



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 222

9 de septiembre de 2010

Varón de 50 años, con infección por HIV, acrocianosis y dolor en miembro inferior derecho

Presenta: **Dr. Francisco Consiglio**

Discute: **Dr. Nicolás Frigieri**

Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**

Editan: **Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza hace 5 días con dolor de inicio súbito en pie derecho, a predominio en cara plantar, que cedía inicialmente con antiinflamatorios no esteroideos, de forma parcial. El dolor empeora en las últimas 48 horas, agregando frialdad y coloración azulada en la extremidad afectada.

De 24 horas de evolución refiere coloración azulada en regiones malares, nariz, lóbulos auriculares, manos y pies, acompañados de frialdad, a predominio de miembro inferior derecho.

Antecedentes personales:

- Peritonitis apendicular en la infancia.
- Etilista de 240 gramos/día, durante 25 años. Redujo la ingesta hace 1 año.
- Consumo esporádico de marihuana y cocaína en los últimos dos años.
- Infección por HIV hace 3 años, en contexto de sífilis primaria. Tratamiento antirretroviral irregular con Efavirenz, Ritonavir y Zidovudina. Subpoblaciones linfocitarias (hace 7 meses): linfocitos totales: 2076 cel/mm³, CD4: 104 cel/mm³, CD8: 2013 cel/mm³, relación CD4/CD8: 0.10.
- Sífilis con tratamiento completo (hace 3 años).
- Criptococosis meníngea con tratamiento completo (hace 1 año).
- Hace 10 meses ingresó para estudio de síndrome febril con masas retroperitoneales evidenciadas en TAC. Biopsia de masa latero-aórtica: escaso tejido muscular con estructuras de tipo granulomatosas, sin células gigantes ni necrosis. Coloraciones especiales (PAS, Grocott) no evidencian gérmenes específicos. Biopsia de médula ósea: celularidad conservada, se observan granulomas.
- Hace 6 meses reingresó por Síndrome ascítico-edematoso con elevación de enzimas colestasis. Ecografía abdominal: hepatomegalia, vía biliar de calibre conservado, bazo de tamaño normal y abundante ascitis. Líquido ascítico: GASA > 1,1 g/dL, celularidad aumentada a predominio mononuclear, ADA: 9 UI/L. VEDA: esofagitis grado B. Eco-doppler espleno-portal: hipertensión portal, vasos suprahepáticos permeables con flujo conservado. Serologías virales (VHB, VHC): negativas. Biopsia de médula ósea: hiper celularidad sin presencia de microorganismos ni estructuras

granulomatosas. Se continuó con controles por consultorio externo. Tratamiento: dieta hiposódica y espironolactona 100 mg/d VO.

Examen Físico:

- Paciente vigil orientado globalmente.
- Signos vitales: PA : 110/80 mmHg, FC : 76 lpm, FR : 15 cpm, T : 35.6° C.
- Cabeza y cuello: pupilas isocóricas y reactivas, movimientos oculares extrínsecos conservados. Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Boca: piezas dentarias en mal estado, lengua central y móvil, mucosas húmedas. Presenta cianosis nasal, malar y auricular bilateral. Cuello: cilíndrico, simétrico, no se palpan adenopatías ni tiroides.
- Aparato respiratorio: respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclusamiento. Murmullo vesicular conservado.
- Aparato cardiovascular: ruidos normofonéticos, sin soplos R3, R4.
- Abdomen: plano, cicatriz de Mac-Burney, sin circulación colateral. Timpanismo conservado, espacio de Traube libre. Hígado a 3 cm por debajo del reborde costal derecho, borde superior en 6to espacio intercostal derecho. No se palpa bazo. Ruidos hidroaéreos conservados. No se auscultan soplos. Puño percusión negativa bilateral.
- Neurológico: funciones superiores, pares craneales, motilidad activa y sensibilidad conservadas. Sin signos meníngeos. Respuesta plantar flexora bilateral. Sin asterixis ni signo de rueda dentada. Marcha no evaluable, imposibilitada por dolor en miembro inferior derecho.
- Miembros superiores: cianosis y frialdad en manos con pulsos, tono, trofismo, fuerza y sensibilidad conservados.
- Miembros inferiores: cianosis bilateral, a predominio en pie derecho, relleno ungueal prolongado, hiperestesia plantar derecha. Pulsos femorales conservados, poplíteos, tibiales y pedios ausentes a nivel bilateral. Tono y trofismo conservado. Edema infrapatelar, con signo de godet ++, simétrico. (Imágenes 1 y 2)
- Genital: pene sin lesiones, testículos en bolsa, presenta lesión cutánea hipopigmentada en escroto.

