



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

Seminaro Central - Caso n° 231

18 de noviembre de 2010

Varón de 64 años con pérdida de peso, tos con expectoración hemoptoica, disnea, fiebre y cianosis distal

Presenta: Dr. Francisco Consiglio

Discute: Dra. Andrea Sánchez

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

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

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 6 meses previos con pérdida de peso (10 kg), acompañada de astenia y decaimiento, que no impide la realización de sus tareas cotidianas.

Hace 2 meses agrega empeoramiento de su tos y expectoración habituales, acompañada de disnea clase funcional II-III, y en ocasiones, de esputo hemoptoico. Durante ese lapso de tiempo realizó tratamiento antibiótico de posible infección respiratoria con levofloxacina y amoxicilina-ácido clavulánico, de manera irregular y sin presentar mejoría.

Hace 4 días refiere fiebre y progresión de la disnea, que se torna de reposo. También agrega episodios dolorosos de coloración azulada en región distal de las extremidades.

Por este cuadro fue internado en su localidad, comenzando tratamiento con ampicilina-sulbactam EV. Se deriva a nuestro hospital para estudio y tratamiento.

Antecedentes personales:

- Neumonía adquirida en la comunidad internado en UTI sin requerir ARM (3 meses).
- Etilista: 160 g/día por 30 años.
- Tabaquista: 40 cigarrillos/día por 50 años.

Examen físico:

Paciente adelgazado, severamente enfermo.

Signos vitales: PA: 110/70 mmHg, FC: 88 lpm, FR: 20 cpm, T: 37° C.

Cabeza y cuello: pupilas isocóricas reactivas, movimientos oculares extrínsecos conservados. Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Pabellón auricular cianótico. Cuello cilíndrico y simétrico. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso inspiratorio completo. No se palpan adenopatías ni tiroides.

Aparato respiratorio: respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular disminuido bilateral a predominio izquierdo con rales crepitantes.

Aparato cardiovascular: ruidos normofonéticos sin R3 ni R4. Soplo sistólico de intensidad 2/6 en foco tricuspídeo.

Abdomen: plano sin cicatrices ni circulación colateral. Se palpa hígado a 3 cm del reborde costal derecho. Espacio de Traube libre, timpanismo conservado. 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. Marcha y equilibrio acorde a enfermedad actual.

Miembro: tono, fuerza, trofismo y pulsos conservados. Cianosis marcada en ambas manos y pies. (Imágenes 1 y 2).

Genital: pene sin lesiones ni secreción uretral. Testículos en bolsa, escroto sin lesiones.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 2
Hemoglobina (g/dL)	10,7	8,9	8
Hematocrito (%)	31,4	26,9	25
Leucocitos (cel/mm ³)	15.610	13.100	10.000
Plaquetas (cel/mm ³)	47.000	44.000	50.000
Glicemia (mg/dL)	209	125	102
Urea (mg/dL)	172	211	202
Creatinina (mg/dL)	3,95	3,81	3,31
Natremia (mEq/L)	130	133	132
Kalemia (mEq/L)	3,03	3,15	3,51
Bilirrubina total (mg/dL)	0,72		
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0,37		
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0,35		
ASAT (UI/L)	31		
ALAT (UI/L)	11		
GGT (UI/L)	22		
LDH (UI/L)	559		
VES (mm/1° hora)	43		
Albúmina (g/dL)	3,1		
Calcemia (mg/dL)	9		
Fosfatemia (mg/dL)	5,6		
TP (seg)	14		
KPTT (seg)	25		
Sodio urinario mEq/L		24	
Potasio urinario mEq/L		47,55	

Estado ácido-base:

FiO ₂	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	EB	Bic real (mEq/L)	Sat. Hb (%)
21 %	7,43	25	75	-1	22	95
O ₂ 2 L/min	7,47	26	166	-3	21	99

Orina completa: aspecto pardo, turbio, densidad: 1009. pH: 5, proteínas: 0,83 g/L, hematíes campos cubiertos, leucocitos regular cantidad, células escasas, 1 cilindro granuloso por campo.

