

## Poliarteritis nodosa sistémica con repercusión multivisceral grave

Systemic polyarteritis nodosa with severe visceral involvement

**EDUARDO DAVID POLETTI\*, LUIS MUÑÓZ FERNÁNDEZ\*\*, LUIS GARCÍA MIRANDA\*\*\***

\*Profesor de prácticas clínicas de Medicina Interna y Dermatología. Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, Ags.

\*\*Jefe del servicio de Patología del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo".

\*\*\*Cirujano Urólogo. Central Médico Quirúrgica de Aguascalientes

### RESUMEN:

**S**UJETO MASCULINO DE 32 AÑOS (SIN ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE RELEVANCIA), PRESENTÓ FIEBRE, DOLOR TESTICULAR, TOS NO PRODUCTIVA, FIEBRE NO CUANTIFICADA, POLIARTRALGIAS DE GRANDES ARTICULACIONES, DOLOR URENTE CON HIPOESTESIA Y LESIONES PURPÚRICAS EN AMBOS MIEMBROS INFERIORES. ADEMÁS DE LA SINTOMATOLOGÍA, ENTRE LAS ALTERACIONES CLÍNICAS DESTACAN: *LIVEDO RETICULARIS*, ÚLCERAS Y NÓDULOS. LAS ALTERACIONES HALLADAS EN LABORATORIO Y GABINETE (SANGRE, PULMÓN, PIEL, RIÑÓN, TESTÍCULO) PERMITIERON CORROBORAR EL DIAGNÓSTICO DE VASCULITIS DE MEDIANOS VASOS DEL TIPO DE LA POLIARTERITIS NODOSA SISTÉMICA. AUNQUE REQUIRió ORQUIECTOMÍA UNILATERAL, TUVO EXCEPCIONAL RECUPERACIÓN MULTISISTÉMICA *AD INTEGRUM* CON RESPUESTA INMEDIATA A ESTEROIDES SISTÉMICOS Y CICLOFOSFAMIDA.

**PALABRAS CLAVE:** VASCULITIS SISTÉMICA, POLIARTERITIS NODOSA, TESTÍCULO

### ABSTRACT

**A**32 YEAR OLD MALE WITHOUT RELEVANT PERSONAL BACKGROUND, WHICH PRESENTED NON QUANTIFIED FEVER, TESTIS ACHE, NON PRODUCTIVE COUGH, ARTHRALGIAS, BURNING PAIN WITH HYPOESTHESIA, AND PURPURIC LESIONS IN BOTH LIMBS. BESIDES THE SYMPTOMS THE PATIENT HAD THE FOLLOWING CLINICAL FINDINGS: *LIVEDO RETICULARIS*, ULCERS AND NODULES. LAB FINDINGS (BLOOD, LUNGS, SKIN, KIDNEY, TESTIS) CORROBORATED THE DIAGNOSIS: SYSTEMIC POLYARTERITIS NODOSA. ALTHOUGH THE PATIENT HAD TO GO THROUGH UNILATERAL ORCHIECTOMY, HIS RECUPERATION WAS EXCEPTIONAL, *AD INTEGRUM*, WITH IMMEDIATE RESPONSE TO SYSTEMIC STEROIDS AND CYCLOPHOSPHAMIDE.

**KEY WORDS:** SYSTEMIC VASCULITIS, POLYARTERITIS NODOSA, TESTIS

**La urgencia:** Paciente masculino de 32 años que fue admitido en hospitalización por presentar una semana de evolución con dolor testicular, tos no productiva, fiebre no cuantificada, poliartralgias de grandes articulaciones, dolor urente con hipoesesthesia y lesiones purpúricas en ambos miembros inferiores

**Ficha de identificación:** albañil, no fumador, casado, heterosexual.

**Interrogatorio intencionado:** Había recibido tratamiento con ciprofloxacina e ibuprofeno orales, sin remisión de las molestias y agravamiento de su estado general, por lo que se decidió su internación inmediata. Hasta antes de enfermar laboraba un promedio de 10 horas diarias en albañilería. Frecuentemente practica beisbol. Negó síntomas

### CORRESPONDENCIA:

drpoletti@dermanorte.com.mx

uretrales, toxicomanías, cirugías, procedimientos intervencionistas recientes (vacunaciones, hemotransfusiones, tatuaje o piercing), automedicación alópata, homeópata o de herboristería. No ha padecido ni sospecha haber tenido hepatitis.

