afecta fundamentalmente a riñón, pulmón, área nasofaríngea y sistema nervioso^{1,2}. Son enfermedades que pueden presentarse de forma muy variada, siendo las manifestaciones iniciales muy inespecíficas (mal estado general, fiebre, astenia, artralgias), por lo que su diagnóstico es un reto.

Presentamos el caso de un paciente con isquemia digital grave como forma de presentación atípica de GPA.

Caso clínico

Varón de 41 años, con antecedentes de rinitis alérgica y asma bronquial, que acude a urgencias por cuadro

sistémico de varios meses de evolución, que se acentúa en las últimas semanas, consistente en astenia, mialgias, artralgias y fiebre; por lo que pasó a cargo del Servicio de Medicina Interna para estudio. A los 3 días del ingreso aparecieron de forma progresiva lesiones purpúricas en región pretibial y pies, algunas con vesículas y ampollas hemorrágicas. Se acompañaban de edemas en miembros inferiores, dedos de manos y pies de coloración violácea, y fríos a la exploración, con parestesias y dolor muy intenso en segundo dedo de mano derecha, y del tercero del pie izquierdo con aparición de isquemia digital (fig. 1A y B). Se consultó con Cirugía Vascular. Durante el ingreso, presentó una secreción salival con teñido hemático, sin clara hemoptisis ni disnea, con disminución progresiva de los niveles de hemoglobina y hematocrito (7,5 g/dl y hematocrito 22,1%) hasta rango transfusional, acompañada de insuficiencia renal progresiva (creatinina 3,6 mg/dl y urea 150 mg/dl, con proteinuria en rango nefrótico (3,8 g/24 h), microhematuria (200 hematias por campo) y presencia de cilindros granulosos en el sedimento. Se establecieron como posibles diagnósticos diferenciales: enfermedad autoinmune sistémica (EAS) (esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), GPA, poliangeítis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y vasculitis mediada por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein). En el estudio inmunológico destacó la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eocanap@gmail.com (E. Ocaña-Pérez).

