

## Casos clínicos

### Vasculitis reumatoidea como manifestación extraarticular en dos casos

#### *Rheumatoid vasculitis as an extra articular manifestation in two cases*

María Milena Pertuz Rebolledo, León Silvery, Cecilia Battaglia, Gustavo Medina, María José López Meiller

**Palabras clave:** artritis reumatoidea; vasculitis necrotizante; mononeuropatía, inmunosupresión.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (97-100)

División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Contacto de la autora:** María Milena Pertuz Rebolledo  
E-mail: mariapertuzrebolledo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 04/04/22  
Fecha de trabajo aceptado: 09/05/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Key words:** rheumatoid arthritis; necrotizing vasculitis; mononeuropathy; immunosuppression.

#### RESUMEN

La vasculitis reumatoidea es un proceso inflamatorio poco frecuente que confiere una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes con artritis reumatoidea (AR). Presenta una incidencia de 0,7 a 5,4% de los casos de AR y hasta un 40% de mortalidad a 5 años, siendo la manifestación extraarticular de mayor gravedad<sup>1,2</sup>.

Se caracteriza por el desarrollo de vasculitis necrotizante; ocurre típicamente en pacientes masculinos con AR seropositiva de larga data, nodular y erosiva, tabaquistas y, en general, tiene mal pronóstico.

Se presenta una serie de casos, paciente masculino y femenino con AR y manifestaciones extraarticulares, necrosis digital y compromiso multiorgánico, interpretados como cuadros de vasculitis reumatoidea, realizando tratamiento de referencia con inmunosupresores.

#### ABSTRACT

Rheumatoid vasculitis is a rare inflammatory process that confers significant morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA); it has an incidence of 0.7 to 5.4% of RA cases and up to 40% mortality at five years, making it the most serious of all the extra-articular manifestations of RA<sup>1,2</sup>.

It is characterized by the development of necrotizing vasculitis, it typically occurs in male patients with long-standing seropositive RA, erosive nodular, smokers and generally has a poor prognosis.

A series of cases is presented, male and female with RA and extra-articular manifestations, digital necrosis and multiorgan system involvement, interpreted as rheumatoid vasculitis, undergoing treatment with immunosuppressants.

## INTRODUCCIÓN

La vasculitis reumatoidea (VR) es una de las manifestaciones extraarticulares más graves de la artritis reumatoidea (AR), con importante morbimortalidad, que requiere un tratamiento agresivo<sup>1</sup>. Es una manifestación infrecuente, que afecta aproximadamente al 5% de los pacientes con AR de larga data, aunque también puede aparecer como manifestación temprana. Se presenta como una vasculitis de pequeños y medianos vasos que puede comprometer cualquier órgano; en el 90% de los casos, el más involucrado es la piel<sup>2</sup>.

Si bien con las nuevas terapias inmunosupresoras su prevalencia se ha reducido, aún puede presentarse, por lo cual el diagnóstico temprano y oportuno es de vital importancia.

### Caso clínico 1

Varón de 42 años, con antecedente de AR doblemente seropositiva, en tratamiento irregular con metotrexato 15 mg/semana y leflunomida 20 mg/día desde 2011.

Dos meses previos a la consulta inicia con poliartralgias a predominio de rodilla izquierda, y lesiones cutáneas pruriginosas en dedos de la mano. Había cursado internación en otra institución donde recibió tratamiento antibiótico con amoxicilina clavulánico, interpretándose infección de piel y partes blandas.

Evoluciona con cambios de coloración en pulpejos de los dedos de la mano izquierda e incapacidad para realizar dorsiflexión del pie izquierdo, por lo cual consulta nuevamente.

Ingresa a nuestra institución con lesiones compatibles con necrosis de primer y cuarto dedo de mano izquierda, y segundo dedo de mano derecha, caída de pie izquierdo con hipoestesia e hiporreflexia, posible neuropatía severa y escleromalacia bilateral (Figuras 1 y 2).

En la radiografía de manos se evidencian erosiones en cuarta metacarpofalángica izquierda, subluxación de quinto dedo de mano izquierda y pinzamiento de interfalángicas proximales en mano derecha. Doppler arterial de miembro superior izquierdo con abundantes placas fibrocálcicas en arteria cubital izquierda, arteria radial y digital del pulgar, y ausencia de flujo Doppler en arteria cubital en tercio distal con dilatación y material ecogénico en su interior con relación a trombosis.

Resultados de laboratorios: factor reumatoide 380 UI/ml (positivo), anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) 159 U (positivo).