ECG: ritmo sinusal, con extrasístoles ventriculares aisladas. Frecuencia cardíaca: 120 lpm. Onda P: 0,08 seg, 2 mV, PR: 0,12 seg, QRS: 0,08 seg, T: asimétricas. QT: 0,32 seg, AQRS: +45°.

Radiografía de tórax de frente: índice cardiotorácico conservado, sin alteraciones en marco óseo. Fondo de saco costofrénico izquierdo borrado. Fractura costal izquierda, en cuarto arco. Resto no se observan alteraciones (Imagen 3).

Ecocardiograma: diámetro de ventrículo izquierdo normal. Espesor parietal normal. Motilidad y engrosamiento sistólicos normales. FSVI: normal. Diámetro de aurícula y ventrículo izquierdos normales. Leve fibrosis valvular aórtica. Dilatación moderada de cavidades derechas. Insuficiencia tricuspídea leve a moderada. PSAP: 40 mmHg. Pericardio sin alteraciones.

Evolución: se interpreta el cuadro como posible vasculitis asociada a infección respiratoria, por lo que se cambia esquema antibiótico a cefepime EV, se toman cultivos (hemocultivos y urocultivo) y se comienza tratamiento con pulsos de metilprednisolona.

Estudios pendientes:

- Laboratorio inmunológico (incluyendo crioglobulinas y crioaglutininas).
- Examen directo y cultivos de esputo para gérmenes comunes y BAAR.
- Hemocultivos y urocultivo.

Imágenes

Examen físico de miembros inferiores: cianosis que afecta dedos y región anterior de pies.



Examen físico de miembros superiores: cianosis de pulpejos de dedos de ambas manos.



Examen físico de miembros superiores: cianosis de pulpejos de dedos de ambas manos.



Radiografía de tórax de frente: fractura de 4ª costilla izquierda. Índice cardiotorácico conservado. Hilio derecho prominente. Fondo de saco costofrénico izquierdo borrado.

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de un paciente varón de 64 años, que consulta por un cuadro de pérdida de peso, tos con expectoración hemoptoica, disnea, fiebre y lesiones cianóticas que evolucionan a necrosis en partes acras. Como antecedentes patológicos presenta tabaquismo intenso, etilismo y una neumonía aguda de la comunidad con requerimiento de internación en Unidad de Cuidados Intensivos tres meses previos al ingreso. En el laboratorio destacan la presencia de anemia, leucocitosis, plaquetopenia, insuficiencia renal y velocidad de eritrosedimentación elevada. La radiografía de tórax es patológica, y el ecocardiograma transtorácico informa insuficiencia tricuspídea. Voy a tomar como dato guía de mi discusión las lesiones eritematosas, cianóticas y necróticas en manos y pies, teniendo en cuenta que las mismas se presentan en el contexto de un paciente tabaquista, con mal estado general, con síntomas respiratorios, fiebre, insuficiencia renal y alteraciones al laboratorio

hematológico. Si bien ante este cuadro, el primer diagnóstico en el que pienso es vasculitis, considero necesario descartar otras enfermedades que pueden simularlas: embolias (embolia grasa, endocarditis infecciosa, mixoma auricular), estenosis o espasmo vascular (aterosclerosis o tromboangeítis obliterante, displasia fibromuscular, drogas) y trombosis vascular (coagulación vascular diseminada, púrpura trombótica, necrosis por dicumarínicos, síndrome antifosfolípidos).¹

La **embolia ateromatosa** es una entidad subdiagnosticada, que presenta gran morbimortalidad. Se presenta generalmente en individuos con aterosclerosis avanzada. Puede presentarse en forma espontánea o, lo que es más frecuente, en forma posterior a procedimientos, como por ejemplo cirugía abdominal, arteriografía o cateterismo cardíaco. Clínicamente se presenta con fiebre, pérdida de peso, anorexia, fatiga, mialgias, náuseas, vómitos. A nivel cutáneo presentan livedo reticularis y cianosis digital. Cuando la afectación es multisistémica simula una vasculitis necrosante. Al laboratorio presenta eosinofilia (80% de los casos), VES y PCR elevadas y complemento disminuido.^{1,2} Ahora bien, ¿puedo plantear el diagnóstico de embolia ateromatosa en este paciente? No presenta historia de aterosclerosis ni de factores desencadenantes. En la embolia ateromatosa generalmente el compromiso es localizado, excepto infrecuentes casos de afectación multisistémica, como sería este caso. En el laboratorio no presenta eosinofilia, posee VES elevada y los valores de complemento aún se encuentran pendientes. Por lo tanto considero este diagnóstico poco probable.