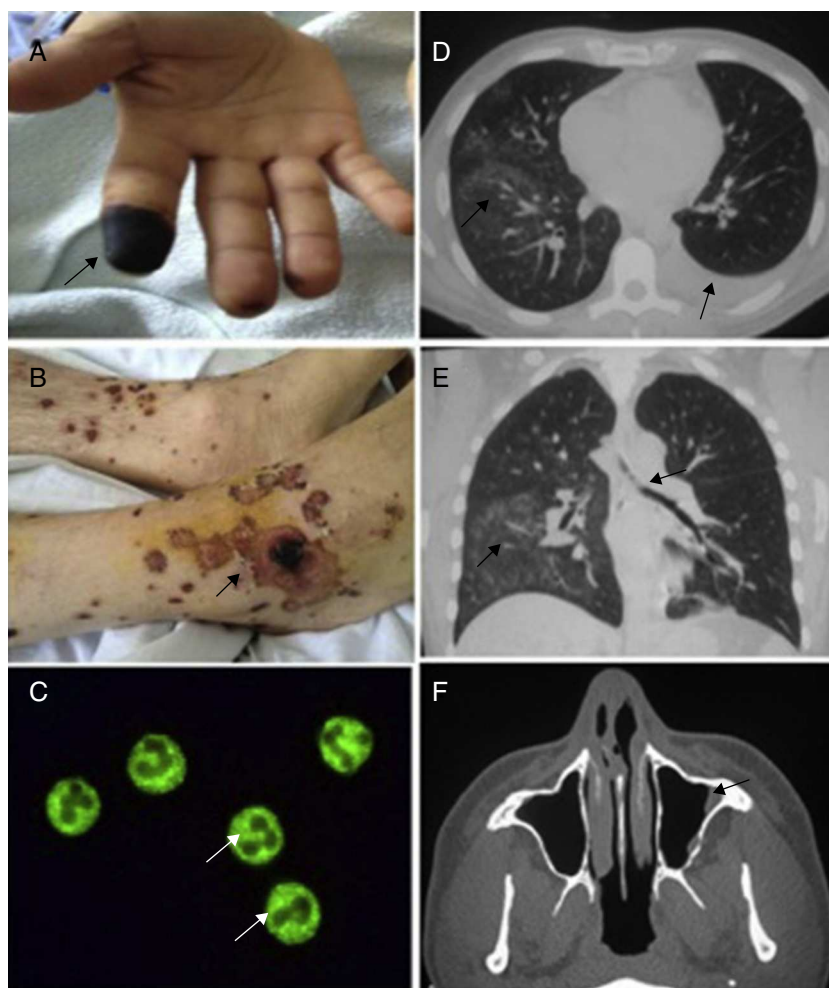


Figura 1 A) Lesiones isquémicas digitales. B) Lesiones purpúricas en zona pretibial. C) Inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados en etanol. Patrón citoplasmático (c-ANCA). D) TAC de tórax. Ventana de parénquima pulmonar con patrón en vidrio esmerilado con afectación pulmonar derecha, parcheada y difusa, de distribución parahiliar. E) TAC de tórax. Ventana mediastínica con ganglios mediastínicos de tamaño no significativo a nivel de prevascular y paratraqueal, mínimo derrame pleural izquierdo. F) TAC senos. Engrosamiento mucosa de senos etmoidales, senos esfenoidales y de seno maxilar izquierdo.

presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático (c-ANCA) y presencia de anticuerpos anti-Pr3, 78 U/ml (rango normalidad: 0-5 U/ml) (fig. 1C). No se detectaron anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG e IgM ni anti-coagulante lúpico. Se encontraron niveles ligeramente elevados de C3 (157 mg/dl, valores normalidad: 75-140), velocidad de sedimentación glomerular 36 mm (0-10 mm) y PCR (88 mg/dl, valores normalidad: 0-5 mg/dl). Ante la intensidad del cuadro sistémico, se realizó tomografía computarizada (TC) torácica en la que existía un infiltrado alveolar en pulmón derecho (figs. 1D y E) compatible con hemorragia pulmonar que se confirmó por estudio histopatológico en 3 esputos inducidos, con positividad para pigmento hemoderínico sugerente de proceso hemorrágico. En la TC de senos (fig. 1F) se confirmó la presencia de sinusitis. En la biopsia cutánea de las lesiones purpúricas (fig. 2A) se evidenció datos de vasculitis leucocitoclástica, así como en la biopsia de la mucosa nasal (*septum*) (fig. 2B) donde se observó presencia de tejido de granulación con material

fibrinonecrótico abundante, con microabscesos y vasos de pequeño calibre con signos sugerentes de vasculitis leucocitoclástica. La biopsia renal fue compatible con glomerulonefritis paucimmune asociada a ANCA con semilunas epiteliales en un total de 22 de 34 glomerulos con signos de vasculitis activa y cambios degenerativos tubulares marcados, sin áreas de fibrosis (fig. 2C).

Ante los hallazgos de ANCA y la gravedad del cuadro, se inició tratamiento de inducción con ciclofosfamida 1.400 mg vía intravenosa y bolos de 1 g de metilprednisolona. Además, dada la asociación de vasculitis sistémica con hemorragia pulmonar y afectación renal, se decidió la realización de plasmaféresis. La presencia de la aparición de isquemia digital, requirió la instauración de tratamiento con antiagregantes plaquetarios y prostaglandinas IV.

