Caso clínico 30.03.2022

Alicia Romero Calvo. R2 Medicina Interna

Dr. Carlos Fernando Martínez Ramos

• Motivo de consulta: varón de 63 años con fiebre.

- Motivo de consulta: varón de 63 años con fiebre.
- Antecedentes personales:
 - Alergia a contraste yodado.
 - Síndrome de Brugada, portador de DAI implantado hace 10 años, sin que haya notado nunca su entrada en funcionamiento.
 - Heterocigótico para mutación gen protrombina.
 - Tratamiento actual: paracetamol.

- Motivo de consulta: varón de 63 años con fiebre.
- Antecedentes personales: Alergia a contraste yodado. Síndrome de Brugada, portador de DAI implantado hace 10 años, sin que haya notado nunca su entrada en funcionamiento. Heterocigótico para mutación gen protrombina. Tratamiento habitual: paracetamol.
- Enfermedad actual: Encontrándose previamente bien comienza dos meses antes con gonalgias y dolores con cierta rigidez de pantorrillas; se suman dolores menos evidentes en tobillos. Cefalea, no intensa, acompañante que precisa paracetamol. Astenia con cierta debilidad generalizada y de cintura pelviana al levantarse de la sedestación. Un mes antes fiebre de predominio vespertino, de hasta 39°. El día anterior a la consulta tiene dolor en hombro derecho con debilidad para la elevación.

- Anamnesis: contacto con gallinas, perros, gatos y cabra. No picaduras. No pérdida de peso. Trabaja en huerta.
- Exploración física: Consciente, orientado y colaborador. Constantes normales. Buen estado general, buena coloración de piel y mucosas, no exantemas ni adenopatías periféricas. Discreto engrosamiento de arteria temporal derecha, con dudosa disminución de latido temporal derecho.
 - AC: Corazón rítmico a 80/m, sin soplos. AP: Auscultación pulmonar normal.
 - Abdomen globuloso, con aumento de panículo adiposo, blando, depresible, sin masas ni megalias, no signos de irritación peritoneal, ruidos peristálticos conservados. Puñopercusión renal bilateral negativa.
 - Extremidades sin edemas. No dolores a la presión en músculos. No artritis. Disminución funcional para la elevación a nivel de hombro derecho, izquierdo normal.

- Pruebas complementarias:
 - **Hemograma**: Leucocitos 11800 con 71% N. Hb 11,4 con índices normales. Plaquetas 505000. VSG: 74.
 - **Coagulación**: TP 31". TP 62%. INR 1,38. FNG 979
 - Bioquímica: Glucosa 98. Urea 36. Creatinina 1,04. FG 76. GOT 14. GPT 23. FA 71: GGT 32. Calcio 9. Fósforo 4,05. CK 28. LDH 155. Magnesio 2,44. Cloro 97. Sodio 136. Potasio 3,9. Magnesio 2,44. Fe 26, Transferrina 124, ferritina 554, IST: 21%. Fólico 8,32. B12 390. Aldolasa normal. PCR 182. ECA 19. Tiroideas normales. FR 19. Glicoproteína ácida 265 (50-130). PCT 0,15.
 - Proteinograma con perfil inflamatorio. Inmunoglobulinas normales.
 - Sistemático de orina: proteinuria negativa. 11-25 hematíes/c y 0-5 leucocitos/campo.

- Pruebas complementarias:
 - Microbiología:
 - VHA, VHB, VHC, VIH, Brucella, Salmonella, Lues, C. burnetti, Borrelia burgdorferi, tularemia: negativos.
 - CMV: IgM negativo con IgG: positivo. VEB: Ig G: positivo.
 - Mantoux negativo. COVID 19 negativo.
 - Hemocultivos y urocultivo: negativos.
 - Marcadores T: CEA, PSA. alfafetoproteína, B2microglobulina, CA 19.9, CA 12.5: negativos.
 - Autoinmunidad: FR, ANA, anti DNA, ENA, anticardiolipina, antibeta2 glicoproteína, anticitrulinado: negativos.