La **endocarditis infecciosa** es una infección que se produce como consecuencia de la proliferación de microorganismos en el endotelio cardíaco, cuya lesión característica es la vegetación valvular. Las manifestaciones cutáneas son consecuencia de la embolización de fragmentos de vegetación o del depósito de inmunocomplejos circulantes. Las embolias pueden presentarse en cualquier momento de la infección, ya sea como primer síntoma o aún después del tratamiento antibiótico. Los lugares más frecuentes de afectación son las extremidades, esplénicas, cerebrales y mesentéricas.^{1,3}

Hay situaciones clínicas frecuentes que sugieren el diagnóstico de endocarditis infecciosa:

- ❖ síndrome febril de causa incierta, especialmente en paciente con soplo cardíaco
- ❖ fiebre inexplicable en portador de una prótesis valvular cardíaca
- ❖ anemia, anorexia, astenia y fiebre en paciente mayor de 50 años, especialmente si presenta soplo
- ❖ embolia sistémica y fiebre
- ❖ síndrome febril y petequias

Para unificar criterios diagnósticos es útil la utilización de los criterios de Duke, que consisten en criterios mayores (microbiológicos y evidencias de compromiso endocárdico) y cinco criterios menores. Puede realizarse diagnóstico definitivo con la presencia de dos criterios mayores, uno mayor y tres menores o de los cinco criterios menores.⁴ Este diagnóstico es poco probable en este caso, ya que no reúne los criterios necesarios, evolucionó afebril con el tratamiento antibiótico instaurado para el foco respiratorio, el soplo es tricuspídeo (que es una ubicación infrecuente para endocarditis infecciosa) y no presentó modificaciones durante la internación.

El **mixoma auricular** es un simulador importante de vasculitis. Presenta como manifestaciones clínicas fiebre, pérdida de peso, fenómeno de Raynaud y manifestaciones embolicas. En el laboratorio suele destacarse la presencia de anemia y velocidad de eritrosedimentación elevada.^{1,5} Este paciente presenta un ecocardiograma transtorácico sin evidencia de tumor, en consecuencia lo considero un diagnóstico poco probable.

Algunas enfermedades que producen estenosis o espasmo vascular deben también ser consideradas, como la **tromboangeítis obliterante** (de Leo Buerger). Presenta una asociación importante con el consumo de cigarrillos (dato presente en este caso), pero tiene una evolución lenta, con obstrucción progresiva de la luz vascular, y se manifiesta clínicamente por claudicación intermitente y úlceras isquémicas (este cuadro es de presentación aguda).^{1,6} La exposición a drogas como **anfetaminas, cocaína o derivados del ergot** pueden simular este cuadro, pero en este caso no hubo consumo de tales fármacos.¹

Una trombosis vascular, como en el caso de **coagulación intravascular diseminada (CID)** podría ser una causa posible. Es un síndrome y siempre se encuentra asociado a una enfermedad subyacente. Se caracteriza por la activación sistémica del sistema de la coagulación, que resulta en la generación y depósito de fibrina. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la trombosis microvascular en varios órganos y contribuyen al desarrollo de falla multiorgánica, al mismo tiempo, se producen hemorragias por consumo de plaquetas y factores de la coagulación. Se clasifica según el tiempo de evolución en CID aguda o descompensada (con sangrado profundo sistémico, falla hepática, plaquetopenia y prolongación de los tiempos de la coagulación) o bien en CID crónica, que se produce por la exposición continua o intermitente a pequeñas cantidades de factor tisular (los mecanismos compensadores alcanzan a reponer parcialmente lo que se consume). Esta última, puede ser asintomática, puede presentarse con trombosis o episodios de sangrado de menor cuantía. Al laboratorio se presenta con tiempo de protrombina prolongado con KPTT normal, plaquetopenia leve, fibrinógeno levemente disminuido y productos de degradación de la fibrina aumentados.^{1,7} ¿Cuál es la probabilidad de que este

paciente presenta una CID crónica? Presenta a favor la plaquetopenia (si bien normalizó los valores de plaquetas durante la internación), las manifestaciones clínicas y la sospecha de una enfermedad crónica de base. Como dato en contra el tiempo de protrombina es normal. Aún se encuentra pendiente la determinación de fibrinógeno. Por lo tanto no descarto la posibilidad de una CID crónica, si bien la considero alejada.

