



Localizador: 16010

Púrpura de Schönlein-Henoch asociada a leucemia linfocítica crónica y anticuerpos antiproteinasa 3

Schönlein-Henoch purpura associated with chronic lymphocytic leukemia and antiproteinase 3 antibodies

Sabina Halac,* Lucía Inés Juárez Villanueva,* Enrique Valente,†
Ilana Stella Garay,‡ María Kurpis,§ Alejandro Ruiz Lascano||

Palabras clave:

Púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis leucocitoclastica, leucemia linfocitica crónica, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, antiproteinasa 3.

Key words:

Henoch-Schönlein purpura, leukocytoclastic vasculitis, chronic lymphocytic leukemia, antineutrophil cytoplasm antibodies, antiproteinase 3.

RESUMEN

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis leucocitoclastica con depósitos de IgA en las paredes vasculares. Si bien es más común en niños, puede afectar a adultos, con mayor frecuencia asociada a insuficiencia renal y necrosis cutánea. Algunos autores también sugieren su relación con neoplasias internas. Se presenta el caso de una paciente de 66 años de edad con púrpura de Schönlein-Henoch asociada a leucemia linfocitica crónica y anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos antiproteinasa 3 (ANCA anti-PR3).

ABSTRACT

Henoch Schönlein-Purpura is a leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits in vessel walls. Although Henoch Schönlein-Purpura is primarily seen in children, it can also occur in adults more frequently with renal failure and cutaneous necrosis. Some authors suggest it can be associated with internal neoplasia. We report a case of a 66 year old patient with Henoch Schönlein-Purpura associated with chronic lymphocytic leukemia and antineutrophil cytoplasm antibodies antiproteinase 3.

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis que se caracteriza por una tétrada clínica que comprende púrpura palpable, dolor abdominal, artritis o artralgias y hematuria y/o proteinuria.¹ Si bien la vasculitis es más común en niños, puede afectar a adultos con ciertas características distintivas.

La fisiopatogenia de esta entidad es incierta. En niños se le ha asociado a antígenos, principalmente secundarios a una infección.^{2,3} En adultos se ha observado una fuerte relación con neoplasias.^{4,5}

El estudio histopatológico de los pacientes con PSH revela una vasculitis leucocitoclastica con necrosis fibrinoid de pequeños vasos y depósitos de IgA en las paredes vasculares detectados por inmunofluorescencia directa (IFD). En el laboratorio estos pacientes pueden mostrar niveles elevados de IgA y un alto porcentaje de niños presenta IgA ANCA en suero. En adultos este hallazgo es menos frecuente, en particular el anti-PR3.

Se reporta el caso de una paciente adulta con PSH con una neoplasia asociada y ANCA anti-PR3 en sangre periférica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 66 años de edad, con antecedentes de infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) y leucemia linfocitica crónica (LLC) en estadio RAI IV Binet C de seis años de evolución, tratada con múltiples esquemas quimioterápicos, siendo el último con rituximab y bendamustina, el cual se suspendió seis meses previos a la consulta por complicarse con una insuficiencia renal con requerimiento de hemodiálisis que posteriormente resolvió de manera parcial. Su medicación habitual era furosemida.

La paciente cursó una infección respiratoria baja 30 días previos a la internación y fue medicada con antibióticos endovenosos en otra institución. Acudió a la guardia externa del hospital con un síndrome febril

* Médica Residente de Dermatología.

† Médico de Planta del Servicio de Dermatología.

‡ Jefa del Servicio de Patología.

|| Jefe del Servicio de Dermatología. Director de Postgrado de la Carrera en Dermatología.

Recibido:

21/Febrero/2016.

Aceptado:

12/Septiembre/2016.



Hospital Privado Universitario de Córdoba. Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

Conflictos de intereses:

de un mes de evolución, acompañado de vómito, astenia y anorexia, por lo que se decidió comenzar tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam.

Al segundo día del ingreso se procedió a interconsulta en el Servicio de Dermatología porque mostraba púrpura palpable en miembros inferiores, lesiones en diana con centro necrótico y periferia eritematoviolácea, algunas ampollas hemorrágicas y una hemorragia subungueal en cuarto dedo de pie izquierdo (*Figura 1*).

El laboratorio arrojó los siguientes datos: anemia normocítica, normocrómica (Hb 10.4 g/dL), leucopenia (GB 3,900/mL), linfocitosis (65%-2,535/mL), trombocitopenia (44,000/mL), hiponatremia e hipopotasemia leve (133 mmol/L y 3.2 mmol/mL, respectivamente), deterioro de la función renal (creatinina 1.79 mg/dL mientras que al ingreso Cr 1.28 mg/dL), GOT 59 U/L, GPT 30 U/L, FAL 366 U/L, LDH 628 U/L, PCR, 4.77 mg/dL, proteínas totales 6.6 g/dL, albúmina 2.3 g/dL, IgG sérica 2,415 mg/dL (valor normal hasta 1,440 mg/dL), inmunofijación en suero con banda monoclonal IgM kappa, TP 16 seg y KPTT 43 seg.