**Exploración física:** T.A. 160/110 mmHg en tres posiciones, temperatura 38.6 C, pulso de 92 por minuto, facies de dolor, ansioso. A la exploración genital, con hiperestesia en la piel escrotal, incremento del tamaño testicular izquierdo, dolor a la palpación y movilización de éste, mostrando superficie lisa y consistencia incrementada. El lado contrario lateral, regiones inguinocrurales y áreas perineal-perianal, normales. Sin adenopatías ni descarga uretral. Estertores bronquiales gruesos pero sin limitación de la expansión de campos pulmonares. Pulso, sensibilidad y reflejos osteotendinosos en miembros inferiores conservados. Notable hiperestesia a la palpación de masas musculares de piernas.

**Exploración dermatológica:** dermatosis en ambas extremidades inferiores, simétrica y bilateral. Muestra un patrón de distribución a partir de ambas piernas y extendiéndose hasta plantas. Con *livedo reticularis* y numerosas placas eritemato-vinosas, coalescentes, de disposición circinada en varias de ellas, tamaños desde 2 mm hasta 1 cm, algunas están exulceradas, con esfacelo y costras. Se identificaron en tercios medio y distal de ambas piernas, nudosidades con tamaños de 1 hasta de 2.5 cm, que al palparlas son dolorosas, calientes y mal demarcables (figuras 1 y 2).

**Alteraciones halladas en laboratorio:** leucocitos 12,200/mm<sup>3</sup>, bandas 6, Hg 10.2, creatinina: 2.2, CPK 367, DHL 560, TGP 112, TGO 129, V.S.G. 32 mm/Hg, p-ANCA MPO (anticuerpos perinucleares citoplasmáticos antineutrofílicos-mieloperoxidasa) positivos 1:80, proteína C reactiva positiva; anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, ANCA, anticuerpos VIH y抗原 para hepatitis B y C, negativos. Exámen general de orina con hematuria y cilindruria. Luego de cinco días de tratamiento: Bh 11.9, creatinina 1.6, V.S.G. 16 mm/Hr, transaminasas normales y examen general de orina con leucocituria.

Radiografía de tórax mostrando adenopatía parahiliar, acentuación de trama broncohiliar y patrón reticulonodular. Electrocardiograma y ultrasonido abdominal, sin cambios relevantes. La arteriografía renal mostró microaneurismas asentados predominantemente en las arterias renales, a nivel de las arterias interlobares y arcuatas, de aspectos saciformes con evidente distribución segmentaria y tamaños de 2 x 4 mm.

La exploración con ultrasonido Doppler del testículo izquierdo mostró imágenes hipoeocoicas focales, heterogéneas, no vascularizadas, ocupando la mayor parte del parénquima y el lado contralateral normal. No había imágenes tumorales.

**Biopsia de piel:** infiltrado inflamatorio se extendía hasta los lobulillos del tejido celular subcutáneo, con afección segmentaria de arterias, en diversas etapas de daño, proliferación de la capa íntima, trombosis intraluminal y, con tinciones de Verhoeff van Gieson (fibras elásticas), se comprobaron dilataciones aneurismáticas (figuras 3, 4 y 5).

**Biopsia testicular postoperatoria:** el espécimen testicular reveló múltiples áreas de hemorragia ocupando todo el parénquima y su estudio patológico áreas de hemorragia intraparenquimatosa acompañadas de anomalías en su



Figuras 1 y 2. Placas con *livedo reticularis*, nódulos, úlceras, esfacelo, costras y lesiones que remedan ser "en escarapela".

arquitectura, necrosis fibrinoide e infiltración pleomórfica compatible con vasculitis de medianos vasos (figuras 6 y 7).

