



Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide

Rheumatoid vasculitis as first manifestation of rheumatoid arthritis.

Daniela Marín-Hernández,¹ Mauricio Orrantia-Vértiz,² Jorge Alberto Barragán-Garfias,² Jesús Duarte-Mote³

Resumen

La vasculitis reumatoidea es la complicación extraarticular más grave de la artritis reumatoide, con morbilidad y mortalidad altas. Se trata de un proceso inflamatorio que afecta principalmente los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, sus manifestaciones clínicas sobrevienen de forma heterogénea, la vasculitis cutánea y la neuropatía son las más comunes. Su incidencia ha disminuido en las últimas décadas debido a la administración temprana de fármacos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide. A pesar de la administración de ciclofosfamida y la existencia de medicamentos biológicos, continúa siendo un reto lograr el control de la enfermedad. Comunicamos el caso de un paciente de 50 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia, salvo tabaquismo, que inició con neuropatía secundaria a vasculitis con factor reumatoide y anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado positivos. La revisión bibliográfica pone al día los conocimientos acerca de la enfermedad para considerarla diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis reumatoidea; artritis reumatoide; vasculitis.

Abstract

The rheumatoid vasculitis is the most serious complication of rheumatoid arthritis, with high morbidity and mortality. It is an inflammatory process that affects small and medium vessels and that has heterogeneous manifestations, being the cutaneous lesions and neuropathy the most common. Its incidence has declined in the last decades because of the early use of disease modifying antirheumatic drugs. Despite the use of cyclophosphamide and the existence of biologic drugs, achieving the control of the disease continues to be a challenge. We present the case of a 50 year-old man, without relevant antecedents, only tobacco use, that presented with a vasculitic neuropathy, rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibody positive. This bibliographic review has the intention to update the knowledge of this entity and to be considered a differential diagnosis.

KEYWORDS: Rheumatoid vasculitis; Rheumatoid arthritis; Vasculitis.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Reumatología. Hospital Español de México, Ciudad de México.

³ Internista, FACP, Hospital General Regional Vicente Villada 220, IMSS, Toluca, Estado de México.

Recibido: julio 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Jesús Duarte Mote
jesusdm3@yahoo.com.mx>

Este artículo debe citarse como

Marín-Hernández D, Orrantia-Vértiz M, Barragán-Garfias JA, Duarte-Mote J. Vasculitis reumatoidea como primera manifestación de artritis reumatoide. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):480-485. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1566>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 50 años de edad con antecedente de tabaquismo desde hacía 30 años (índice tabáquico: 30) y consumo de alcohol de media botella al día. Ocho meses antes comenzó con dolor de tipo quemante y ardoroso en la región plantar acompañado de debilidad distal progresiva en los miembros inferiores, posteriormente tuvo los mismos síntomas en los miembros superiores. Este cuadro se acompañó de una dermatosis en el tronco y las extremidades caracterizado por pápulas y costras intermitente. Se le prescribió dexametasona, indometacina y metacarbamol, que tomó durante seis meses de manera continua sin mejoría. Quince días previos a su hospitalización comenzó con limitación en la dorsiflexión del pie derecho y marcha equina, por lo que acudió para valoración. Al interrogatorio dirigido dijo tener pérdida de peso de 11 kg, artralgias en los hombros, los codos, las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

En la exploración física se observó dermatosis en los brazos, las piernas, el tórax anterior y posterior caracterizada por pápulas, pústulas y costras, además de livedo reticularis de predominio en los miembros superiores (**Figura 1**). Edema y dolor a la palpación en las articulaciones interfalángicas proximales, con fuerza muscular 4/5 (escala de Daniels) en las extremidades superiores (proximal y distal) y 4/5 en los músculos proximales de las extremidades inferiores y 3/5 en los distales. Sin flexión dorsal del pie derecho, con pie péndulo (**Figura 2**).

De los estudios de laboratorio se obtuvo: factor reumatoide de 2600 UI/mL, C3 82.2 mg/dL, C4 5.2 mg/dL, ferritina 2373 ng/mL, VSG 65 mm/h, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado U/mL y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (C-ANCA) positivos. Se solicitaron anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia



Figura 1. Pápulas, pústulas y costras, además de livedo reticularis.



Figura 2. Falta de flexión dorsal del pie derecho con pie péndulo.

que fueron negativos, VIH por ELISA negativo, serología de hepatitis B y C negativa, PCR para citomegalovirus y virus Epstein-Barr negativa. El estudio neurofisiológico y electromiografía de las extremidades superiores e inferiores sugirió una severa polineuropatía de tipo mixto, que afectaba los nervios motores y sensitivos de

ambas extremidades, de predominio inferior, con evidencia de denervación aguda/activa.

