



Varón de 39 años
con artralgias,
mialgias y
lesiones cutáneas

Pablo Demelo Rodríguez



Introducción al caso clínico:

- Varón 39 años, fumador, sin AP M/Qx de interés, deportista.
- 3 meses → **Dolor e inflamación** en tobillos y rodillas, debilidad MMII, induración en región gemelar, sin lesiones cutáneas.
 - Dx Urgencias: oligoartritis.
 - Mejoría parcial con AINE.
- **Fiebre-febrícula intermitente** + pérdida de 6 Kg, sin astenia ni disminución de apetito.

- 2 semanas antes de ingresar: dolor e inflamación testicular bilateral
 - Sin síndrome miccional.
 - Se inicia **Ciprofloxacino** ambulatorio.



Exploración física:

- PA 140/80 mmHg, FC 94 lpm, **Temp 38°C**
- No adenopatías en cadenas accesibles.
- ACP: normal.
- Abdomen: anodino.
- **Aumento de tamaño de ambos testículos**, con signos inflamatorios en el derecho
- Extremidades: leve **edema** en dorso de ambos pies.
 - No signos inflamatorios articulares ni lesiones cutáneas.
- No focalidad neurológica.

Diagnóstico diferencial:

- Enfermedades infecciosas:
orquiepididimitis, brucelosis, etc.
- Enfermedades autoinmunes
- Vasculitis
- Tumores



Pruebas complementarias:

- **Hemograma:** Hg 13.7 g/dl, Hcto 41 %, VCM 91 fl, **plaquetas 576.000/mcl, leucocitos 13.000/mcl**, con fórmula normal, **PCR 10.5 mg/dl**, VSG 16 mm.
- **Bioquímica:** función renal y hepática normales.
- **Biomarcadores:** cifras normales.
- **HC x 3:** negativos.
- **Serologías:** VHB y VHC -, VIH -.
- **Inmunología:** ANA, Anti-DNA, ANCA, FR, Ig, crioglobulinas negativos. C3 y C4 normales. HLAB27 negativo.
- **Orina:** pH 6.5, **5-10 hems/c**, no proteinuria.

Pruebas complementarias (II):

- Rx de tórax: normal.
- ECG: sin alteraciones.
- Rx pies: leves cambios de osteoartritis.
- Ecografía escrotal: **probable orquiepididimitis derecha**, varicocele izqdo.
- TC toracoabdominopélvico: **hepatomegalia ligera**, sin LOE, adenopatías paraaórticas izquierdas de hasta 9 mm, varicoceles.
- Electromiograma MMII: sin alteraciones.

Alta y seguimiento ambulatorio...

- Juicio Clínico
- - **síndrome febril en estudio:**
 - **Probable orquiepididimitis derecha**
 - Hepatomegalia, pequeñas adenopatías
 - A descartar patología articular (RMN)
 - Ver evolución...
- Tratamiento: Ciprofloxacino y AINE.

Evolución posterior y discusión:

3 semanas después ingresa por...



- Fiebre, mayor dolor e inflamación en tobillos, **lesiones maculares eritemato-violáceas**, no dolorosas ni pruriginosas, que desaparecían parcialmente con la presión, en tercio distal de ambos MMII.
- Lesión cutánea violácea en **escroto**, y otra en raíz del pene, aspecto de costra y dolorosa
- Adenopatía inguinal derecha de 1 cm (dolorosa)

Mialgias + artralgias



Pruebas complementarias:

- Hg 10.3 g/dl, plaquetas 528.000/mcl, leucocitos 11.800/mcl (80% G), **VSG 70 – 120 mm.**
- Urea 42 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, CPK y pruebas hepáticas sin alteraciones, **ferritina 458 mcg/ml**, coagulación normal.
- Orina: **5-10 hematíes/c**, no proteinuria.
- Autoinmunidad: ANCAs -.
- HC x 3 -, urocultivo -.
- Serologías: Rosa de bengala, CMV, Borrelia, fiebre Q, Coxiela, Chlamydia **negativos.**
- Mantoux -.