El sedimento urinario reveló hemoglobina +++, hematíes más de 30/campo y proteinuria con una relación proteína/creatinina de 0.7. Se tomó una radiografía de tórax que resultó normal y una ecografía abdominal que

evidenció hepatosplenomegalia. Se realizaron urocultivo, hemocultivos y coprocultivo que resultaron negativos.

Se solicitó un perfil reumatológico y serologías virales: Ag HBs reactivo, anticuerpo anti-HBs 86 mUI/mL, anti-VHC negativo y carga viral para CMV negativa. FR: 312 UI/mL, ANA y anti-ADN negativos. ANCA PR3 positivo. Actividad total del complemento normal (CH50 28 mg/dL) y C3 y C4 disminuidos (25 mg/dL y C4 8 mg/dL, respectivamente).

Como diagnósticos presuntivos se plantearon vasculitis leucocitoclástica, manifestación cutánea de una infección sistémica y eritema multiforme, por lo que se decidió realizar cuatro biopsias de piel para estudio histopatológico, inmunofluorescencia directa (IFD), estudios microbiológicos (para gérmenes comunes, hongos y BAAR) y PCR para *Candida spp*, *H. Capsulatum*, *C. neoformans* y *M. tuberculosis*.

La histopatología reveló vasculitis leucocitoclástica con componente purpúrico considerable (*Figura 2*) y la IFD depósitos fuertes de IgA y depósitos débiles de C3 en las paredes vasculares (*Figura 3*). Los estudios microbiológicos y las PCR resultaron negativos.

La paciente recibió tratamiento para LLC con bendamustina a dosis reducidas y prednisona a 1 mg/kg/día, evolucionó con desaparición de lesiones en piel y mejoría de la función renal.



Figura 1. Púrpura: lesiones purpúricas palpables, ampollas hemorrágicas y lesiones en diana en miembros inferiores.

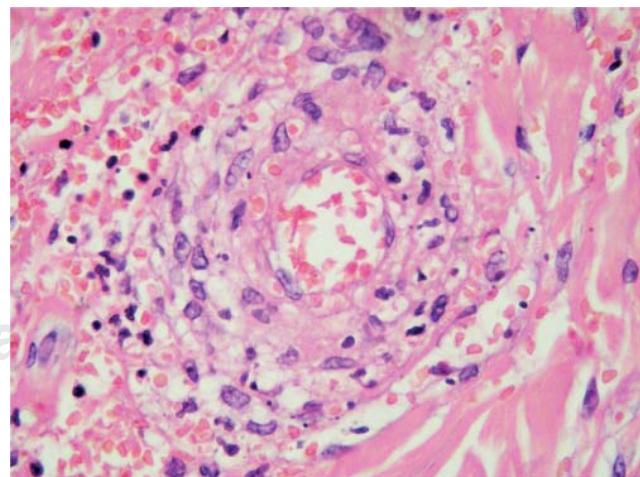


Figura 2. Vasculitis leucocitoclástica: denso infiltrado inflamatorio de neutrófilos con leucocitoclastia y extravasación eritrocitaria (H&E 40X).

DISCUSIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA perivasculares. Se caracteriza por una tétrada clínica que comprende púrpura palpable, dolor abdominal, artritis o artralgias y hematuria y/o proteinuria.¹

La vasculitis es más frecuente en niños, afecta principalmente a menores de 10 años. En adultos es más rara y se caracteriza por presentar daño renal con mayor frecuencia, produciendo insuficiencia renal hasta en 25% de los casos y necrosis cutánea. Los síntomas articulares son menos comunes.⁶

La exposición a un antígeno, generalmente secundario a una infección, fármacos u otros factores ambientales

podrían desencadenar la formación de anticuerpos o complejos inmunológicos que contienen IgA. Esta última se deposita en las paredes de pequeños vasos de la piel, intestino y riñón, produciendo una respuesta inflamatoria.