**Diagnóstico:** **Vasculitis de medianos vasos, tipo poliarteritis nodosa (PAN) sistémica con repercusión mutivisceral grave.**

**Decisión crítica:** El tratamiento constó de dos fases: de remisión y de mantenimiento. El primero, consistió en la

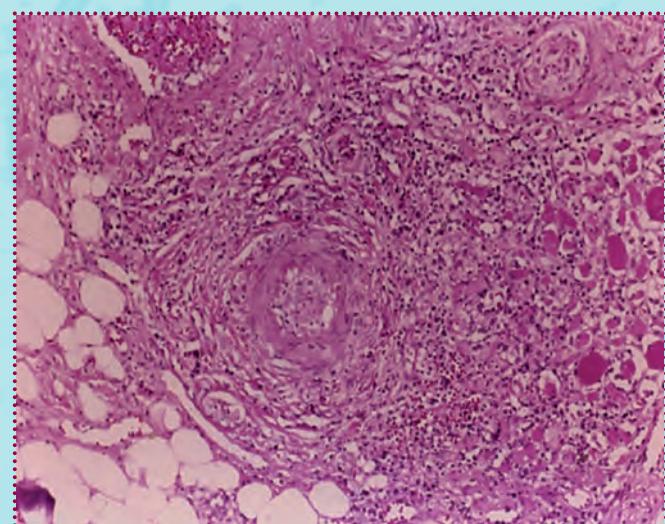
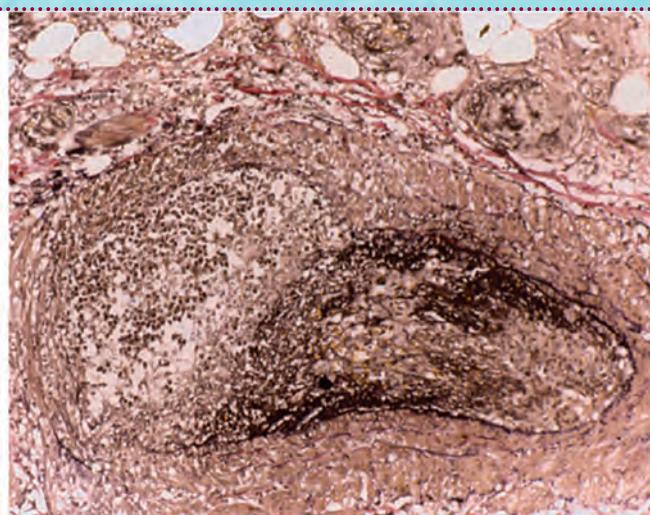
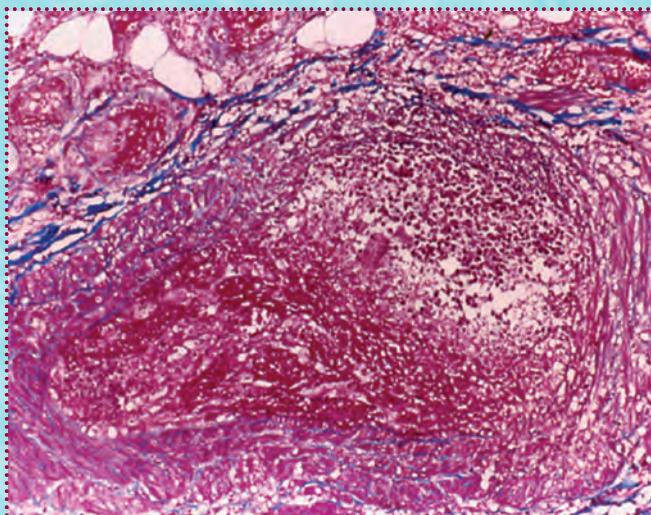


Figura 3. Con tinción H/E se apreció: infiltrado inflamatorio extendiéndose hasta los lobulillos del tejido celular subcutáneo, con afección segmentaria de arterias (con predominio en capa media), en diversas etapas de daño, proliferación de la capa íntima y trombosis intraluminal.

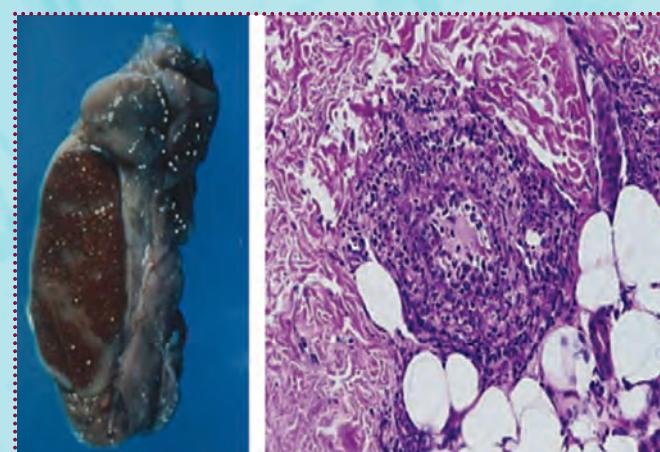


**Figura 4 y 5.** Presencia de dilataciones aneurismáticas (propias de PAN) en la histopatología de piel, comprobables con tinciones de Verhoeff van Gieson (fibras elásticas).