Exámenes complementarios:**Laboratorio:**

	Ingreso	Día 1	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Hemoglobina (g/dL)	14,4	14,4	13,1	13,1	12,5		12,5
Hematocrito (%)	35,5	40,4	37,4	36,6	34,7		36
Glóbulos Blancos/mm3	6.500	7.200	8.610	9.210	13.430		13.050
Plaquetas/mm3	425.000		391.000	363.000	403.000		455.000
Glicemia (mg/dL)	75	55	62	58	88*174	152	65
Urea (mg/dL)	51	38	18	16	18		22
Creatinina (mg/dL)	1,02	0,69	0,52	0,43	0,45		0,43
Natremia (mEq/L)	126	129	119	120	125	127	130
Kaliemia (mEq/L)	4,9	4,9	3,89	125	3,75	4	4,28
Bilirrubina total (mg/dL)	0,17						
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0,05						
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0,12						
ASAT (UI/L)	54						
ALAT (UI/L)	34						
FA (UI/L)	714						
GGT (UI/L)	90						
Colinesterasa (UI/L)	3.005						
Albumina (g/dL)			1,6				
TP (segundos)	14,7						
KPTT (segundos)	29	43	35-38	36	32*38	44	46
Tasa de protrombina (%)	81						
Sodio urinario			94				
Potasio urinario			52				

Orina Completa: amarillo límpida, densidad: 1020, pH: 6.5. Sin glucosuria, proteinuria ni hemoglobinuria. Sedimento con leucocitos y células epiteliales escasas, hematíes y cilindros hialinos aislados.

Radiografía de tórax de frente (Imagen 3): sin alteraciones del marco óseo, hemidiafragma derecho ascendido impresiona ascendido. Índice cardiotorácico conservado, senos cardiofrénicos y costofrénicos libres. Hilio derecho prominente. No se observan lesiones pleuro-parenquimatosas.

ECG: Ritmo regular, sinusal. Frecuencia cardíaca de 75. Onda P 0,08 seg, PR: 0,12 seg, QRS: 0,08 seg, T: oponentes, asimétricas en V2 y V3. QT: 0,20 seg, AQRS: +10°. Complejos pequeños en derivaciones bipolares.

Citofisicoquímico de líquido ascítico: Blanco turbio. Glucosa: 1,06 g/L, proteínas: 7 g/L, colesterol total: 19mg/dL, Colinesterasa: 226 UI/L, amilasa: 10 UI/L, LDH: 129 UI/L. Reacción de Rivalta negativa. Recuento de elementos: 250 cel/mm3, a predominio mononuclear.

Serologías virales:

- VHC, VHB: negativas.
- Antígeno pp65: negativo.

Laboratorio Inmunológico:

- FAN: no reactivo.
- FR: no reactivo.
- VDRL: negativa.
- Crioglobulinas: negativas.
- Crioaglutininas: negativas.
- Acs. Anticardiolipinas (IgM e IgG): negativos.

Ecografía doppler de miembros inferiores (día 2): ausencia de flujo a nivel de arteria peronea y tibial posterior derecha, con engrosamiento parietal de todos los vasos evaluados, sin trombos en su interior.

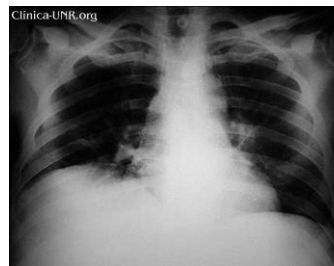
Hemocultivos: negativos hasta el día de la fecha.

