



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° 254

28 de julio de 2011

Mujer de 56 años con púrpura palpablePresenta: **Dra. Cecilia Campos**Discute: **Dra. Micaela Villarruel**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi****Presentación del caso clínico**

Enfermedad actual: comienza 2 meses previos al ingreso con dolor leve en cara posterior de ambas piernas, agregando lesiones eritematovioláceas sobreelavadas en miembros que abarcaban hasta raíz de ambos muslos, y que progresivamente asciende a glúteos, región lumbar y hemiabdomen inferior. Por dicho cuadro la paciente consulta a la guardia general, donde se le indica dexametasona con resolución de las lesiones.

1 mes previo presenta cuadro similar, por lo que recibe tratamiento con corticoides con buena respuesta.

7 días previos al ingreso presenta nuevamente lesiones cutáneas, por lo que se decide internación para estudio. Presenta buena evolución con desaparición de las lesiones, siendo dada de alta para control por consultorio externo.

A las 48 hs posteriores al alta, presenta malestar general y dolor leve en hemiabdomen superior. Refiere además dolor y ardor miccional, por lo que consulta y se le indica ciprofloxacina vía oral.

24 hs previas presenta lesiones eritematovioláceas de iguales características. Por dicho cuadro consulta nuevamente a nuestra institución y se decide internación.

Antecedentes personales:

- Cirugía de quiste ovárico derecho.
- Tabaquista de 20 cigarrillos/día por 36 años.
- Gestas 1, cesárea 1

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada globalmente. Impresiona moderadamente enferma.

Signos Vitales: PA: 100/60 mmHg, FC: 90 lpm, FR: 18 rpm, T: 35 °C

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas.

Pupilas isocóricas reactivas. Movimientos oculares extrínsecos completos. Puntos sinusales negativos.

Orofaringe congestiva, con lesión eritematosa sobreelevada en mucosa yugal izquierda. Se palpa adenopatías submaxilares izquierdas, dolorosas,

menores a 1 cm.

Tórax: Diámetro anteroposterior conservado, sin cicatrices. Mamas péndulas, sin nódulos ni depresiones, ni secreción por pezón. Columna sin desviaciones, indolora. Puño percusión negativo bilateral.

Ap. Cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplo, R3 ni R4.

Ap. Respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Expansión de bases y vértices conservada. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Abdomen: Plano, sin cicatrices ni circulación colateral. Blando, depresible, indoloro. No se palpa visceromegalia. RHA conservados.

Neurológico: Funciones superiores, pares craneales, motilidad activa y sensibilidad conservada. Signos meníngeos negativos. ROT simétricos, marcha y equilibrio conservados. Babinsky negativo bilateral.

Miembros: Tono, trefismo, fuerza, temperatura y pulsos conservados. No palpo edemas ni adenopatías.

Genital: Vulva e introito sin lesiones ni secreciones.

Piel y mucosas: Se observan lesiones eritematovioláceas palpables, no dolorosas ni pruriginosas, localizadas predominantemente a nivel de abdomen y ambos miembros inferiores, que no desaparecen a la vitropresión de aproximadamente 1 a 5 mm de diámetro (Imagen 1 y 2).

Laboratorio:

	Ingreso	Día 5	Día 10
Hemoglobina (g/dL)	13.5	12.5	12.3
Hematocrito (%)	40	3.2	36
Leucocitos (cel/mm ³)	12600	10750	7500
Plaquetas (cel/mm ³)	258000	218000	199000
VES (mm/1 h)	55		50
TP (seg.)	14		16.5
Tasa de protrombina	89		65
KPTT (seg.)	27		26
Glucemia (mg/dL)	102	94	134
Uremia (mg/dL)	38	28	41
Creatininemia (mg/dL)	0.48	0.45	0.46
Bilirrubinemia Total (mg/dL)	0.48	0.22	0.72
Bilirrubinemia Directa (mg/dL)	0.03	0.03	0.05
Bilirrubinemia Indirecta (mg/dL)	0.45	0.19	0.67
GOT (UI/L)	20	11	25
GPT (UI/L)	14	13	27
FAL (UI/L)	195	190	193
GGT (UI/L)	10	10	12
Colinesterasa (UI/L)		5734	5501
Amilasaemia (UI/L)	27	37	22
CPK (UI/L)			202
LDH (UI/L)		310	497
Natremia (mEq/L)	141	139	138
Potasemia (mEq/L)	4.3	4.24	3.7
PCR cuantitativa			82.1

Orina completa: pH 5.5, densidad 1030, proteínas 1.1 g/L, hemoglobina +++. Sedimento: hematíes abundantes, leucocitos escasos, cilindros hialinos 1 /2-3 campos.