administración seriada de bolos intravenosos de ciclofosfamida (primer bolo de 1 g/m<sup>2</sup>/dosis), seguido de un bolo diario de metilprednisolona 1 g/día, tres dosis totales. Dado que el paciente tuvo una respuesta inicialmente buena en las lesiones cutáneas (figuras 8 y 9), pero continuó con datos de progresión necrosante en testículo, se procedió a la orquidectomía. Ulteriormente, su evolución a la semana, mostró recuperación física, ya sin dolor en piernas, fiebre, tos ni nuevas lesiones cutáneas así como recuperación de sus constantes de laboratorio inicialmente detectadas, destacando la normalización de la biometría hemática, la creatinina, las transaminasas y el examen general de orina. El paciente fue egresado con prednisona por vía oral, a razón de 1 mg/kg/día y en su seguimiento se logró sin recaídas, su descenso paulatino sin requerir adicionar otros inmunosupresores.

**Evolución y tratamiento:** la mejoría del paciente fue perceptible a partir del cuarto día de instituido el tratamiento intravenoso. Ameritó orquiectomía y, en razón de su edad y presencia de un solo testículo, se decidió continuar exclusivamente con esteroide por vía oral, con revisiones clínicas periódicas y determinación de reactantes de fase aguda y no exponerle al riesgo de azoospermia por el uso de ciclofosfamida. La revisión de seguimiento y un seminograma cuatro meses después mostró buen estado de salud en general y un conteo espermático normal.

**Concepto unificador:** de acuerdo con los criterios (más de tres reunidos por este paciente) del *American College of Rheumatology* (1990) y del consenso de Chapel Hill (1994),<sup>1,2</sup> el caso relatado ha correspondido a un ejemplo de PAN



**Figura 6 y 7.** Espécimen post orquiectomía que denota anomalías en la arquitectura testicular, necrosis fibrinoide e infiltración pleomórfica, lesiones que corroboran vasculitis de medianos vasos.

raro, grave y con atención diagnóstico-terapéutica oportuna de vasculitis sistémica. No tuvo asociación a ninguna forma de hepatitis viral B ni C, las cuales son en la actualidad, parte de la explicación del incremento de su prevalencia (hasta en un 30% de los casos).<sup>3,4</sup>

La PAN es el prototipo más connotado de las vasculitis necrosantes sistémicas. Su histología se caracteriza por una afección segmentaria de arterias de pequeño y mediano calibre, con afección secundaria en vénulas-arteriolas adyacentes y notable preferencia por las áreas de bifurcación vascular.<sup>5,6</sup>

Su diagnóstico es un desafío permanente por la multiplicidad de órganos y sistemas que pueden estar comprometidos.



**Figuras 1 y 2.** Respuesta terapéutica con disminución ostensible de las múltiples úlceras al cuarto y decimosexto días de administrados metilprednisolona y ciclofosfamida.

metidos. Ya desde su descripción hace 140 años por Adolf Kussmaul y Rudolf Maier es hasta nuestros días, punto de referencia de todas las vasculitis.<sup>7</sup>

Su rara incidencia se encuentra en rangos de 4 a 16 casos por millón de habitantes, es 2.5 veces más frecuente en hombre y predomina en el grupo etario por arriba de los 40 años.<sup>8</sup>

En reciente estudio retrospectivo, realizado en 53 latinos atendidos en institución de tercer nivel, Ruelas-Villavicencio y cols. demostraron que el 10% de los casos correspondían a vasculitis sistémicas, siendo tres de ellos originados por PAN.<sup>9</sup>

Tal afección vasculítica es producto de una reacción inflamatoria autoinmune, con necrosis y destrucción de la pared arterial de mediano calibre con trombosis, formación aneurismática y puede ubicarse de forma aislada en un solo órgano. En efecto, se han descrito en esta modalidad, diversas topografías como: apéndice, vesicular biliar, útero, ovario, piel, pulmón.<sup>10</sup>

En su modalidad multivisceral, por frecuencia se afectan: riñón (85%), nervios periféricos (80%), corazón (78%), hígado (65%), aparato gastrointestinal (55%)<sup>6,11</sup> y en el caso particular del testículo, ocurre en el 18% de los pacientes con PAN sistémica.<sup>12-15</sup>