Evolución:

- Mejora la acrocianosis, persistiendo la sintomatología nivel de pie derecho, con frialdad, cianosis y dolor. Agrega aumento del diámetro en ese miembro, con una diferencia con respecto a contralateral de 15 cm a nivel de raíz de muslo, y 12 cm infrapatelar. Rodeando la zona de cianosis, se observa zona eritematosa en tobillo y pierna derecha.
- Se toman hemocultivos, y comienza tratamiento con cefalotina, nifedipina y cilostazol vía oral.
- Debido a la posibilidad de cuadro de vasculitis, se realizan pulsos de metilprednisolona. Se toma biopsia arterial.
- El paciente se mantiene normotenso, con registros febriles diarios, desde el tercer día de internación.

Pendiente:

- Informe definitivo de hemocultivos.
- Determinación de ADA en líquido ascítico.
- Cultivo para gérmenes comunes, BAAR, y micológico de líquido ascítico.
- PCR para VHC.
- TAC abdomen y pelvis con contraste endovenoso.
- Informe de biopsia arterial.

Imágenes

Radiografía de tórax de frente: sin alteraciones del marco óseo, hemidiafragma derecho ascendido impresiona ascendido. Índice cardiotorácico conservado, senos cardiofrénicos y costofrénicos libres. Hilio derecho prominente. No se observan lesiones pleuro-parenquimatosas.



Extremidades inferiores: se observa a nivel de pie derecho zona de coloración violácea que compromete principalmente planta y dedos. Rodeando la zona antes descrita, se eritema en dorso de pie, tobillo y cara anterior de pierna.



Extremidades inferiores: se observa a nivel de pie derecho zona de coloración violácea que compromete principalmente planta y dedos. Rodeando la zona antes descripta, se eritema en dorso de pie, tobillo y cara anterior de pierna.

Discusión del caso clínico

Voy a discutir el caso de un paciente varón de 50 años, etilista, adicto a drogas inhalatorias (cocaína-marihuana), con infección por HIV diagnosticada hace 3 años (último recuento de CD4: 104 células/mm³ y tratamiento discontinuo con efavirenz, ritonavir y zidovudina) con antecedente de criptococosis meníngea, y cuadro de masas retroperitoneales granulomatosas y síndrome ascítico edematoso no filiado, que ingresa por dolor súbito en pie derecho asociado a palidez con posterior aparición cianosis local y periférica. Al examen físico el tercio distal de miembro inferior derecho se presenta frío, cianótico y doloroso. Se realizó un eco-doppler vascular de miembros inferiores que informó ausencia de flujo en arterias peronea y tibial posterior con engrosamiento de pared. Durante la internación presentó una placa eritematosa en el miembro comprometido acompañada de síndrome febril.

Por lo tanto en el contexto de un paciente HIV con las comorbilidades antes descriptas voy a tomar como datos guías para mi discusión la lesión isquémica aguda y la cianosis periférica.

El **síndrome isquémico agudo** se caracteriza por la disminución repentina de la perfusión de la extremidad, que provoca amenaza potencial para la viabilidad del miembro dentro de las 2 semanas de ocurrido el evento. Las causas pueden ser embólicas o trombóticas. Las causas son embólicas pueden ser de origen cardíaco (fibrilación auricular (FA), infarto agudo de miocardio (IAM), endocarditis, enfermedad valvular, mixoma auricular, válvula protésica, etc.) o de origen arterial (aneurisma, placa aterosclerótica complicada). Las trombóticas a su vez, pueden estar relacionadas con injertos vasculares, placas ateroscleróticas (ATS), trombosis de aneurisma, síndrome de atrapamiento, estados de hipercoagulabilidad y trauma penetrante, accidental o iatrogénico. Se manifiesta con dolor de comienzo brusco ausencia de pulso, palidez seguida de cianosis, parestias y parálisis dependiendo del grado de compromiso isquémico del miembro. El síndrome isquémico agudo por embolia arterial se origina en el 80% en el corazón, se localiza frecuentemente en miembros inferiores, el 75% de estos pacientes

presenta como enfermedad subyacente IAM o FA. El 20% proviene de aneurismas o placas ATS y en el producido es común que se produzca en arterias previamente enfermas, se describen 2 mecanismos: estrechamiento progresivo por ATS provocando lentitud del flujo, estasis con posterior formación trombo y hemorragia intraplaca asociada o no a estado de hipercoagulabilidad.