En niños es frecuente la presencia de una infección respiratoria 14 días antes de la aparición de la púrpura. Los gérmenes que se han relacionado con la PSH son estreptococo β hemolítico del grupo A, parvovirus B19, *Bartonella henselae*, *H. pylori*, parainfluenza, Coxsackie, adenovirus, virus de la hepatitis A y B, micoplasmas, virus Epstein Barr, virus de la Varicela y *Campylobacter*. También se han implicado fármacos tales como antibióticos betalactámicos, macrólidos, antiinflamatorios no esteroideos, quinidina, losartán y catarabina. Otros posibles antígenos propuestos han sido alimentos y picaduras de insectos.^{2,3}

En los adultos se ha observado una fuerte relación con neoplasias. Hasta 43.4% de adultos con PSH podrían tener una neoplasia asociada. Si bien la mayoría de las vasculitis se relacionan con neoplasias de origen hematológico, la PSH se asocia con mayor frecuencia a tumores sólidos: cáncer de pulmón (14%), tumores de la vía aerodigestiva alta, cáncer de próstata y de riñón. También se la ha vinculado a neoplasias hematológicas, entre ellas el mieloma múltiple y linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Los pacientes con PSH que padecen de una neoplasia subyacente suelen tener una edad de presentación mayor, siendo la media de 67.2 años.^{4,5}

El diagnóstico de la PSH se basa en los criterios propuestos por La Liga Europea contra las enfermedades reumáticas (EULAR) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) (*Tabla 1*).

La enfermedad tanto en adultos como en niños se caracteriza por mostrar púrpura palpable en la gran mayoría de los casos, es decir por pápulas eritematosas que

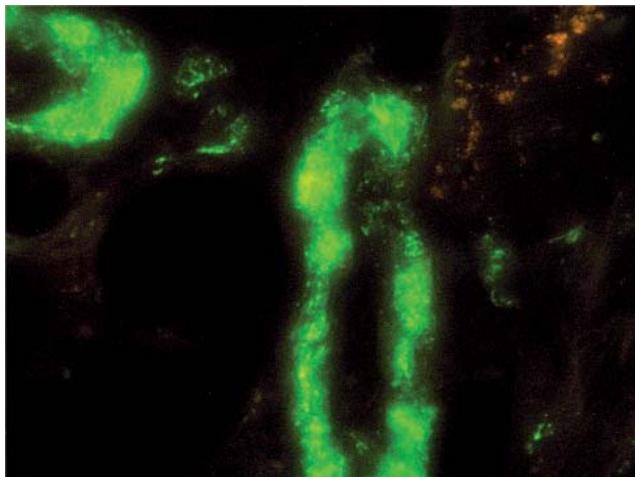


Figura 3. Inmunofluorescencia directa: depósitos de IgA en las paredes vasculares de la biopsia de piel (40X).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de PSH de EULAR/PRES.

Criterio	Definición
Púrpura (criterio mandatorio)	Púrpura no trombocitopénica (comúnmente palpable) o petequias, con predominio en miembros inferiores
1. Dolor abdominal	Difuso, tipo cólico, agudo. Puede incluirse intususcepción y hemorragia gastrointestinal
2. Histopatología	Típicamente, vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgA predominante
3. Artritis o artralgias	Artritis aguda: tumefacción o dolor articular con limitación al movimiento. Artralgia aguda: dolor sin tumefacción articular
4. Compromiso renal	Proteinuria $> 0.3 \text{ g}/24 \text{ h}$ o $> 30 \text{ mmol}/\text{mg}$ de la relación albúmina/creatinina en muestra aislada de orina Hematuria o recuento de glóbulos rojos $> 5/\text{campo}$ o cilindros hemáticos en el sedimento urinario o $\geq 2 +$ en tiras reactivas

Para realizar diagnóstico de PSH se requiere púrpura más uno de los demás criterios propuestos. Para púrpura de distribución atípica se requiere la demostración de depósitos de IgA en una biopsia.

no desaparecen a la vitropresión, que se localizan en zonas de declive o de mayor presión como miembros inferiores, glúteos y superficies extensoras de extremidades. También puede manifestarse mediante petequias, ampollas hemorrágicas, lesiones targetoides y necrosis cutánea, siendo esta última rara en niños y más frecuente en adultos.⁷

La artritis puede preceder a las manifestaciones cutáneas y en general compromete rodillas, tobillos y pequeñas articulaciones. Las manifestaciones articulares disminuyen en frecuencia a medida que aumenta la edad.⁷

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen dolor abdominal tipo cólico, vómito y hemorragia digestiva. Las complicaciones son raras y comprenden intususcepción, obstrucción y perforación intestinal. Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer antes que las manifestaciones purpúricas, lo que representa un desafío diagnóstico para gastroenterólogos y cirujanos.⁸

La afección renal comienza dentro del primer mes y rara vez se produce más de seis meses después de las manifestaciones cutáneas. Se caracteriza por hematuria y/o proteinuria de rango no nefrótico o nefrótico, aumento de la creatinina e hipertensión.

Los predictores de daño renal severo son insuficiencia renal inicial, valores de creatinina por encima de 1.35 mg/dL, proteinuria mayor a 1 g/día, edad mayor de 60 años, biopsia renal con necrosis fibrinoide en los glomérulos, daño crónico con fibrosis intersticial o glomeruloesclerosis.^{6,9} De 10 a 30% de los adultos con PSH acaba con insuficiencia renal.⁷

Los pacientes con PSH pueden mostrar niveles elevados de IgA en suero. Hasta 82% de niños con PSH pueden contener IgA ANCA,¹⁰ mientras que en 30% de los adultos IgA ANCA es el hallazgo más frecuente.