Es probable que la PAN idiopática actual no constituya una sola entidad, sino que todavía incluya presentaciones

sindromáticas diferentes.<sup>3,4</sup>

Por cuanto a la piel, la PAN tiene expresividad clínica variable: la forma puramente cutánea (10% de los casos) es más prevalente en niños (infección estreptocócica como origen más frecuente)<sup>4</sup> y, la forma sistémica, se sospecha a través de la presencia de nódulos, nudosidades, úlceras, *livedo reticularis* e isquemia digital, planteando un amplio diagnóstico diferencial, dentro del cual cabe considerar: eritema nudoso, eritema indurado de Bazin y todo el espectro de vasculitis de pequeños y medianos vasos que se acompañen de compromiso sistémico, entre las que destacan: granulomatosis de Wegener, vasculitis de Churg-Strauss, poliangeitis microscópica, crioglobulinemia mixta, entre otras.<sup>6,10</sup> En estas últimas entidades, frecuentemente es necesario contar con diversas biopsias no sólo de piel sino de grasa subcutánea, nervio periférico, riñón y músculo.<sup>5,11</sup>

Cuando se trata de un cuadro agudo de dolor testicular, es importante el diagnóstico diferencial con traumatismo, torsión testicular, orquiepididimitis infecciosa y procesos neoplásicos.<sup>12, 14, 15</sup> Es útil señalar que ya desde las primeras acotaciones en la historia clínica, puede sospecharse si el caso de PAN pueda corresponder a la ingesta de fármacos, como la minociclina o las anfetaminas, ya que estas sustancias pueden provocar no sólo esta forma de vasculitis sino síndromes tipo hepatitis o lupus.<sup>16,17</sup>

Los criterios de gravedad de PAN (score de supervivencia) del caso fueron:

1) La presencia de afectación renal (proteinuria mayor de 1g/24 horas o creatinina >1.5 mg/dl); 2) presencia de: p-ANCA-MPO (anticuerpos perinucleares citoplasmáticos antineutrófilicos-mieloperoxidasa) positivos; y 3) necrosis en órgano diana,<sup>10, 11, 18</sup> que en este caso correspondió al testículo.<sup>13</sup>

Los distintos datos de afección multisistémica que presentó el paciente, tuvieron recuperación *ad integrum*, las cuales fueron las afectaciones pulmonar, renal, articular y de nervios periféricos de extremidades inferiores, muy similar a lo descrito en otras revisiones.<sup>10, 19</sup> Se asume que cuando el paciente con PAN presenta menos de tres criterios de gravedad, la mortalidad a los 5 años es de 12%; en cambio, si hay algún criterio de gravedad la mortalidad es de 25%, y si son dos o más de estos órganos afectados la mortalidad es de 46%.<sup>7, 10, 11</sup>

La mayoría de casos de PAN no tienen etiología conocida (60%). El presente caso puede catalogarse como idiopático, ya que no tuvo asociación a ninguna forma de afección

viral B, C o VIH ni datos sugerentes de enfermedad inflamatoria crónica intestinal como se esperaba.<sup>4,7,19</sup> Aproximadamente 50% de los casos de PAN logran ser curados con el tratamiento a base de glucocorticoides como monoterapia (usándolos de 9 a 12 meses).<sup>4,20</sup> Esta propensión hacia la curación ya ha sido especificada de forma muy representativa en el *French Vasculitis Study Group* que evaluó a 351 pacientes con PAN clásica, en donde más de las dos terceras partes de los pacientes no tuvieron recurrencia con la citada terapia.<sup>21</sup> Aunque los signos de neuropatía son más comunes, es la presencia de úlceras cutáneas, el curso y su peculiar respuesta a los diversos tratamientos, lo que muestra la diversidad individual en quienes emplean otras alternativas como pentoxifilina, azatioprina, metotrexato, inmunoglobulina G o hidroxichloroquina.<sup>22</sup>

### Clasificación de alteraciones de poliarteritis nodosa

(American College of Rheumatology 1990)<sup>1</sup>

- Pérdida de peso > 4 Kg
- *Livedo reticularis*
- Dolor testicular o hiperestesia
- Mialgia, debilidad o hiperestesia en miembros inferiores
- Mononeuropatía o polineuropatía
- Presión arterial diastólica > 90 mmHg
- Creatinina elevada
- Serología positiva para Hepatitis B o C
- Anormalidades arteriográficas
- Biopsia que demuestra alteración en arteria de mediano calibre.