El síndrome isquémico agudo puede estar asociado o no a vasculopatía las que se diferencian en funcionales y orgánicas. Las funcionales se caracterizan por trastornos de la circulación arterial periférica, afectan arterias de pequeño calibre y arteriolas, y se manifiesta en manos y pies. Se denominan **acrosíndromes** y se diferencian en distróficos y distónicos según tengan o no afectación estructural, se clasifican según sea el mecanismo de producción vasoconstricción: fenómeno o enfermedad de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis, eritromelalgia, perniosis aguda o crónica, pie de trinchera, pie de inmersión, congelación, o síndromes neurovasculares. Las orgánicas son la causa más frecuente de vasculopatía y se dividen en oclusivas u obliterantes y ectasiantes las que afectan con más frecuencia a los miembros son las oclusivas u obliterantes y entre ellas se describen. ATS, displasia fibromuscular, tromboangéitis obliterante o enfermedad de Leo Buerger y las vasculitis de Takayasu y arteritis de células gigantes.

Estas son las causas más frecuentes de vasculopatía y síndrome isquémico agudo, pero debemos recordar que nuestro paciente presenta inmunosupresión causada por HIV, y ello nos lleva a considerar las **vasculopatías asociadas al HIV**. Debemos saber que tanto el virus como el tratamiento antirretroviral pueden provocar lesiones en vasos que pueden favorecer la ATS. Además, numerosas patologías asociadas al HIV también pueden provocar enfermedades de los vasos. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral (TAR) se prolongo la sobrevivida de los pacientes con HIV/SIDA, lo cual ha permitido estudiar las alteraciones metabólicas que se producen en ellos, ya sea por la propia infección o por las ocasionadas por el TAR. Entre ellas se describen, las dislipemias, la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la lipodistrofia entre otras. No se conocen muy bien los mecanismos que producen estas alteraciones, pero se ha propuesto que puede existir daño a nivel del endotelio producido por el mismo virus (acción directa sobre las células o bien produciendo un estado pro-inflamatorio con liberación de IL-6) o secundario al uso de la terapia antirretroviral. Se ha comprobado que con el uso de indinavir, abacavir, didanosina se produce daño endotelial, el cual se pone de manifiesto con el aumento de los marcadores de disfunción endotelial como son la P-selectina y t-PA (activador del plasminógeno tisular). Además existe un estado de hipercoagulabilidad (ya conocido en los pacientes con esta enfermedad) por lo que primero existiría daño endotelial, seguido por la formación de aterosclerosis

precoz y acelerada, sobre lo cual es posible precipitación de una enfermedad arterial oclusiva como puede ocurrir con el paciente en discusión.

Por otro lado tenemos las **vasculitis asociadas al HIV**, entre ellas se describen las infecciosas causadas por el *Citomegalovirus*, *VVZ*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis* (TBC). La infección directa por el HIV también puede producir cierto grado de inflamación vascular, generalmente afectando a todos los vasos (ya sean de pequeño, mediano o gran calibre, arterias o venas) y a cualquier órgano. Entre las vasculitis sistémicas necrotizantes se describen una variedad PAN-like (no asociada a la infección por HVB) y otras necrotizantes no específicas, que afectan a músculo, nervios, piel y tracto gastrointestinal. Las formas de presentación son como mononeuritis múltiple o isquemia digital o de distintos territorios involucrados. También se describen las vasculitis por lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas, que se producen por una desregulación en la proliferación de linfocitos T, correspondiéndose con el tiempo a entidades benignas o malignas. Existen también, aunque entidades más raras, la angéftis linfocítica benigna, la granulomatosis linfomatoide y el linfoma angiocéntrico. Considerando entidades que puedan explicar el cuadro de nuestro paciente, hay que considerar también la vasculopatía de los grandes vasos, estas son poco frecuentes, se producen por vasculitis de los vasa vasorum, manifestándose por oclusión de la arteria y/o formación de aneurisma. De las vasculitis anteriormente descritas puedo inferir que la vasculitis infecciosa producto de infección por bacilo de Koch y la vasculitis de grandes vasos son las entidades más probables que explicarían el cuadro de nuestro paciente. La **vasculitis por TBC** la considero probable por presentar en biopsias previas la presencia de granulomas y por la alta sospecha de que su ascitis sea producto de una infección hepática y/o peritoneal por este microorganismo que aún no se ha podido confirmar. La **vasculitis de grandes vasos** la considero probable por la topografía de la lesión y la forma de manifestación (aún queda por ver el resultado de la biopsia arterial, la cual confirmará o descartará el diagnóstico).