Otro cuadro que cursa con presencia de trombosis intravascular es el **síndrome de anticuerpos antifosfolípidos**. Puede ser primario o secundario a otra patología de naturaleza autoinmune. En el 80% de los casos, se presenta en mujeres, entre los 20 y los 40 años de edad. Aumenta la prevalencia con la edad, especialmente si coexisten enfermedades crónicas. La fisiopatología es desconocida. Se plantean diferentes hipótesis, una consiste en la activación de células endoteliales por la unión de AAS, con aumento de moléculas de adhesión. Otra hipótesis plantea el daño oxidativo del endotelio vascular. Como manifestaciones clínicas se puede presentar trombosis arteriales o venosas, abortos y livedo reticularis. Puede afectar cualquier órgano, produciendo manifestaciones neurológicas (accidentes cerebrovasculares, cefaleas), pulmonares (tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar), cardíacas (síndromes coronarios agudos, valvulopatías), renales (proteinuria inferior a 2 gr/L). Si el paciente presenta episodios de sangrado debe sospecharse la presencia de anticuerpos protrombínicos. Al laboratorio los anticuerpos más conocidos son anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpo anticoagulante lúpico; estos pacientes también presentan plaquetopenia y VDRL falsamente positiva. Para el diagnóstico el paciente debe presentar un criterio clínico y uno de laboratorio.⁸ ¿Es factible este diagnóstico en este caso? Presenta a favor las manifestaciones clínicas y la plaquetopenia (si bien mejoró los niveles de plaquetas durante la internación). En contra, la VDRL es negativa. Los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico se encuentran aún pendientes, los cuales son fundamentales para descartar este diagnóstico.

Ahora bien, ya considerados las enfermedades que pueden simular vasculitis, haré mención a estas entidades. Si bien hay numerosas clasificaciones de **vasculitis**, la que se utiliza desde 1994 es la de la conferencia del Consenso de Chapel Hill, esta las divide según el tamaño de los vasos que se ven afectados en: vasculitis de grandes vasos (Arteritis de células gigantes y Arteritis de Takayasu), vasculitis de vasos medianos (Panarteritis nudosa clásica y Enfermedad de Kawasaki) y vasculitis de pequeños vasos (Granulomatosis de Wegener, panarteritis microscópica, síndrome de Churg Strauss, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis crioglobulinémica esencial, angéitís cutánea leucocitoclástica).^{1,9} Considero que este paciente puede presentar una vasculitis de pequeños vasos. Dentro de este grupo,

resulta útil la clasificación que las divide en vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (síndrome de Churg Strauss, secundaria a infecciones o drogas, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica) o aquellas producidas por inmunocomplejos (púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia, síndrome de Goodpasture, paraneoplásicas o secundaria a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc). Este paciente presenta anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos, por lo tanto este tipo de vasculitis sería improbable o alejado. En relación a las vasculitis producidas por inmunocomplejos, dado que presenta el resto del laboratorio inmunológico negativo y es un paciente con pérdida de peso y compromiso del estado general, voy a considerar como muy probable el diagnóstico de vasculitis paraneoplásica.