Se trató con 1 g de metilprednisolona cada 24 horas durante tres días y 0.4 g/kg/día de inmunoglobulina intravenosa durante 5 días con mejoría en cuanto a la fuerza en las extremidades superiores e inferiores y alivio del dolor de tipo neuropático, sin recuperar la dorsiflexión del pie derecho. Se administró 1 g de ciclofosfamida intravenoso y fue egresado con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

DISCUSIÓN

La vasculitis reumatoidea la describió Bannatyne en 1898 como un infiltrado inflamatorio en la vasa nervorum de un paciente con neuritis.¹ En 1960 surgió como concepto en pacientes con artritis reumatoide que tenían vasculitis, con manifestaciones clínicas importantes, como dermatosis, úlceras, gangrena, neuropatía periférica e infartos viscerales.² En la actualidad no existe una definición universal, se reconoce como una enfermedad que se manifiesta de forma heterogénea en diferentes sistemas y afecta principalmente los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño.³

La vasculitis reumatoidea es la manifestación extraarticular más grave de la artritis reumatoide, con más de 40% de pacientes fallecidos a cinco años de su inicio.¹ Es una complicación poco común, afecta a 2-5% de los pacientes y es más frecuente en hombres, 2 a 4 veces más que en mujeres, en la mayoría de los casos afecta a pacientes con artritis reumatoide de larga evolución (al menos 10 años de duración).⁴

El curso de la enfermedad puede ser severo y se asocia con otras manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoideos, en más de 30% de los pacientes, y fibrosis pulmonar.⁵ Existen características propias del paciente que aumentan

el riesgo de vasculitis, como factor reumatoide y anticuerpos, sexo masculino, tabaco, nódulos reumatoideos y duración de la enfermedad.⁶

La prevalencia de vasculitis reumatoidea ha disminuido en las últimas décadas, se ha reportado entre 1 y 5%, mientras que en estudios de autopsia es de 15 a 31%.^{7,8}

Causa y patogénesis

En un metanálisis realizado por la Universidad de California, en el que se incluyeron más de 1500 pacientes, se encontró la relación entre vasculitis en pacientes con artritis reumatoide y tres genotipos que contienen doble dosis de epítomos compartidos, específicamente HLA-DRB1*0401/*0401, *0401/*0404 y *0101/*0401.⁹

Al tener como base este hallazgo genético, se han buscado desencadenantes potenciales de vasculitis reumatoidea, el más investigado es el tabaquismo. Un estudio de la Clínica Mayo sugiere que el tabaquismo es un predictor independiente de vasculitis y otras manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.¹⁰

La relación de vasculitis reumatoidea con el factor reumatoide, anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado y anticuerpos antinucleares sugiere una posible causa por inmunocomplejos. Sin embargo, no todos los pacientes con artritis reumatoide con inmunocomplejos circulantes o depositados en tejidos y altas concentraciones de anticuerpos padecen vasculitis.¹¹

Manifestaciones clínicas

La vasculitis reumatoidea es una enfermedad heterogénea con una amplia gama de manifestaciones clínicas, que puede ser vista como el desenlace final del daño vascular de artritis reumatoide. Una proporción considerable de



pacientes con artritis reumatoide padecen vasculitis subclínica. Los vasos más comúnmente afectados son los de la piel (90%) y la vasa nervorum de los nervios periféricos (40%), con menos frecuencia afecta el sistema nervioso central, los ojos, el corazón, los pulmones, los riñones o el sistema gastrointestinal.¹²

Las manifestaciones dermatológicas pueden sobrevenir como púrpura, petequias, infartos en el lecho ungueal, isquemia digital, gangrena, úlceras y vesículas principalmente en las extremidades inferiores y de forma bilateral.¹³

La afección en nervios periféricos se manifiesta principalmente como mononeuritis múltiple y neuropatía sensitiva o sensitivo-motora distal y simétrica. La primera es secundaria a la degeneración axonal que resulta de la vasculitis oclusiva o necrosante de la vasa nervorum. La manifestación clínica más común es la caída del pie o de la muñeca. Aunque la mononeuritis múltiple puede ocurrir en varias enfermedades, cuando se detecta en pacientes con artritis reumatoide de larga duración se considera diagnóstico de vasculitis reumatoidea.¹⁴

En el Hospital Cochin en París, Francia, se realizó un estudio de 35 pacientes con vasculitis reumatoidea y neuropatía, en el que se encontró mononeuritis múltiple en 51%, neuropatía distal simétrica sensitiva y sensitivo-motora en 34% y mononeuritis en 14%. El nervio que con mayor frecuencia se encontró afectado fue el peroneo (91%), seguido por el poplíteo (52%), ulnar (35%), mediano (13%) y radial (4%).¹⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de vasculitis reumatoidea se vincula con mortalidad considerable, por lo que se recomienda el examen histológico de una biopsia de tejido afectado. Se han sugerido varios marcadores serológicos para el diagnóstico

y seguimiento, como inmunocomplejos, complemento, anticuerpos antiendoteliales, ANCA, moléculas de adhesión, fibronectina, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado.¹⁶