Pruebas complementarias(II):

- Rx tórax: normal.
- RMN: cambios inflamatorios en grupos musculares de MMII.
- EMG: lesión neuromuscular en grupo anterior de las piernas, con predominio de **cambios miopáticos** y **leve neuropatía sensitivo-motora de tipo axonal** (¿proceso regenerativo precoz?)
- Biopsia muscular: cambios inespecíficos, no permite establecer la existencia de miopatía inflamatoria primaria.

Diagnóstico diferencial:

- Infecciosas: HC x 3 y serologías negativas.
- Conectivopatías: Auto-Ac negativos.
- Polimiositis y dermatomiositis:
 - Ac específicos negativos. CPK normal.
 - Biopsia no concluyente.
- Tumores.
- ¿¿¿Vasculitis???



Vasculitis. Definición:



*“Proceso anatómico-clínico caracterizado por la **inflamación y lesión de los vasos sanguíneos**. Suele haber afectación de la luz vascular y ello se asocia a **isquemia** de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de **síndromes**, porque pueden afectar **a los vasos de cualquier clase, calibre y localización**.”*

Tabla 5. Criterios para la clasificación de las vasculitis. *American College of Rheumatology (1990)*

Púrpura de Schönlein Henoch	Edad inferior a los 20 años
	Púrpura palpable
	Dolor abdominal
	Biopsia con infiltrado de granulocitos en los vasos
Enfermedad de Wegener	Inflamación nasal u oral
	Radiografía de tórax con infiltrados, nódulos o cavidades
	Microhematuria o cilindros hemáticos
	Inflamación granulomatosa en la biopsia
Síndrome de Churg-Strauss	Asma bronquial
	Eosinofilia superior al 10 %
	Neuropatía
	Infiltrados pulmonares evanescentes
	Afectación senos paranasales
	Biopsia con eosinófilos extravasculares
Vasculitis por hipersensibilidad	Edad de comienzo > 16 años
	Púrpura palpable
	Rash maculopapular
	Biopsia positiva: granulocitos perivasculares o extravasculares (arteriola o vénula)
Poliarteritis nudosa	Pérdida de peso
	<i>Livedo reticularis</i>
	Dolor testicular
	Mialgias o debilidad muscular
	Mono- o polineuropatía
	TA diastólica mayor de 90 mmHg
	BUN o creatinina elevados
	Virus de la hepatitis B
	Anomalías arteriográficas

Continuación...

**Arteritis de células gigantes
(arteritis de la temporal)**

Edad > 50 años

Cefalea de reciente inicio o de características nuevas

Hipersensibilidad o disminución de pulso de la arteria temporal

VSG > 50 mm/h

Biopsia compatible: infiltrados linfoplasmocitarios o inflamación granulomatosa

Arteritis de Takayasu

Edad < 40 años

Claudicación de extremidades

Pulsos disminuidos

Diferencia > 10 mmHg entre la TA de ambos brazos

Soplos arteriales (subclavia o aorta)

Arteriografía anormal (estenosis aórtica o en ramas principales)

Tabla 6. Clasificación de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill, 1994