Pruebas complementarias:

- Rx de tórax: engrosamientos pleurales apicales, cicatriciales. Signos radiológicos de EPOC. Ligera cardiomegalia. Hilios pulmonares prominentes. DAI infraclavicular izquierdo, unicameral, con cable aparentemente integro y punta de electrodo en VD. Signos de desmineralización ósea difusa. Ligero acuñamiento anterior en alguno de los cuerpos dorsales medios.
- TAC torácico y abdominal: enfisema paraseptal en segmento apical del lóbulo inferior izquierdo. Varios nodulillos milimétricos, de predominio en lóbulos superiores y subpleurales, totalmente inespecíficos. Pequeña hernia de hiato. Granulomas hepáticos calcificados.
- Ecografía doppler de arterias temporales: las arterias temporales son permeables, no objetivándose engrosamientos murales ni estenosis. Se objetiva alguna placa de ateroma calcificada puntiforme, no significativa. En la exploración ecográfica no engrosamientos murales o signos inflamatorios perivasculares que sugieran arteritis.

En resumen...

- Varón de 63 años con fiebre de hasta 39°C de un mes de evolución.
- Debilidad de cinturas, astenia y artralgias de dos meses de evolución.
- Cefalea.
- Parámetros inflamatorios:
 - PCR 192, trombocitosis, hiperfibinogenemia, VSG elevada, glicoproteína ácida alta.
 - Proteinograma perfil inflamatorio.

FIEBRE

- Infecciones
- Neoplasias
- Enfermedades reumatológicas sistémicas

FIEBRE

- Infecciones
- Neoplasias
- Enfermedades reumatológicas sistémicas

INFECCIONES

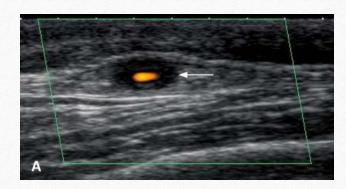
- Abscesos (pélvicos y abdominales)
- Endocarditis infecciosa (2-5% hemocultivos negativos) → ETT
- Osteomielitis → Pruebas de imagen
- PCR CMV y VEB

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- Arteritis de células gigantes
 Polimialgia reumática
- Otras vasculitis → PAN
- Enfermedad de Still del adulto
- Miopatías inflamatorias
- LES

- Pericondritis recidivante
- Enfermedad de Behçet
- Otras enfermedades:
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - Esclerodermia
 - Espondilitis anquilopoyética

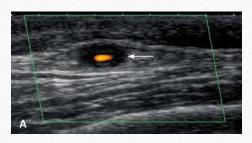
- Inicio >50 años (15% FOD)
- Cefalea de nueva aparición o de nuevas características
- Alteraciones en la exploración de la arteria temporal
- VSG > 50 mm/h
- Biopsia patológica → Ecografía



- Inicio >50 años (15% FOD)
- Cefalea de nueva aparición o de nuevas características
- Alteraciones en la exploración de la arteria temporal
- VSG > 50 mm/h
- Biopsia patológica → Ecografía

Polimialgia reumática

- Edad >50 años
- Dolor de tipo inflamatorio en: cuello, cintura escapular o pelviana
- VSG > 40 mm/h
- Rápida resolución de los síntomas con dosis bajas de esteroides



Criterios clasificatorios (ACR/EULAR)	Sin ecog rafía	Con eco grafí a
Rigidez matutina >45 minutos	2	2
Dolor en caderas o limitación de movimiento	1	1
Ausencia de FR o ACPC	2	2
Ausencia de afectación de otra articularción	1	1
Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis en al menos un hombro o una cadera.	0	1

Polimialgia reumática

- Edad >50 años
- Dolor de tipo inflamatorio en: cuello, cintura escapular o pelviana
- VSG > 40 mm/h
- Rápida resolución de los síntomas con dosis bajas de esteroides

Criterios clasificatorios (ACR/EULAR)	Sin ecog rafía	Con eco grafí a
Rigidez matutina >45 minutos	2	2
Dolor en caderas o limitación de movimiento	1	1
Ausencia de FR o ACPC	2	2
Ausencia de afectación de otra articularción	1	1
Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis en al menos un hombro o una cadera.	0	1