En una cohorte de 81 pacientes con diagnóstico histológico de vasculitis reumatoidea, realizada en Amsterdam, se determinó el valor diagnóstico de las manifestaciones extraarticulares y marcadores serológicos de vasculitis reumatoidea. La existencia de neuropatía periférica o dermatosis (púrpura/petequias) aumenta la probabilidad de vasculitis reumatoidea histológica de 38 a 82%. De los marcadores serológicos, sólo la IgA, factor reumatoide y C3 contribuyeron a la probabilidad de vasculitis reumatoidea histológica.¹⁷

No existen criterios validados para el diagnóstico de la vasculitis reumatoidea, los últimos publicados son de 1984 por Scott y Bacon.¹⁸ Debido a que otras enfermedades pueden manifestar signos y síntomas similares, como aterosclerosis, insuficiencia venosa e infecciones, es necesario el estudio histológico del órgano afectado, aunque esto no siempre es posible. Por ello, la existencia de lesiones isquémicas o mononeuritis múltiple en un paciente con artritis reumatoide establecida sin otra explicación es suficiente para establecer el diagnóstico presuntivo.²

Tratamiento

La intensidad del tratamiento está determinada por el grado de daño sistémico y del órgano. La vasculitis reumatoidea leve, que sólo afecte la piel o los nervios periféricos puede ser tratada con prednisona y metotrexato o azatioprina. Para el tratamiento de una afección más grave se requieren dosis altas de esteroides y ciclofosfamida o biológicos.¹⁸

El Registro de Vasculitis de Norfolk reporta la administración de dosis altas de glucocorticoides

con ciclofosfamida intravenosa como tratamiento en 94% de los pacientes con vasculitis reumatoidea entre 2001 y 2010. Sin embargo, la mortalidad continuaba siendo alta, de 12% en el primer año y de 60% a cinco años, la infección y el daño orgánico secundario a vasculitis fueron las principales causas.¹⁹

En casos leves puede administrarse como primera línea de fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) metotrexato en combinación con prednisona. Se inicia a dosis de 10 mg a la semana y se titula hasta 20-25 mg basado en la eficacia y efectos adversos. Otra opción es la azatioprina a dosis de 50 a 150 mg al día.²⁰

El papel de los biológicos no está bien establecido, pero en los últimos años ha sido mejor aceptado, existen reportes en casos resistentes, pero también como tratamiento inicial. La prevalencia de títulos altos de anticuerpos apoya la idea de tratamiento contra los linfocitos B.^{21,22}

Del Registro Francés de Autoinmunidad y Rituximab se obtuvo información de 17 pacientes tratados con rituximab por vasculitis reumatoidea activa. Después de seis meses de tratamiento 71% logró la remisión completa, 24% respuesta parcial y 5% murió de vasculitis descontrolada. A los 12 meses 82% continuó en remisión completa; sin embargo, uno de cada tres pacientes tuvo recaída, restableciendo la remisión con la administración de rituximab. El rituximab representa una buena opción de tratamiento, pero se necesita dosis de mantenimiento.²³

El papel de la terapia antifactor de necrosis tumoral (TNF) es incierto, aun cuando el TNF está implicado en la patogénesis de la artritis reumatoide, existen reportes de que su administración puede servir como desencadenante de vasculitis.²⁴

REFERENCIAS

1. Bartels AJ. Rheumatoid vasculitis: Vanishing menace or target for new treatments? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(6):414-419.
2. Lanzillo BPN. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1196-1202.
3. Turesson C. Association of HLA-C3 and Smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2776-2783.
4. Laskaria K. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? *Ann Rheum Dis* 2010;69:469-471.
5. Voskuyl AE. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:407-413.
6. Makol A, Matteson EL, et al. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015 Jan; 27(1):63-70.
7. Ntatsaki E. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology* 2014;53:145-152.
8. Genta MS. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:88-98.
9. Hellmann MJN. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:929-930.
10. Gorman JD. Particular HLA-DRB1 Shared Epitope Genotypes Are Strongly Associated With Rheumatoid Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50 (11):3476-3484.
11. Kaye O. The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1996;23:253-257.
12. Chen KR. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002;147:905-913.
13. Cojocaru M. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Romanian J Int Med* 2015;53(2):128-132.
14. Maher LV. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1450-1451.
15. Genta M. Systemic rheumatoid vasculitis: A review. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:88-98.
16. Chadha P. Burning vasculitis. *Br Med J Case Reports* 2016;1-4.
17. Puechal X. Antitumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:880-884.
18. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76(3):377-384.



19. Scott DG. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:288-297.
20. Scott DGI. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *J Clin Exp Immunol* 1981;43:54-56.
21. Voskuyl AE. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-192.
22. Watts RA. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology* 2004;43:920-923.
23. Puéchal X. Associated with rheumatoid arthritis: results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res* 2012;64(3):331-339.
24. Puéchal X. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1618-1629.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems (OJS)* que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.