<i>Vasculitis de pequeño vaso</i>	
<i>Granulomatosis de Wegener*</i>	Inflamación granulomatosa en el tracto respiratorio y vasculitis necrosante en vasos de tamaño mediano y pequeño (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrosante es frecuente.
<i>Síndrome de Churg-Strauss*</i>	Inflamación granulomatosa eosinofílica en el tracto respiratorio y vasculitis necrosante en vasos de tamaño pequeño y mediano y asociada con asma y eosinofilia.
<i>Poliangeítis microscópica*</i>	Vasculitis necrosante con pocos o ausencia de depósito inmune, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Puede existir vasculitis necrosante de arterias de pequeño y mediano tamaño. La glomerulonefritis necrosante es frecuente y la capilaritis pulmonar ocurre a menudo.
<i>Púrpura de Schönlein-Henoch</i>	Vasculitis con depósitos predominantemente de IgA, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Típicamente afecta a la piel, intestino y glomérulo renal. Se asocia con artralgias o artritis.
<i>Vasculitis crioglobulinémica esencial</i>	Vasculitis con depósitos de crioglobulinas que afectan a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas) con presencia de crioglobulinas en el suero. La piel y el glomérulo se afectan con frecuencia.
<i>Angeítis cutánea leucocitoclástica</i>	Angeítis cutánea leucocitoclástica, sin afectación sistémica ni glomerulonefritis.
<i>Vasculitis de vasos medianos</i>	
<i>Poliarteritis nudosa clásica</i>	Inflamación necrosante de arterias de mediano o pequeño tamaño sin glomerulonefritis ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas.
<i>Enfermedad de Kawasaki</i>	Arteritis de arterias de tamaño grande, mediano y pequeño, asociado a síndrome ganglionar mucocutáneo. Las arterias coronarias se afectan a menudo. La aorta y las venas pueden afectarse. Habitualmente ocurre en niños.
<i>Vasculitis de grandes vasos</i>	
<i>Arteritis (de la temporal) de células gigantes</i>	Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas principales con predilección por las ramas extracraneales de la carótida. A menudo afecta a la arteria temporal en paciente mayor de 50 años y se asocia a polimialgia reumática.
<i>Enfermedad de Takayasu</i>	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales que habitualmente ocurre en pacientes mayores de 50 años.

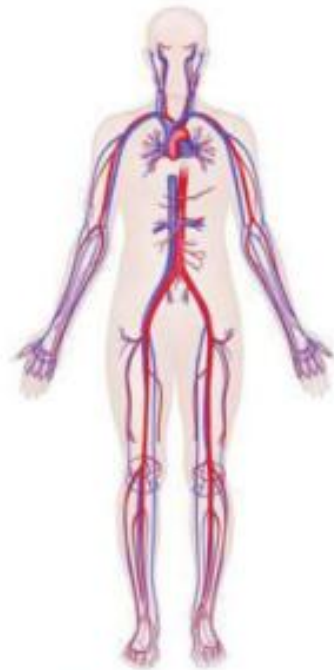
*Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

Table 2. Names for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides

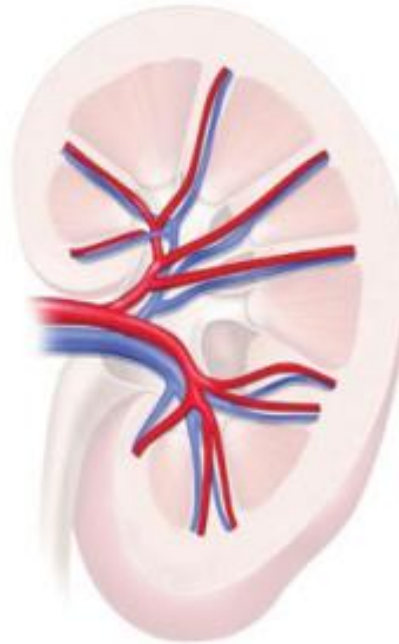
Large vessel vasculitis (LVV)
Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)
Medium vessel vasculitis (MVV)
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)
Small vessel vasculitis (SVV)
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
Immune complex SVV
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable vessel vasculitis (VVV)
Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis (SOV)
Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others
Vasculitis associated with systemic disease
Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others
Vasculitis associated with probable etiology
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