Sedimento especializado por nefrología: Leucocitos abundantes, piocitos regular cantidad, glóbulos rojos dismórficos 1-2 por campo.

Urocultivo: Negativo.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 93 lpm, AQRS +15°, onda P 0,11 seg, intervalo PR 0,08 seg, QRS 0,11 seg, segmento ST isonivelado.

Radiografía de tórax frente: Índice cardiotorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres (Imagen 3).

Serologías para VHC, VHB y VIH: negativas.

Laboratorio inmunológico:

- Complemento: CH50 10 (VN: 25-50), C3 51 (VN: 103-145), C4 11 (VN: 20-50)
- FAN (+) 1:320, patrón homogéneo moteado.
- Ac. Anti DNA no reactivo
- FR (+) 1:20
- Ac. Anticardiolipinas IgM (-), IgG (+)
- Crioglobulinas: negativo.

Evolución:

Se indica reposo y sobre elevación de los miembros.

Refiere mejoría de sintomatología abdominal. Permanece normotensa, afebril y asintomática.

Pendientes:

- Laboratorio inmunológico: ANCA
- Biopsia cutánea
- Orina de 24 hs

Imágenes del caso clínico

Piel y mucosas: lesiones eritematovioláceas palpables, en cara anterior de ambas piernas, que no desaparecen a la vitropresión de aproximadamente 1 a 5 mm de diámetro.



Piel y mucosas: lesiones eritematovioláceas palpables, en cara anterior de ambas piernas, que no desaparecen a la vitropresión de aproximadamente 1 a 5 mm de diámetro.



Radiografía de tórax frente: Índice cardiotorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres.

Discusión del caso clínico

Como dato guía de mi discusión voy a tomar a la púrpura palpable, teniendo en cuenta además la

asociación con alteraciones en el sedimento urinario y los hallazgos en el laboratorio inmunológico. La púrpura puede deberse a alteraciones de la integridad vascular o bien a alteraciones en la hemostasia. Dado que la paciente presentaba tiempos de coagulación y plaquetas dentro de los rangos normales, asociados a lesiones de tipo palpables, me voy a referir a las alteraciones de la integridad vascular como responsables de la púrpura. Las mismas pueden deberse a traumatismos, infección (meningococo, estreptococo, virus), vasculitis o a enfermedades del tejido conectivo. Nuestra paciente no tenía evidencia de infección ni antecedentes de traumatismos, por lo que considero a las vasculitis y a las enfermedades del tejido conectivo como causas probables de estas lesiones.

Se conoce como vasculitis a la inflamación de las paredes de los vasos. Pueden ser primarias, o bien secundarias a enfermedades inflamatorias (AR, LES, Sme. de Sjögren, sarcoidosis), infecciosas (hepatitis C, hepatitis B, HIV, micobacterias, sífilis), neoplásicas y drogas. Pueden ser ANCA positivas o negativas, y según el tamaño de los vasos se clasifican como de grandes, medianos o de pequeños vasos. Teniendo en cuenta la presentación en nuestra paciente considero que nos encontramos frente a una vasculitis de pequeños vasos (1). Dentro de las vasculitis de pequeños vasos se reconocen principalmente 5 entidades: vasculitis leucocitoclástica, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia, vasculitis asociadas a ANCA y las secundarias a enfermedades del tejido conectivo (2).