Refiriéndome a la **cianosis periférica** que presentaba el paciente en discusión al momento del ingreso es sabido que se produce por la desaturación de la hemoglobina. Existen dos mecanismos responsables, el descenso en la saturación venosa pulmonar (cianosis central) y el descenso del flujo en los capilares de los tejidos periféricos (cianosis periférica o acra). La primera se produce por patología cardiopulmonar o por trastornos de la hemoglobina (en nuestro paciente este diagnóstico lo encuentro alejado ya que la forma de presentación no corresponde a esta entidad). Dentro de las causas de cianosis periférica se deben considerar: disminución del gasto cardíaco, exposición al frío, redistribución del flujo sanguíneo en las extremidades, obstrucción arterial, obstrucción venosa

o por paraproteínas. Para el estudio de la cianosis también es importante tener en cuenta el gasto cardíaco (que en nuestro paciente es normal) y la forma de presentación de la cianosis (que en este caso es intermitente pero con pulsos periféricos disminuidos), lo cual nos lleva a considerar entre patologías que la podrían explicar el cuadro a la obstrucción arterial por vasoconstricción (vasculopatía funcional, como el fenómeno de Raynaud o la acrocianosis) y la enfermedad vascular periférica.

El **fenómeno de Raynaud** es una respuesta vascular exagerada, intermitente, que frecuentemente afecta las manos, aunque también puede afectar pies, nariz y orejas. Los episodios son trifásicos la primera fase es de palidez, producto de una vasoconstricción arteriolar, la segunda fase es de cianosis, debido al estancamiento capilar, y la última fase es de rubor, como consecuencia de la revascularización capilar. Puede ser un trastorno primario (fenómeno de Raynaud o enfermedad) o secundario (síndrome de Raynaud) asociado a enfermedad sistémica entre las cuales se describen la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la dermatomiositis/polimiositis, el uso de derivados ergotamínicos (metisergida), bloqueantes beta adrenérgicos, la bleomicina, la vinblastina, y el cisplatino. También puede asociarse a discrasias sanguíneas como la crioglobulinemia, criofibrinogenemia y crioaglutininemia.

La otra entidad nombrada es la **acrocianosis**, que se produce por vasoconstricción arterial con vasodilatación secundaria de capilares y vénulas produciendo cianosis persistente de manos y pies. Es asintomática, conserva los pulsos periféricos, no hay evidencia de para-proteinemia y no existen trastornos tróficos.

Como diagnósticos más probables de la cianosis en este paciente considero a la enfermedad de Raynaud y a la vasculopatía periférica, se pueden descartar la acrocianosis por ser persistente y asintomática, y el síndrome de Raynaud, porque no hay evidencias clínicas ni de laboratorio de otra enfermedad subyacente por el momento.