Anticuerpos antinucleares (FAN), antimieloperoxidasa (MPO), proteinasa 3 (PR3), anticuerpos nucleares extraíbles (anti-Ro, anti-La) y crioglobulinas negativas, C3 y C4 normales. Inhibidor lúpico negativo. Serologías virales (virus de inmunodeficiencia humana -VIH-, hepatitis B y C) negativas. Eritrosedimentación 24 mm/h y proteína C reactiva (PCR) positiva.

Evoluciona durante la internación y se agrega compromiso del pie derecho con hipoestesia en el dorso y disminución de la fuerza, presentando en ese momento neuropatía severa de ambos pies.

El electromiograma del miembro superior derecho y de ambos miembros inferiores evidencia inexcitabilidad sensitiva de ambos nervios surales, cubitales y nervio radial derecho, y reducción de amplitud motora de ambos nervios cubitales. Resultado: mononeuropatía múltiple axonal sensitivo motora aguda/subaguda.

Se interpreta el caso como VR con mononeuropatía periférica e isquemia digital; se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona (500 mg/día por 3 días), y se continúa con metprednisona 40 mg/día vía oral y un pulso de ciclofosfamida de 1 g.

Luego del pulso de ciclofosfamida, se objetiva recuperación de la fuerza y sensibilidad en el pie derecho, sin progresión de las lesiones necróticas. Se otorga alta hospitalaria con buena evolución, en plan de descenso de corticoides y pulsos mensuales de ciclofosfamida hasta completar 6 g totales.

Figura 1: Escleromalacia.



Figura 2: Costras necróticas.



## Caso clínico 2

Mujer de 66 años, con antecedente de AR desde el año 2000, doble seropositiva, en tratamiento con leflunomida 20 mg/día y meprednisona 4 mg/día, con mala adherencia al tratamiento. Con antecedente hace 1 año de necrosis digital en pie izquierdo asociado a flictenas hemorrágicas, realizando tratamiento con antibióticos y curaciones, evolucionando con amputación del primero al cuarto dedo.

Consulta por cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por necrosis en primer, segundo, cuarto y quinto dedo del pie derecho (Figura 3).

Como hallazgos relevantes, al examen físico presenta escleromalacia, dedos de ambas manos con desviación en ráfaga cubital; articulaciones no dolorosas ni inflamadas.

En el laboratorio: factor reumatoideo (FR) 180 UI/mL, anti-CCP mayor a 500 UI, C3 (91) y C4 (22) normales, anticuerpos antifosfolipídicos negativos. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAp) 1/160. Crioglobulinas positivas al séptimo día, FAN, anticuerpos anti-DNA, anticuerpos nucleares extraíbles (anti-Ro, anti-La, anti-Sm) negativos. Hematocrito 36% Hb 11,8 g/dL, glóbulos blancos  $21,1 \times 10^9/L$ , neutrófilos 71%, linfocitos 14,7%, eosinófilos 0,4%, plaquetas  $430 \times 10^9/L$ , creatinina 0,4 mg/dl, urea 19 mg/dL, glutamato oxalacetato (GOT) 14 U/L, glutamato piruvato (GPT) 8 U/L, fosfatasa alcalina (FAL) 97 U/L, eritrosedimentación de 45 mm/h, PCR 0,40 mg/dL. Serologías virales (hepatitis B, hepatitis C, VIH) y prueba serológica para sífilis (VDRL) negativas.

Ante la sospecha de VR se inicia tratamiento con pulsos de 500 mg de metilprednisolona durante 3 días asociado a tratamiento antibiótico endovenoso empírico por posible infección de piel y partes blandas. Evoluciona con deterioro del sensorio, dolor abdominal, diarrea y empeoramiento del estado general, por lo cual requiere monitoreo en unidad de terapia intensiva donde recibe tratamiento con drogas vasoactivas y asistencia respiratoria mecánica.

Se realiza laparotomía exploradora con evidencia de múltiples adherencias enteroparietales, peritonitis en cuatro cuadrantes, marco colónico con signos de edema e inflamación, sin perforación. No se toman biopsias.

La biopsia de piel en la planta del pie derecho informa epidermis desprendida, con capa córnea hiperortoqueratósica; en la dermis reti-

cular, vasos con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, neutrófilos en el espesor de la pared y congestión en su luz. Inmunofluorescencia directa (IFD) para IgG, IgA, IgM y C3 negativas, lo que arroja el diagnóstico de vasculitis.