La evolución del paciente fue favorable, con recuperación de la isquemia, manteniéndose necrosis seca distal en dedo mano derecha y pie derecho. Las lesiones purpúricas quedaron como lesiones costrosas descamativas como expresión de cicatrización. En el momento del alta, el

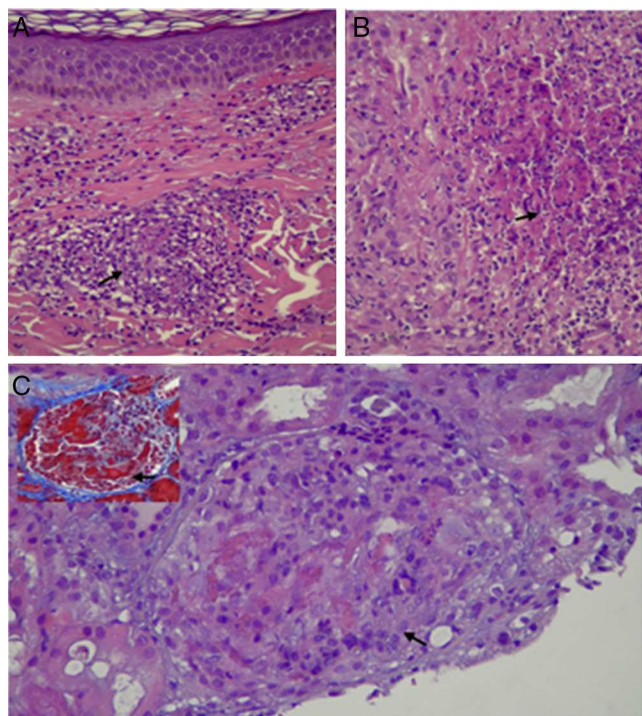


Figura 2 A) Biopsia cutánea en la que se observa vasculitis leucocitoclástica en capilares dérmicos, con infiltrado polinuclear y necrosis fibrinoide de la pared vascular. B) Biopsia nasal en la que se aprecia una lesión necrosante con abundante infiltrado inflamatorio polinuclear, que se encuentra rodeada por elementos histiocitarios que le daban un aspecto vagamente granulomatoso. C) Biopsia renal, con detalle en un glomérulo que muestra proliferación extracapilar marcada que forma una semiluna celular, con áreas de necrosis en su interior, remarcada con la tinción tricrómica de Masson (recuadro inserto). Todas las imágenes principales; hematoxilina-eosina, $\times 10$ (A y B) y $\times 40$ (C).

paciente presentaba estabilización de la función renal (urea 130 y creatinina 2,7 mg/dl) y descenso de los niveles de anticuerpos anti-Pr3 hasta 12 U/ml. Finalmente, el paciente ha sido seguido en consultas externas presentando en la actualidad función renal estable (urea 36 mg/dl, creatinina de 1,4 mg/dl y proteinuria de 0,5 g/24 h) y negativización de los niveles de anticuerpos anti-Pr3 (1,4 U/ml).

Discusión

La GPA es una vasculitis asociada a ANCA que mayoritariamente produce afectación renal y pulmonar, aunque en menor grado pueden aparecer manifestaciones neurológicas y cutáneas. Las manifestaciones cutáneas suelen presentarse en forma de vasculitis leucocitoclásticas, úlceras vasculíticas y paniculitis, siendo el fenómeno de Raynaud (FR) o la isquemia digital muy poco frecuentes³. En la mayoría de los pacientes, el FR es simplemente una respuesta exagerada a las bajas temperaturas o al estrés emocional, pero también puede representar una manifestación clínica de una enfermedad subyacente seria, como las enfermedades autoinmunes sistémicas (esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, miositis