Tipos de vasos

A Large Vessels



B Medium Vessels



C Small Vessels

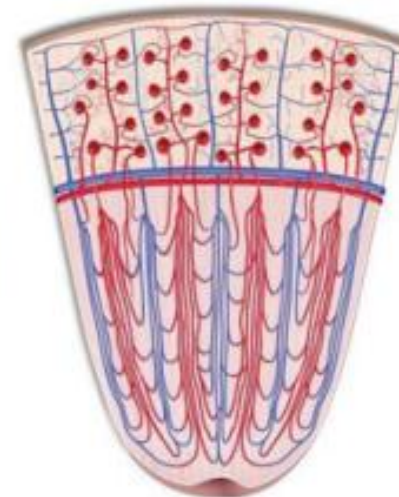
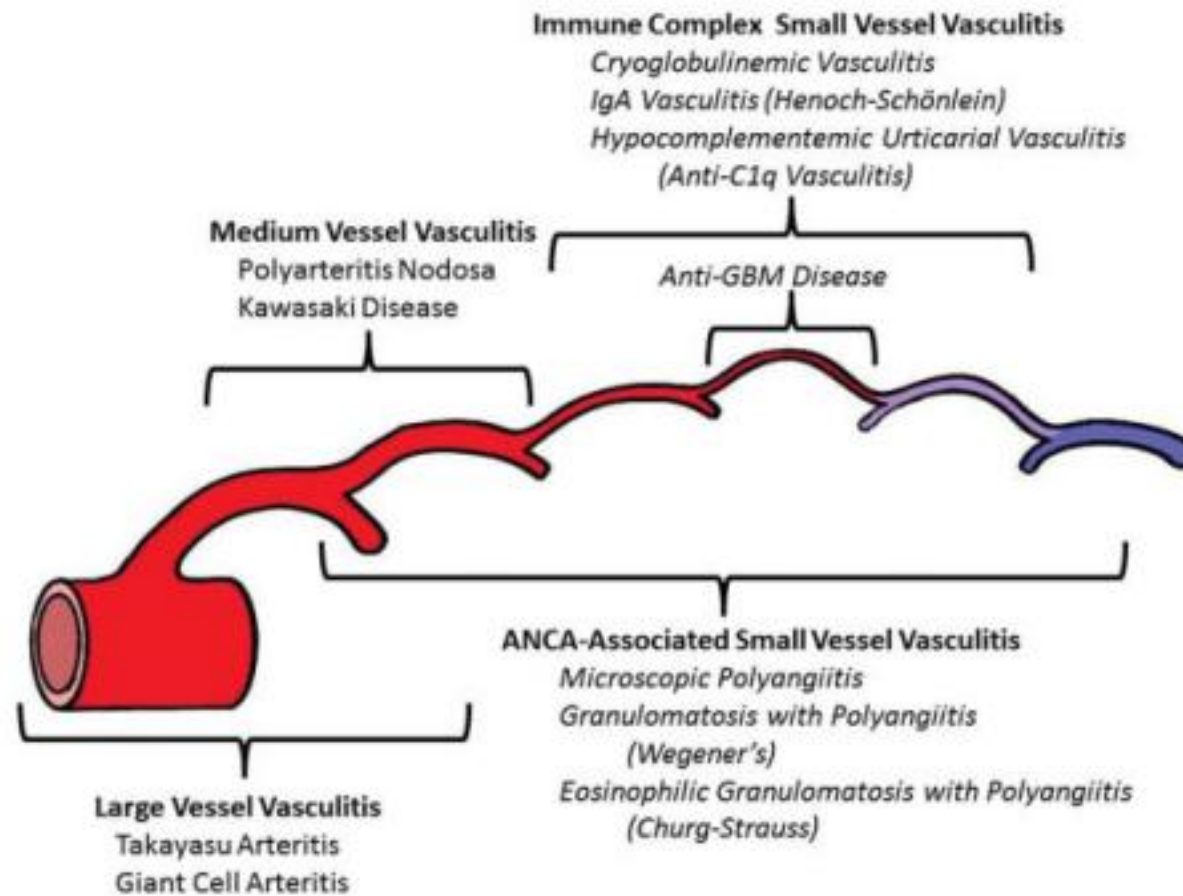


Figure 1. Types of vessels that are defined as large vessels (A), medium vessels (B), and small vessels (C) in the Chapel Hill Consensus Conference nomenclature system. The kidney is used to exemplify medium and small vessels. Large vessels are the aorta and its major branches and the analogous veins. Medium vessels are the main visceral arteries and veins and their initial branches. Small vessels are intraparenchymal arteries, arterioles, capillaries, venules, and veins.

Esquema básico de Vasculitis





Sospecha de vasculitis si...