Evoluciona con progresión de necrosis en miembros superiores y se decide iniciar 1 g de ciclofosfamida endovenosa. A pesar del tratamiento instaurado, la paciente fallece a causa del compromiso multiorgánico.

Figura 3: Necrosis digital.



## DISCUSIÓN

La VR se presenta en pacientes con AR de larga evolución (10 a 14 años), aunque puede observarse en los primeros 5 años del diagnóstico. Es más frecuente en el sexo masculino, en tabaquistas, y en enfermedad erosiva con presencia de anticuerpos a altos títulos y nódulos subcutáneos<sup>1,3</sup>.

La presentación clínica es heterogénea. Involucra vasos sanguíneos de cualquier tamaño, con afección de múltiples órganos; la piel y el sistema nervioso periférico (nódulos reumatoideos, úlceras, petequias, livedo reticularis, necrosis digital gangrena periférica y mononeuritis múltiple) son las más comunes, así como el compromiso ocular y pericárdico. El compromiso intestinal, pulmonar, renal y del sistema nervioso central es menos frecuente y de peor pronóstico. La vasculitis órgano específica puede conducir al infarto de dicho órgano, y el pronóstico depende del tamaño de vaso afectado, del sitio y del número de vasos comprometidos<sup>2</sup>.

Aunque no existen criterios diagnósticos validados para VR, Scott y Bacon la definieron como la presencia de uno o más de las siguientes manifestaciones: 1) mononeuritis múltiple o neuropatía periférica; 2) gangrena periférica; 3) biopsia compatible con arteritis necrotizante del órgano afectado, excluyendo otras causas<sup>4</sup>.

El abordaje diagnóstico conlleva la combinación de antecedentes médicos y síntomas del paciente,

examen físico, exámenes de laboratorios y biopsia del tejido afectado (piel, músculo, nervio, órgano), siendo esta última la prueba confirmatoria<sup>5</sup>.

Como hallazgos del laboratorio pueden mencionarse: anemia de trastornos crónicos, elevación de reactantes de fase aguda, hipergammaglobulinemia policlonal, anticuerpos positivos de AR, hipocomplementemia, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) o anti MPO<sup>2</sup>.

En ausencia de pautas de tratamiento, el abordaje empírico consiste en glucocorticoides orales (0,5 mg/ 1 mg/kg) asociados a drogas modificadoras de la enfermedad convencionales (DMARc) en casos leves a moderados, y pulsos de glucocorticoides endovenosos (EV) durante 3 días asociados a ciclofosfamida, rituximab o un agente anti-TNF, en casos de VR severa que incluya el daño de múltiples órganos y/o sistemas<sup>6-8</sup>.

Con el advenimiento de nuevos tratamientos, terapias biológicas, cambios en la prescripción de fármacos modificadores de la enfermedad y la disminución de factores de riesgo (tabaquismo activo), es cada vez más tardía la presentación de manifestaciones extraarticulares y menor la incidencia de VR<sup>6</sup>.

Se describieron dos casos clínicos de pacientes con compromiso extraarticular, principalmente cutáneo, con diagnóstico de AR de larga data y anticuerpos positivos. Se destaca que, a pesar de la baja incidencia de compromiso intestinal en la VR, la paciente del caso 2 presentó afectación de este órgano lo que provocó la descompensación hemodinámica y su posterior fallecimiento.

## CONCLUSIONES

La VR tiene una forma de presentación clínica heterogénea. La afección de múltiples órganos la convierte en un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. Por la elevada morbimortalidad que representa, la identificación de signos y síntomas en forma temprana y la instauración de un tratamiento precoz son de vital importancia para mejorar la evolución clínica de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015 Jan;27(1): 63-70.
2. Cojocaru M, Cojocaru IM, Chicos B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2015;53(2):128-132.
3. Ikeda T, Mikita N, Furukawa F, Iwahashi Y. A case of rheumatoid vasculitis with acquired reactive perforating collagenosis. *Mod Rheumatol* 2019 May;29(3):547-550.
4. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-384.
5. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case control study. *Rheumatology* 2014;53:890-899.
6. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jan;53(1):145-52.
7. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, et al. Rituximab therapy for systemic rheumatoid vasculitis: indications, outcomes, and adverse events. *J Rheumatol* 2020 Apr;47(4): 518-523.
8. De Cerqueira DPA, Pedreira ALS, de Cerqueira MG, Santiago MB. Biological therapy in rheumatoid vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2021 May;40(5):1717-1724.