\*tres o más criterios = 82.2% sensibilidad / 86.6% especificidad

### Datos-índice de sospecha de poliarteritis nodosa sistémica

(Tomado de Sontheimer RD & Provost TT)<sup>6</sup>

- Fiebre
- Alteraciones musculoesqueléticas
- Hipertensión arterial renovascular
- Neuropatía periférica y alteraciones del SNC
- Gastrointestinales / hepáticas
- Glomerulonefritis
- Capilaritis pulmonar.

### REFERENCIAS

1. Hunder GG, Arend WP, Block DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries FJ et al., "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitides". *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-1137.
2. Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, Piette WW, Zone JJ, *Dermatological signs of Internal medicine*, 3<sup>a</sup> ed, Saunders, Philadelphia, PA, 2003, 25-29.
3. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Paller AS, Leffell DJ, *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7<sup>a</sup> ed, McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008, 1606-1616.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al., *Dermatology*, 2<sup>a</sup> ed, Mosby-Elsevier, London, UK, 2008, 347-367.
5. Sneller MC, Langford CA, "Fauci AS. Síndromes de las vasculitis". En: Harrison, *Principios de Medicina Interna*. 16<sup>a</sup> ed, Mc Graw Hill, Barcelona, 2005, 2203-2215.
6. Sontheimer RD, Provost TT, *Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases*, 2nd ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2004, 159-196.
7. Barbado-Hernández FJ, Díaz-Díaz RM, Ríos-Blanco JJ, "Perspectiva histórica de la clasificación de las vasculitis". *Actas Dermosifilogr* 2007; 98: 627-638.
8. Provost TT, Flynn JA, *Cutaneous Medicine. Cutaneous Manifestations of Systemic Disease*. 1st ed, BC Decker, Hamilton, Ontario. 2001, 173-204.
9. Ruelas Villavicencio AL, López-Tintos B, Orozco-Topete R, "Cutaneous vasculitis: Etiologic associations and histological findings in a series of Hispanic patients". *J Am Acad Dermatol* 2008, 58(suppl 2), Posters Abstracts AB 97.
10. Vera-Lastra OL, Halabe-Cherem J, Poletti ED, et al., *Vasculitis*. 1<sup>a</sup> ed, Alfil, México, DF, 2005, 67-89.
11. Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, Vázquez Muñoz E, "Protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de vasculitis". *Medicine* 2005; 9: 2055-2058.
12. Fraenkel-Rubin M, Ergas D, Sthoeger ZM, "Isolated polyarteritis nodosa of the male reproductive system: diagnosis and therapeutic approach". *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 362-364.
13. Muhammad SS, Epstein JI, "Testicular vasculitis: implications of systemic disease". *Hum Pathol* 1987; 19: 186-189.
14. Persellin ST, Menke DM, "Isolated polyarteritis nodosa of the male reproductive system". *J Rheumatol* 1992; 19: 985-988.
15. Márquez-Moreno AJ, Rojas-Parra A, Sánchez-Chaparro M et al., "Poliarteritis con afectación del testículo". *Rev Esp Pat* 1997; 30: 267-269.
16. Schaffer JV, Davidson DM, McNiff JM, Bologna JL, "Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris". *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 198-206.
17. Gait RC, Affleck AG, Ian H, Leach IH, Varma S, "Perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-positive polyarteritis nodosa secondary to minocycline treatment for acne vulgaris". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5): S123-S124.
18. Vallat JM, Cros DP, Hedley-White ET, "Case 9-2007: a 27 year-old woman with pain and swelling of the legs". *N Engl J Med* 2007; 356: 1252-1259.
19. Stone JH, "Vasculitis: A Collection of Pearls and Myths". *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 691-739.
20. Guillevin L, Lhote F, "Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis". *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2100-2105.
21. Pagnoux C, Seror R, Mahr A, et al., "Polyarteritis nodosa: clinical description and long-term follow-up of the 351 patients from the French Vasculitis Study Group". *Arthritis Rheum* 2006; 49: S420.
22. Lebow MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, *Treatment of skin disease, comprehensive therapeutic strategies*, 2<sup>a</sup> ed, Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, 2006, 178-179.