Enfermedad
multiorgánica de
origen incierto

FOD



Compromiso visceral clásico de vasculitis:

- Mononeuritis múltiple
- Dolor abdominal
- HTA
- Cefalea
- Asma
- Isquemia

Afectación visceral aislada:

- Orquitis
- Prostatitis...

Lesiones cutáneas:

- Púrpura
- *Livedo reticularis*

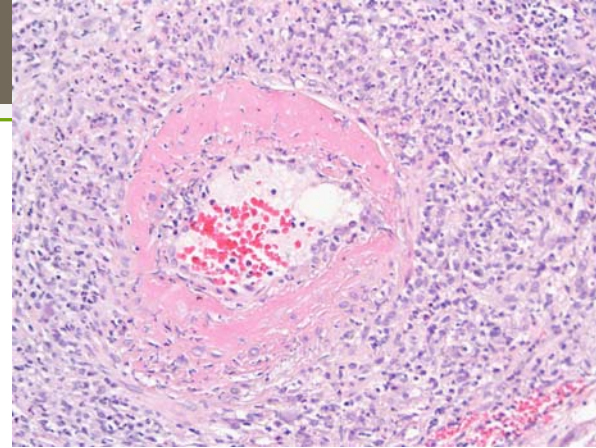


Nuestro paciente tenía...

- Pérdida de peso, fiebre, anemia, VSG ↑
- Artralgias / artritis.
- Dolor y tumefacción testicular.
- Mialgias , debilidad muscular.
- ¿¿Polineuropatía??

- TA normal.
- Urea y creatinina normales.
- Arteriografía no realizada.
- VHB negativo.
- Biopsia cutánea...

Biopsia cutánea...



- Imagen de **vasculitis en vasos arteriales de mediano calibre** con infiltrado inflamatorio por **neutrófilos, linfocitos y algunos eosinófilos**, un vaso parcialmente trombosado



Angeítis no granulomatosa tipo panarteritis nodosa (PAN)

Criterio	Definición
	Pérdida de 4 Kg o más de peso corporal desde el comienzo de la enfermedad, no debido a dieta u otros factores
2. Lívado reticularis	Patrón reticular moteado sobre la piel de extremidades o dorso. Dolor espontáneo o a la palpación de los testículos, no debida a infección, trauma u otras causas.
	Mialgia difusa (excluyendo hombros y cintura pélvica) o debilidad muscular o dolor a la palpación de los músculos de las piernas.
	Mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía.
6. TA diastólica > 90	Desarrollo de hipertensión con la TD > de 90 mm Hg.
7. Aumento del nitrógeno ureico o de la creatinina	BUN > 1,5 mg/dl, no debido a deshidratación u obstrucción.
8. Virus Hepatitis B	Presencia en suero del antígeno de superficie de la hepatitis B o de anticuerpos.
9. Alteraciones arteriográficas	Arteriografía con aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales, no debida a arterioesclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.
	Alteraciones histológicas mostrando granulocitos o granulocitos y leucocitos mononucleares en la pared arterial.

Criterios de clasificación:

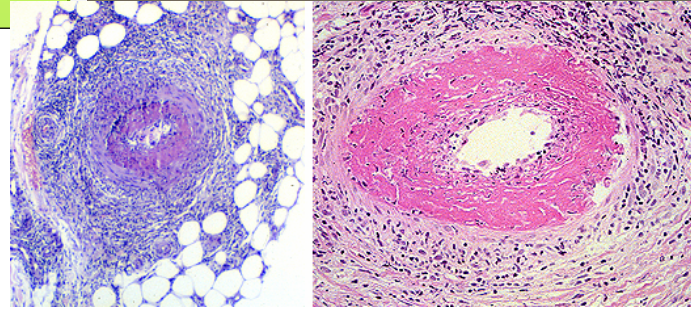
Criterios para la clasificación de poliarteritis nodosa según el Colegio Americano de Reumatología (ACR): ¡al menos, ha de cumplir 3!