Por lo tanto tenemos una enfermedad aguda (lesión isquémica) que está poniendo en riesgo la vida de nuestro paciente, sin una explicación clara de los fenómenos fisiopatogénicos subyacentes. Se realizaron ecografías doppler, pero no una arteriografía, método que constituye el gold standard en el estudio de la patología vascular oclusiva. No obstante, se tomaron las medidas de tratamiento adecuadas cubriendo las posibles causas, sea cual sea. Como primera medida se comenzó tratamiento anticoagulante con heparina sódica. Este tratamiento impide la propagación del coágulo y la formación de trombosis distal al mismo. Tras el inicio de esta terapéutica inicial, el tratamiento definitivo depende de la viabilidad del miembro: si tenemos amenaza de miembro, la revascularización de emergencia es el tratamiento adecuado (embolectomía). Los cambios irreversibles aparecen a

las 4-6 horas en casos de isquemia profunda, pudiéndose realizar en esta caso fasciotomía. Si estamos en presencia de un miembro viable, la trombolisis intraarterial es la alternativa a la cirugía, sin embargo algunos de estos pacientes requieren posteriormente revascularización. Si estamos en presencia de un miembro no viable el tratamiento en este caso, lamentablemente es la amputación. Además de realizar la terapia anticoagulante por sospecha de lesión isquémica aguda se realizó pulso de corticoide (metilprednisolona a altas dosis), ya que no se pudo descartar la presencia de vasculitis siendo este un diagnóstico probable, sugerido por la ecografía arterial que informó engrosamiento parietal difuso bilateral. Resumiendo el caso, estamos frente a una nueva patología o este cuadro es una manifestación secundaria a una patología de base no tratada, subtratada o recidivante? Es difícil poder precisarlo con los datos disponibles. Como decía antes, quizás no sea tan importante ahora que ya han sido instalados los tratamientos. Considero que el manejo del paciente fue la adecuada, ya que se trató desde un comienzo la enfermedad que ponía en riesgo la vida.

Como conductas a seguir propongo:

- Continuar con el tratamiento actual (anticoagulación) evaluando diariamente la viabilidad del miembro;
- Tratar cualquier complicación que apareciera durante la internación (fundamentalmente infecciosa: gangrena);
- Solicitar arteriografía siendo esta la prueba diagnóstica por excelencia. En los casos de embolia puede mostrar embolias en territorios que clínicamente han podido pasar desapercibidos. Nos da una imagen del árbol arterial general y nos permite planificar la cirugía en caso de trombosis (descartaremos o confirmaremos etiología);
- Tratamiento primario para prevenir enfermedad vascular;
- En caso de amenaza de miembro realizar procedimiento quirúrgico embolectomía, endarterectomía o bypass;
- Continuar con esteroides en dosis de mantenimiento;
- Esperar el informe de la biopsia arterial (poniendo énfasis en los patólogos para la búsqueda de granulomas o BAAR), las IgM e IgG para toxoplasmosis, y PCR para VHC; y
- Una vez resuelto el cuadro de oclusión arterial aguda, investigar minuciosamente la patología hepática del paciente: cultivo para BAAR y micológico del líquido ascítico, determinación del ADA en el líquido ascítico y eventualmente punción biopsia hepática.

Bibliografía:

1. Terada L, Gu Y, Flores S. AIDS Vasculopathy Am J Med Sci 2000;320(6):379-387.

2. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. J Clin Pathol 2001;54:275-278.
3. Guillevin L. Vasculitides in the context of HIV infection. AIDS 2008; 22(3):S27-S33.
4. Cairns G. Abacavir may increase blood coagulation risk. In <http://www.aidsmap.com/page/1433503>.
5. Carr, Andrew; Samaras, Katherine; Burton, Samantha; Law, Matthew; Freund, Judith; Chisholm, Donald J.; Cooper, David A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; Vol12 (7):F51-F58.
6. Crum-Cianflone N, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-Infected Patients during the HAART Era. AIDS Patient Care STDS. 2008 October; 22(10): 771-778.
7. Sudano I, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. AHJ 2006;151(6):1147-1155
8. Mohler E. Clinical features, diagnosis, and natural history of lower extremity peripheral arterial disease. In Rose, Uptodate 18.1.
9. Currier J, Wadhwa S. Epidemiology and pathogenesis of dyslipidemia and cardiovascular disease in HIV-infected patients. In Uptodate 18.1.
10. Parodi R, Galant Prunell F. El fenómeno de Raynaud. An Fund Villavicencio 2007;N° XV:190-194.