La **vasculitis leucocitoclástica** es una vasculitis de pequeños vasos que puede limitarse a la piel. La recurrencia se describe en aproximadamente el 10% de los casos. Puede ser idiopática, o secundaria a infecciones (HIV, VHC, VHB, endocarditis) o a consumo de fármacos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, fenitoína, alopurinol, quinolonas, etc.). Entre los criterios de clasificación se encuentran: la edad mayor a 16 años, el uso de fármacos relacionados temporalmente con los síntomas, la presencia de púrpura palpable, erupción maculopapular y los hallazgos en la biopsia de piel. La presencia de 3 o más de estos criterios presentan una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84%.

Clínicamente cursan con lesiones en piel (púrpura palpable), fiebre, artralgias, linfadenopatías y manifestaciones renales. Estas últimas generalmente leves, en forma de hematuria o proteinuria. Dicho cuadro suele aparecer entre los 7-21 días postexposición.

En el laboratorio el complemento generalmente se encuentra disminuido y la velocidad de eritrosedimentación aparece elevada.

En el tratamiento están indicados la suspensión del fármaco implicado o el tratamiento de la infección subyacente, reposo, colchicina y antihistamínicos. En casos de mayor compromiso pueden indicarse

corticoides sistémicos y en algunos casos rituximab. Nuestra paciente presenta datos a favor de este diagnóstico como lesiones cutáneas compatibles, la edad, la probable relación con los fármacos, el complemento disminuido, una VES elevada y la mejoría clínica con el reposo. Sin embargo, en contra del mismo presenta serologías negativas, el hallazgo del factor antinuclear y el ANCA positivos.

La **púrpura de Schönlein-Henoch** es la forma más común de vasculitis sistémica en niños. Generalmente se presenta entre los 3 a 15 años de edad, si bien hasta un 10% de los casos ocurren en adultos. Representa alrededor del 10% de las vasculitis cutáneas y se caracteriza por el depósito de IgA. Se acompaña de recurrencia en el tercio de los casos, generalmente dentro de los cuatro meses. Muchas veces se encuentra precedida de una infección a nivel del tracto respiratorio.

Clínicamente cursa con púrpura palpable en el 90% de los casos (principalmente a nivel de los miembros inferiores, nalgas, cara, tronco), artritis-artralgias, dolor abdominal y compromiso renal (hematuria, proteinuria). Los criterios de clasificación propuestos para diagnosticar esta entidad son: la presencia de púrpura palpable, edad menor o igual a 20 años, dolor abdominal agudo, y hallazgos compatibles en la biopsia. La presencia de 2 o más de estos criterios tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 90%. En los pacientes adultos se ha visto mayor riesgo de insuficiencia renal, con un 90% de recuperación completa en un seguimiento a 18 meses. En un estudio realizado con 250 pacientes con diagnóstico de esta entidad con una edad media de 50 años, el 96% presentaron púrpura palpable en el inicio, mientras que el 61% presentó artritis y el 48% síntomas gastrointestinales. La tercera parte de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal dentro de los 4 meses de presentación, de los cuales un 32% presentó insuficiencia renal crónica (3).

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta la clínica y se confirma con biopsia que demuestre depósito de Ig A. La misma puede ser cutánea o renal, esta última indicada ante la presencia de proteinuria marcada o compromiso de la función renal durante el episodio agudo.

Generalmente se acompañan de complemento normal, pero hay casos descritos de púrpura de Schönlein-Henoch con complemento disminuido, generalmente transitorio y sin relación con la severidad del cuadro ni con el compromiso renal (4).

El tratamiento se basa en la hidratación, el reposo, el tratamiento del dolor, y el uso de glucocorticoides. En el caso de compromiso renal estaría indicado el uso de corticoides, ciclofosfamida y azatioprina.

En el caso de nuestra paciente tenemos a favor de este diagnóstico la presencia de lesiones cutáneas con una distribución típica y el dolor abdominal. Sin embargo, el complemento consumido y la edad de presentación del cuadro estarían en contra del mismo.

La **crioglobulinemia** es una enfermedad sistémica causada por el depósito de crioglobulinas en vénulas, capilares y arteriolas. La edad de presentación es alrededor de los 50 años. Se destacan 3 tipos de cuadros según la inmunoglobulina del crioprecipitado: crioglobulinemia tipo I, II y III.