S 82.2%, E 86.6%

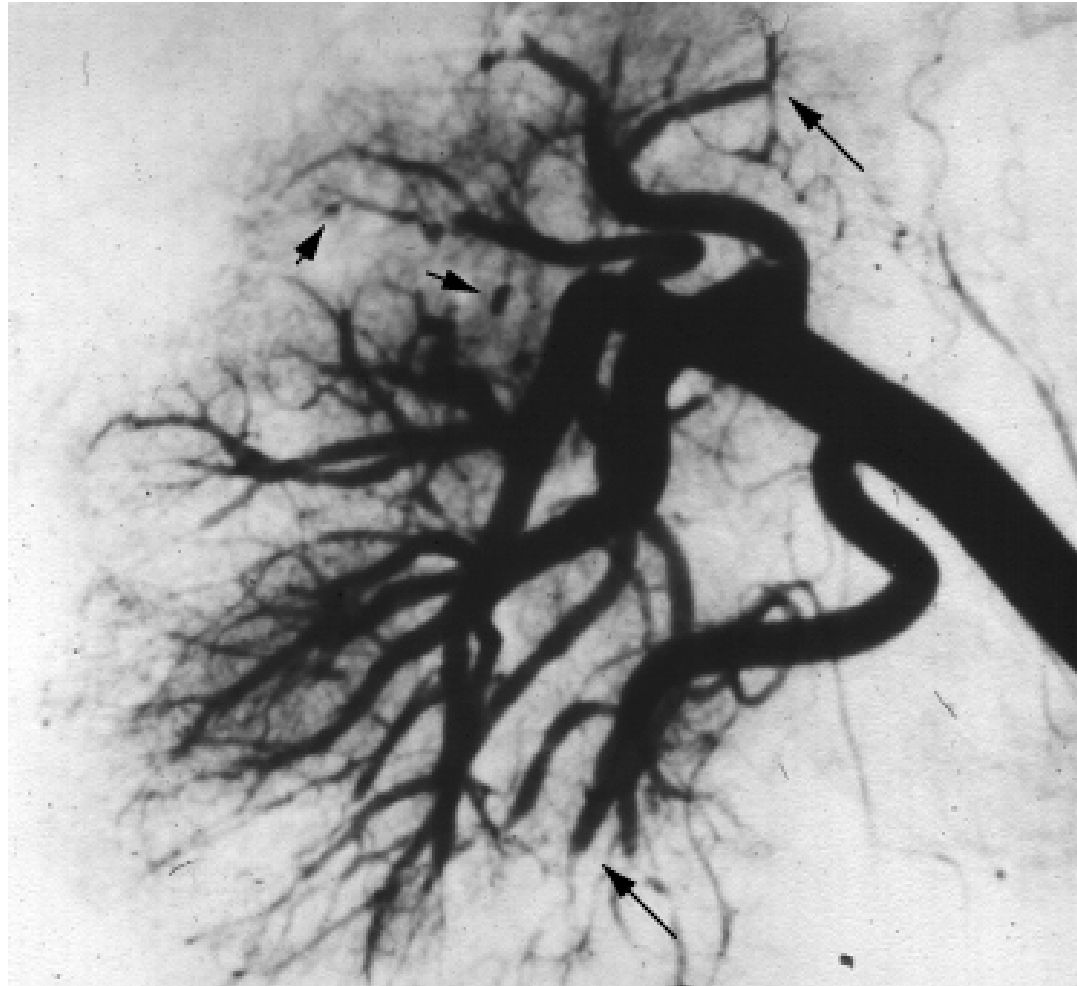
¿Qué es la PAN?

- Vasculitis sistémica **necrotizante** que afecta a arterias musculares de mediano calibre y ocasionalmente de pequeño tamaño.
- No asociada a ANCA.
- **Síntomas sistémicos**, con afectación de riñón, piel, articulaciones, músculos, nervios y tracto gastrointestinal...
- No afecta a pulmón

Histología...



- **Inflamación transmural segmentaria de arterias musculares de mediano calibre**, no afecta a venas.
- Infiltrado celular de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares.
- Puede haber leucocitoclastia.
- Necrosis fibrinoide de la pared arterial.
- No inflamación granulomatosa.
- Alteración de la lámina elástica interna y externa que puede contribuir al desarrollo de aneurismas.