En un estudio realizado por Zhang y cols. se evaluó la presencia de ANCA en 28 pacientes con PSH con síntomas abdominales, en el que se detectó ANCA por IFI con una sensibilidad de 32.1% y especificidad de 100%.⁸ La presencia de IgA ANCA es lo más frecuente, luego de la antimieloperoxidasa y el hallazgo de anti-PR3 es muy raro. En la literatura sólo se han encontrado tres casos reportados de PSH con ANCA anti-PR3.¹¹ El hallazgo de ANCA se le ha asociado a mayor riesgo de daño renal.⁸

En los niños se considera una enfermedad de buen pronóstico, autorresolutiva de semanas a meses. Mientras que en adultos el pronóstico difiere por estar relacionada

con neoplasias y hasta 27% de los pacientes adultos con PSH puede morir por cáncer.⁶

El tratamiento de esta enfermedad suele ser de sostén, puesto que es una enfermedad autorresolutiva la mayoría de las veces. En casos prolongados puede recurrir al tratamiento con corticoides sistémicos, la dosis utilizada de manera habitual es prednisona a 1-2 mg/kg/día, aunque su beneficio no está del todo demostrado. En algunos casos se han utilizado ahorradores de corticoides como azatioprina a 2.5 mg/kg/día.¹² En casos con compromiso renal severo puede añadirse ciclofosfamida y plasmaférésis.^{3,6}

Se presenta un caso de PSH en un adulto que se manifestó con púrpura palpable con necrosis cutánea, insuficiencia renal, síntomas sistémicos y ANCA anti-PR3. La PSH podría estar relacionada con la infección respiratoria baja que la paciente había padecido un mes previo al inicio de la púrpura con la antibioticoterapia que recibió para dicha infección o con la infección por VHB. Sin embargo, consideramos que podría estar relacionada con la LLC, ya que la aparición de los síntomas de PSH coincidió con la recaída de la enfermedad posterior a la suspensión de la quimioterapia y la resolución del cuadro se produjo luego de la restitución del tratamiento.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, no debemos olvidar que la PSH puede afectar a adultos. En este grupo etario se observa mayor frecuencia de insuficiencia renal, necrosis cutánea y asociación a neoplasias internas, principalmente sólidas. Algunos autores sugieren investigar neoplasias o evaluar recaídas o metástasis de un tumor previamente diagnosticado.^{4,5} Por otra parte, los pacientes con PSH pueden contener ANCA, asociación que se ha relacionado a daño renal.⁸

Correspondencia:

Sabina Halac

Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.
Naciones Unidas Núm. 346,
Barrio Parque Vélez Sársfield, X5016KEIH,
Córdoba, República Argentina.
Tel: 054-0351-4688810
E-mail: sabinahalac@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Shinkai K, Fox LP. *Cutaneous vasculitis*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Third ed. Ed. Elsevier, 2012, pp. 385-410.
- Scheinfeld NS. *Henoch-Schönlein purpura*. [On-line] 2014 [acceso 06/09/2014] [Internet] Available in: <http://emedicine.medscape.com/article/984105-overview>
- Andrade R, Añon X, Pérez V, Amaral M, Llambi L, Baccino C y cols. Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto. *Arch Med Int [Revista en la Internet]*. 2011 Dic [citado 2014 Oct 24]; 33 (3): 71-75. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000300004&lng=es
- Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 (4): 394-401.
- Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (5): S65-70.
- Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (5): 1271-1278.
- Mazas MC. ¿Púrpura de Schönlein Henoch: Qué hay de nuevo? *Rev Argent Dermatol [on line]*. 2011; 92 (1): Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000100003&lng=es&nrm=iso. ISSN 1851-300X.
- Zhang Y, Wu Y, Ciorba MA, Ouyang Q. Significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in adult patients with Henoch-Schönlein purpura presenting mainly with gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (4): 622-626.
- Dedeoglu F, Kim S. Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis): Clinical manifestations and diagnosis. [On-line] UpToDate; 2014 [acceso 19 de agosto 2014]. Available in: www.uptodate.com
- Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M et al. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2004; 23 (5): 426-429.
- Bouli E, Majithia V, McMurray R. Adult-Onset-Henoch-Schonlein purpura with Positive c-ANCA (anti-Proteinase 3): case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2013; 33 (2): 493-496.
- Valdivia MD, Vaglio GG, Guzzi MM, Baztan PMC, Torre AC, Volonteri C y cols. Púrpura de Schönlein-Henoch en adultos. *Dermatol Argent*. 2012; 18 (1): 52-58.