Las **vasculitis paraneoplásicas** se presentan entre el 8-9% de los pacientes con cáncer. Pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, ya sea antes del diagnóstico, en forma simultánea, incluso muchas veces la aparición de una vasculitis es la que indica recidiva. En el 90% de los casos se relaciona a neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielodisplasias, mieloma múltiple). En el 10% restante se asocia a tumores sólidos (pulmón, colon, esófago, estómago, próstata, melanoma, renal, nasofaríngeo, sarcoma). Las manifestaciones clínicas son similares a las que se presentan en pacientes con vasculitis primarias. La única diferencia suele ser el marcado deterioro del estado general, producto de la neoplasia subyacente. La presentación histológica más frecuente es la leucocitoclástica, pero le siguen en frecuencia diversos tipos, como la Panarteritis nudosa (PAN), púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis necrotizante, vasculitis linfocítica, síndrome Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener. Se debe sospechar una vasculitis paraneoplásica cuando el curso clínico es recidivante y se asocia a alteraciones hematológicas. El tratamiento consiste en obtener mejoría de los síntomas y de las lesiones cutáneas con corticoides, en algunos casos con ciclofosfamida. El único tratamiento curativo es la erradicación de la neoplasia de base.^{10,11,12} El paciente presenta durante la internación un episodio de melena, con débito en borra de café por sonda nasogástrica, permanece hemodinamicamente estable y presenta al laboratorio descenso del hematocrito de trece puntos y Test de Coombs positivo. Si bien hay muchos reportes de casos en la bibliografía, al presentar el paciente esta evolución, recordé el caso de un varón de 42 años, sin antecedentes patológicos previos y laboratorio normal, que al ingreso presentó fiebre, pápulas y púrpura palpable, en zonas distales enrojecimiento y cianosis. En 5 días el cuadro evolucionó a necrosis. Unos meses después presentó manifestaciones necróticas en pies y agregó anemia hemolítica. Además, se encontró una adenopatía supraclavicular, de cuya biopsia se obtuvo el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células pequeñas y grandes hendidas.¹³

En el contexto de este paciente, concluyo que estamos en presencia de un fenómeno paraneoplásico, secundario a una neoplasia linfohematológica o a un tumor sólido. No obstante, la confirmación de tal diagnóstico no siempre se puede comprobar, ya que para tener la certeza de la etiología paraneoplásica se debería comprobar la remisión del cuadro con la curación/remisión de la neoplasia, cosa que no siempre se puede realizar.

Considero que la exacerbación de las manifestaciones respiratorias y la insuficiencia renal, si bien pueden tener relación con la enfermedad de base, aún no diagnosticada, se deben en este caso a una intercurencia infecciosa. Sugiero como conductas completar los resultados del laboratorio inmunológico y realizar biopsia de piel, tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste (cuando mejore la función renal), realizar punción biopsia de médula ósea, videoendoscopia digestiva alta y colonoscopia. También se debería evaluar la posibilidad de incorporar otra droga inmunosupresora si se confirma la etiología autoinmune paraneoplásica. Si no mejoran las lesiones, se debería realizar tratamiento del dolor y tratamiento específico una vez obtenido el diagnóstico de certeza. Si la neoplasia no es factible de tratamiento curativo, es de esperar que la vasculitis responda mal al tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

- 1) Batagliotti C, Kilstein J. Enfermedades que simulan vasculitis. Vasculitis sistémicas. Toma de decisiones. Cap 6: 75-83.
- 2) Jugla A, Moreso F, Muniesa C, et al. Cholesterol embolism: still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Nov;55(5):786-93.
- 3) Karchmer A. Endocarditis Infecciosa. Harrison. Principio de medicina interna. 16ª Edición. Cap. 109: 820-830.
- 4) Durack D, Lukes A, Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96(3):200-9.
- 5) Keeling I, Oberwalder P, Anelli-Monti M, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(6):971-7.
- 6) Olin, JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343:864.
- 7) Levi M, Toh C, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(1):24-33.
- 8) Levine J, Ware Branch D, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-763.
- 9) Jennete JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- 10) Batagliotti C, Kilstein J. Vasculitis asociadas a tumores. Vasculitis sistémicas. Toma de decisiones. Cap 18: 214-218.
- 11) Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1473-80.
- 12) Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Perez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):294-304.
- 13) Sotelo Suárez I, Lorenzo Valdés U, Pancorbo Sandoval C. Vasculitis Leucocitoclástica. Presentación de un caso. *Revista Médica de Cuba.*
http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol1%202006/tema12.htm