La demostración de **microaneurismas** en las arterias renales mediante **ARTERIOGRAFÍA** es un hallazgo muy característico, y en ocasiones una gran ayuda para el diagnóstico.



Grupos:

- PAN idiopática.
- PAN secundaria:
 - Infección por VHB, VHC.
 - Asociada a tricoleucemia.
- PAN cutánea.
- PAN limitada a órgano (vesícula, apéndice, testículo...)

DD entre PAN/PAM:



	PAN	PAM	PAC
Histología			
• Tipo de vasculitis	Necrotizante, no granulomatosa	Necrotizante, no granulomatosa	Necrotizante, no granulomatosa
• Tipo de vaso	Arterias de mediano y pequeño	Vasos pequeños: capilares, vénulas y arteriolas Arterias de mediano y pequeño tamaño	No determinado. Vasos pequeños: capilares, vénulas y arteriolas. Arterias de mediano y pequeño tamaño
Distribución y localización			
• Riñón			
Vasculitis renal con hipertensión renovascular, infartos renales y microaneurismas	Si	No	No
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	No	Si	No
• Pulmón			
Hemorragia pulmonar	No	Si	No
• Neuropatía periférica	Si	10 – 20 %	Puede (según autores)
Recaídas	Raras	Frecuentes	A veces
Datos de laboratorio			
• p-ANCA, antimieloperoxidasa	Si	Si (50 – 80 %)	Negativos
• VHB	No	No	No
• Evidencia de infección por Estreptococo	No	No	Frecuente
Alteraciones en la arteriografía (microaneurismas, estenosis)	Si	No	No

PAN: poliarteritis nodosa. MPA: Micropoliangeitis o poliarteritis microscópica. PAC: poliarteritis nodosa cutánea. p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, con patrón periférico. VHB: virus de la hepatitis B.

* Modificada de Lhote F, Guillemin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:911-947.



En nuestro caso, teníamos...

- **Paciente con PAN no asociada a VHB/VHC.**
- Sintomatología:
 - Afectación sistémica.
 - Lesión músculo- esquelética, cutánea, testicular.
 - No clara afectación renal.
 - Dudosa o incipiente neuropatía periférica.



Tratamiento y evolución posterior:

¿Cómo tratamos a este paciente?



Objetivos del tratamiento...

- Inducir la remisión de la enfermedad y mejorar la supervivencia.
- Disminuir la mortalidad relacionada con la enfermedad.
- Mantener la remisión y prevenir el daño orgánico secundario a las recaídas.
- Disminuir la toxicidad del tratamiento y las infecciones secundarias.



Se inició tratamiento con...

- Prednisona 1 mg /Kg/día vo
- EMG de control a las 4 semanas



Evolución en ese tiempo...

- Mejoría de:
 - Estado general
 - Lesiones cutáneas
 - Parámetros analíticos
- Sensación de **acorchamiento y calambres en ambos pies**, sobre todo izqdo, sin pérdida de fuerza evidente, pero sí algún problema en la deambulación.



Se realiza EMG...

- EMG de control a las 4 semanas:

Signos de **polineuropatía sensitivo-motora de tipo axonal y predominio sensitivo**. Cambios miopáticos aislados de mínima intensidad

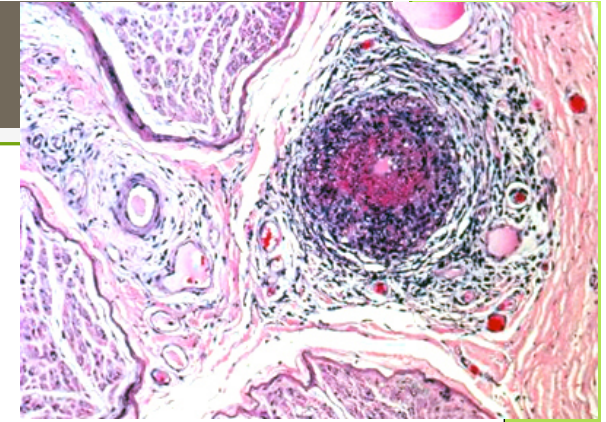


Biopsia nervio sural...