La crioglobulinemia tipo II o mixta esencial cursa con síntomas sistémicos, púrpura palpable, artralgias y nefritis como podría ser el caso de nuestra paciente. Se relaciona a infecciones por virus hepatitis B, hepatitis C, VEB y VIH.

En el laboratorio es frecuente hallar complemento bajo junto con elevación de los reactantes de fase aguda. El diagnóstico se establece con la presencia de púrpura, complemento bajo y la presencia de crioglobulinas. En el tratamiento, dependiendo de la severidad, se utilizan corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis. En caso de poseer serología positiva para virus hepatitis C se indica interferón pegilado y ribavirina.

Nuestra paciente presentó púrpura palpable acompañada de un complemento bajo, pero las crioglobulinas resultaron negativas (6).

Las **vasculitis asociadas a ANCA**, son las vasculitis sistémicas primarias más comunes en los pacientes adultos. Se presentan generalmente entre los 50 y 60 años, presentando manifestaciones cutáneas en el 50% de los casos. La presencia de granulomas y síntomas de vía aérea superior e inferior nos orientan a pensar en granulomatosis de Wegener; la presencia de asma y eosinofilia en el síndrome de Churg-Strauss; y la ausencia de dichos hallazgos en poliangeítis microscópica.

Dado que la paciente no presentaba ni asma ni eosinofilia no voy a tener en cuenta al síndrome de Churg-Strauss como posible entidad (7).

En cuanto a la **granulomatosis de Wegener**, se trata de una vasculitis granulomatosa que afecta a las vías respiratorias tanto superiores como inferiores asociado a un compromiso glomerular. Es de etiología desconocida. Menos del 20% de los pacientes presentan compromiso renal en el momento de presentación de la enfermedad. Hasta el 90% de los casos presentan en el laboratorio ANCA-c positivos. Entre los criterios diagnósticos se describen: inflamación nasal u oral, hallazgos radiográficos compatibles, sedimento urinario alterado y biopsia con inflamación granulomatosa. La presencia de 2 o más de estos criterios tienen una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92%.

En el tratamiento se indican corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis (8).

La **poliangeítis microscópica** tiene una incidencia de 1-3 casos por cada 100000 habitantes. Se presenta principalmente en hombres, presentando en más del 80% de los casos ANCA-p positivo. Hasta un 90% de los pacientes presenta glomerulonefritis, siendo la

causa más común del síndrome pulmón-riñón. Clínicamente cursan con manifestaciones sistémicas, cutáneas, renales y pulmonares.

Existen diferentes reportes de casos de poliangeítis microscópica con manifestaciones cutáneas. En un reporte de 72 pacientes, 9 presentaron lesiones cutáneas como manifestación inicial, 6 de ellos se presentaron con purpura, 2 con nódulos cutáneos y 1 con livedo reticularis. En cuanto al tratamiento están indicados corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis (9, 10 y 11).

Nuestra paciente presentó ANCA-p positivo a títulos e 1:40, por lo que me pregunto el rol de este hallazgo. Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra enzimas presentes principalmente en los gránulos azurófilos o primarios de los polimorfonucleares. Existen dos métodos para detectarlos: inmunofluorescencia y elisa. Mediante la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con neutrófilos tratados con etanol se distinguen dos patrones fundamentales: patrón citoplasmático (ANCA-c) y patrón perinuclear (ANCA-p). Aproximadamente hasta un 10% de las vasculitis asociadas a ANCA presentan IFI negativo. Además están descriptos patrones atípicos asociados principalmente a las enfermedades asociadas al tejido conectivo. Cabe destacar, que la inmunofluorescencia es un método operador dependiente por lo que es importante confirmarlo con elisa.

El patrón perinuclear puede relacionarse a enfermedades del tejido conectivo (LES, AR, Sme de Sjögren, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos), drogas antitiroideas y colitis ulcerosa. La presencia de anticuerpos antinucleares se ha asociado a falsos positivos de ANCA.

En un estudio de 13600 pacientes con ANCA positivo, se llegó a la conclusión que el patrón citoplasmático tiene alta especificidad, mientras que el patrón perinuclear es menos específico, pudiendo asociarse tanto a vasculitis renal como a enfermedades del tejido conectivo (LES 20%, Sjögren 26%) o a enfermedad inflamatoria intestinal (12).