inflamatorias y artritis reumatoide), endocrinopatías, enfermedad arterial, enfermedad hematológica y neoplasias. En estos casos el FR puede asociarse a diversas complicaciones isquémicas, tales como úlceras digitales o zonas localizadas de gangrena distal^{4,5}. Se ha de tener en cuenta que las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) (en particular la esclerodermia y la enfermedad mixta del tejido conectivo) son las entidades con mayor prevalencia de FR y, por tanto, las que provocan habitualmente un FR secundario. Es frecuente que este síntoma sea la primera manifestación clínica de una EAS y, por tanto, obliga a investigar si el sujeto presenta alguna manifestación clínica que lo demuestre, como fotosensibilidad, erupción malar o discoide, artralgias, edema o esclerosis cutánea de manos, roces tendinosos, ulceraciones o cicatrices digitales, telangiectasias, disfgia o regurgitación gastroesofágica, síndrome seco o problemas cardiorrespiratorios⁶⁻⁹. El primer diagnóstico que se planteó en nuestro paciente fue EAS, pero el paciente no presentaba otros criterios clínicos ni inmunológicos (ausencia de anticuerpos anti-nucleares; anti-Scl70, anti-centrómero, anti-DNA, anti-Sm) de EAS. También se descartó endocrinopatía, enfermedad hematológica y FR secundario a fármacos y tóxicos. La afectación pulmonar y la insuficiencia renal progresiva que apareció durante el ingreso, llevó a plantearse como diagnóstico una vasculitis de vaso pequeño, que fue confirmado por la presencia de ANCA con anticuerpos anti-Pr3 y, posteriormente, con los resultados histopatológicos. En el 88% de los pacientes con GPA activa se identifican títulos elevados de c-ANCA. El hallazgo de niveles elevados de c-ANCA muestra una sensibilidad del 41-96% dependiendo del grado de actividad, y una especificidad del 99%, en el diagnóstico de GPA. Raramente el FR o las lesiones isquémicas digitales se han descrito en el contexto de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA, lo que en un primer momento dificultó el diagnóstico de vasculitis. En este caso, el intenso FR pudo ser el desencadenante de las lesiones isquémicas digitales, aunque tampoco podemos descartar que se traten de un hallazgo clínico asociado a la GPA. Por otro lado, la curiosidad del caso también radica en las manifestaciones pulmonares que presentó el paciente. El pulmón, junto con el riñón, es el órgano más frecuentemente afectado en la GPA, afectando a más del 90% de los pacientes durante el curso de su enfermedad. La afectación pulmonar se puede manifestar clínica y radiológicamente de forma muy variada. La presentación radiológica típica de la GPA es la de nódulos pulmonares de márgenes irregulares, de tamaño variable y de distribución asimétrica¹⁰. Los nódulos o masas suelen ser múltiples, pero hasta en un 25% de los casos pueden ser solitarios. La cavitación ocurre en alrededor del 50% de los casos y dichos nódulos cavitados pueden ser transitorios y recurrentes. La hemorragia pulmonar difusa es una manifestación grave en la GPA con elevada morbi-mortalidad y escasos casos recogidos en la literatura, que expresa vasculitis extensa de arterias y venas de pequeño tamaño y capilares. La incidencia de hemorragia alveolar difusa está en torno a 7-45% dependiendo de las series, siendo infrecuente la hemorragia pulmonar unilateral como ocurrió en este caso.

En conclusión, la particularidad de este caso reside en la isquemia digital como presentación atípica de GPA, siendo uno de los pocos casos descritos en la literatura médica, también en las manifestaciones pulmonares en forma de hemorragia unilateral, un hallazgo infrecuente en la GPA, lo

que ilustra la variedad de manifestaciones clínicas de esta entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.* 2013;65:1–11.
2. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:S11–3.
3. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1121–5.
4. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2003;357:2042–8.
5. Herrick A. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 2005;44:587–96.
6. Kao L, Weyand C. Vasculitis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:385938.
7. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:223–9.
8. Lema Gontad JM, Espinosa Garriga G. Síndrome de Sjögren y vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Med Clin (Barc).* 2012;139:554–5.
9. Martínez-Morillo M, López R, Ibernón M, Olivé A. Vasculitis renal p-ANCA positiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc).* 2011;137:379–80.
10. Hernandorena M, Bertolo M, Dosdà R, Pérez MV, Mollá MA. Vasculitis de Wegener: diferentes presentaciones pulmonares en el diagnóstico inicial y durante la evolución de la enfermedad. *Rev Argentina de Radiología.* 2009;73:277–88.