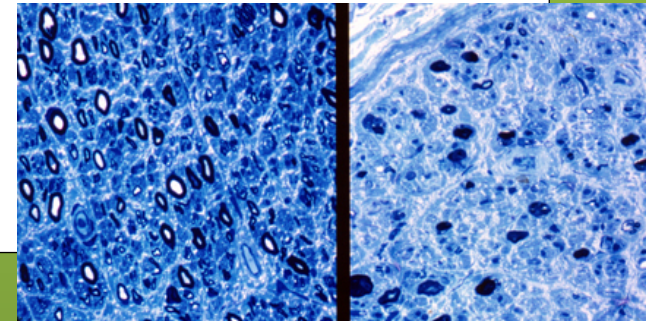
- Cuadro compatible con **neuropatía axonal**, con patrón topográfico compatible con origen vascular.
- Cambios inflamatorios en 2 arterias de mediano calibre compatibles con **arteritis**, sin clara necrosis fibrinoide.



Polineuropatía en las vasculitis:



- Inflamación y oclusión de los *vasa nervorum* de los nn. periféricos → Isquemia y potenciales secuelas clínicas graves.
- Asociada a otras lesiones: piel, riñones, pulmón, otros órganos...
- Frecuente en PAN y crioglobulinemia mixta.
- La regeneración de los nervios periféricos puede tardar meses o años.





Patrón de afectación nerviosa:

- Lesión de nervios sensitivos y motores.
- Asimétrica, parcheada y distal → Simétrica.
- Se afectan primero los nervios más largos (extremidades inferiores).
- Fibras de mielina → Fibras sin mielina.



Manifestaciones clínicas en PAN...

- Dolor, parestesias, debilidad.
- Comienzo brusco/insidioso.

- **Mononeuritis múltiple.**
- Polineuropatía distal.
- Radiculopatía y/o plexopatía.



¿Cómo le tratamos ahora?

- PAN + Polineuropatía periférica progresiva sin respuesta a GC.



Se asocian...

- **Ciclofosfamida** en bolos 500 mg/15 días:
6 dosis durante 3 meses.
- Solu-Moderin 500 mg iv en cada sesión.
- MESNA en cada sesión.

- **Prednisona** 40 mg/día.
- Septrim Forte.
- Calcio y vitamina D.
- Gabapentina.

- Riesgo de infertilidad con la CF.
- Se congela semen del paciente.



Tratamiento mantenimiento...

- **Micofenolato Mofetilo** dosis 2 g/día, que se cambió a MF sódico 720 mg/12 h.
- **Prednisona**, disminuyendo progresivamente hasta 5-10 mg/día.



Evolución clínica...

- Buen estado general.
- No lesiones articulares ni musculares.
- Mejoría paulatina de la alteración de sensibilidad en MMII.
- Lesiones ocasionales de *livedo reticularis* en MMII.
- Hematuria microscópica persistente.



Evolución EMG...

- Polineuropatía axonal, motora y sensitiva de grado importante, sobre todo en MMII.
- Sin cambios hasta:
- Nov´09 : persiste daño axonal en nervios sensitivos de MMII, resto de conducciones normales .

CLARA MEJORÍA



Pronóstico:

- **Pobre pronóstico sin tratamiento**
 - 80% a los 5 años (trat)
 - Peor si VHB +
- Complicaciones en enf inactiva
- Indicadores de evolución adversa: IR, enfs GI, afectación SNC



Conclusiones:

- Enfermedad **multisistémica** con **elevada morbimortalidad**.
- Debe ser manejada por **expertos**.
- Diagnóstico y tratamiento **precoz**.
- Identificación de **biomarcadores** para el diagnóstico y monitorización de las vasculitis primarias sistémicas.
- **Tratamiento óptimo no totalmente resuelto**, efectos secundarios no despreciables del tratamiento.
- Necesidad de fármacos seguros y más eficaces.







MUCHAS GRACIAS