Dentro de las enfermedades del tejido conectivo que podrían ser compatibles con este caso, se encuentran el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea. Dado que nuestra paciente no presentó compromiso articular, me voy a referir al lupus eritematoso sistémico.

El **lupus eritematoso sistémico** es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida. Puede afectar piel, articulaciones, riñones, pulmones, y sistema nervioso. Principalmente afecta a mujeres, entre los 20-30 años. Se caracteriza por cursar con remisiones y recaídas. Clínicamente puede cursar con síntomas constitucionales, artritis (90%), manifestaciones mucocutáneas (11-20% de los casos

presenta lesiones compatibles con púrpura palpable), fenómeno de Raynaud, manifestaciones renales, oftalmológicas, pulmonares, hematológicas, cardiovasculares y neurológicas. Existen 11 criterios diagnósticos de esta enfermedad, la presencia de 4 o más de estos hacen el diagnóstico. En caso de existir menos de 4 criterios se define al cuadro como enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Un 5-30% de estas, reunirá criterios de LES con los meses o años.

Los anticuerpos antinucleares son marcadores de enfermedad autoinmune sistémica. Se considera como significativo a un título mayor a 1:160. En un estudio que reunió 276 pacientes con anticuerpos antinucleares en un título mayor a 1:40, en 19% de estos se realizó diagnóstico de lupus (13 y 14).

Otros anticuerpos a solicitar en esta enfermedad son los anticuerpos antifosfolípidos, los anticuerpos anti-ADN y los anticuerpos anti-Sm.

Me pregunto si estaría indicada la realización de una biopsia renal en nuestra paciente. Sabemos que la presencia de nefropatía rápidamente progresiva, presencia de signos de enfermedad sistémica o síndrome nefrótico justificaría su indicación. En el caso de nuestra paciente, si bien existe la sospecha de enfermedad sistémica, teniendo en cuenta la buena evolución planteo una conducta expectante por el momento aguardando los resultados de la biopsia cutánea.

En conclusión, estamos frente a una paciente con púrpura palpable, sedimento urinario alterado, dolor abdominal, complemento disminuido, con FAN y ANCA positivos. Considero que se trata de una vasculitis de pequeños vasos, la cual puede ser manifestación de una enfermedad del tejido conectivo como el LES, o bien tratarse de una púrpura de Schonlein-Henoch o una poliangeiitis microscópica. Como conductas planteo aguardar los resultados de la biopsia cutánea, siendo esencial realizar inmunofluorescencia de la misma. Además, sugiero evaluar junto con el servicio de nefrología una eventual biopsia renal, en caso de constatar persistencia del sedimento urinario alterado o alteración en la función renal. Dado el estado clínico de la paciente, considero tomar una conducta expectante con respecto al tratamiento inmunosupresor, siendo fundamental la un seguimiento clínico periódico.

Bibliografía

- Hunder, GG, Arend, WP, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1065.
- Jennette, JC, Falk, RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512.
- Pillebout E., Thervet E. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *Journal of The American Society of Nephrology*. 2002.
- Motoyama, O, et al. Henoch-Schonlein purpura with hypocomplementemia in children. *Pediatr in*. 2005.
- Trapani, S, Micheli, A, Grisolia, F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143.
- Monti, G, Galli, M, Invernizzi, F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM* 1995; 88:115.
- Hogan, SL, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621.
- Leavitt, R et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
- Agard C., Mouthon L. Microscopic Polyangiitis and Polyarteritis Nodosa: How and When Do They Start?. *American College of Rheumatology*. 2003.
- Seo, P, Stone, JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.
- Tamihiro Kawakami, et al. Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: two case reports and a minireview. *Departments of 1Dermatology and 2Rheumatology and Allergy, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan*. 2008.
- Schmitt, W, Csemek E, et al. ANCA in systemic vasculitides, collagen vascular diseases, rheumatic disorders and inflammatory bowel diseases. 1993.
- Patel, P, Werth, V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20:373.
- Anisur Rahman, Ph.D., and David A. Isenberg, M.D. *Systemic Lupus Erythematosus*. The New England Journal Of Medicine. 2008.