Polimialgia reumática

- Edad >50 años
- Dolor de tipo inflamatorio en: cuello, cintura escapular o pelviana
- VSG > 40 mm/h
- Rápida resolución de los síntomas con dosis bajas de esteroides

Afectación bilateral

Otras vasculitis

- PANARTERITIS
 NODOSA. Segunda causa de FOD asociada a vasculitis.
 - En relación con VHB y VHC
 - Pérdida de peso
 - Livedo reticularis
 - Mononeuropatía múltiple
 - Afectación renal
 - Alteracioens arteriográficas

- ARTERITIS DE TAKAYASU. Afectación aórtica.
- GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS
 - Afectación renal y pulmonar
- VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
 - Púrpura leucocitoclástica.

Otras vasculitis

- PANARTERITIS
 NODOSA. Segunda causa de FOD asociada a vasculitis.
 - En relación con VHB y VHC
 - Pérdida de peso
 - Livedo reticularis
 - Mononeuropatía múltiple
 - Afectación renal
 - Alteraciones arteriográficas

- ARTERITIS DE TAKAYASU. Afectación aórtica.
- GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS
 - Afectación renal y pulmonar
- VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
 - Púrpura leucocitoclástica.

Enfermedad de Still del adulto

- Más común en <50 años.
- Fiebre en picos de predominio vespertino
- Artralgia o artritis no erosiva.
- Ferritina elevada (> 3.000 ng/ml)
- Rash maculopapular rosa-salmón en tronco y extremidades.

Criterios de Yamaguchi

Criterios mayores:

- Fiebre sobre 39° >1 semana
- Artralgias/artritis >2 semanas
- Rash evanescente
- Leucocitos >10.000
- Neutrófilos >80%

Criterios menores:

- Odinofagia
- Linfoadenopatía
- Alza enzimas hepáticas
- F reumatoideo (-)
- Ac antinucleares (-)

Diagnóstico: 5 criterios

2 deben ser mayores

Enfermedad de Still del adulto

- Más común en <50 años.
- Fiebre en picos de predominio vespertino
- Artralgia o artritis no erosiva.
- Ferritina elevada (> 3.000 ng/ml)
- Rash maculopapular rosa-salmón en tronco y extremidades.

Criterios de Yamaguchi

Criterios mayores:

- Fiebre sobre 39° >1 semana
- Artralgias/artritis >2 semanas
- Rash evanescente
- Leucocitos >10.000
- Neutrófilos >80%

Criterios menores:

- Odinofagia
- Linfoadenopatía
- Alza enzimas hepáticas
- F reumatoideo (-)
- Ac antinucleares (-)

Diagnóstico: 5 criterios

2 deben ser mayores

Miopatías inflamatorias

- Enfermedades sistémicas adquiridas que cursan con:
 - Debilidad muscular
 - Elevación de enzimas musculares
 - Manifestaciones extra esqueléticas: fiebre, pérdida de peso, alteraciones cutáneas, artralgias, alteraciones cardiacas...

DERMATOMIOSITIS

POLIMIOSITIS

MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Miopatías inflamatorias

- Elevación de CPK, LDH, GOT, GPT y aldolasa
- Anticuerpos: ANA (80%) y anticuerpos específicos (anti-Jo1, anti-Mi y anti-SRP)
- EMG y biopsia muscular

DESCARTAR NEOPLASIAS

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- Arteritis de células gigantes
 Polimialgia reumática
- Otras vasculitis → PAN
- Enfermedad de Still del adulto
- Miopatías inflamatorias
- LES

- Pericondritis recidivante
- Enfermedad de Behçet
- Otras enfermedades:
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - Esclerodermia
 - Espondilitis anquilopoyética

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

- Biopsia de la arteria temporal
- Ecografía hombro
- Anticuerpos miopatías inflamatorias
- Iniciar corticoides

- Ecocardiograma
- Pruebas de imagen: RM, TC, M. Nuclear.

Sesión clínica de Medicina Interna 30/03/2022

Alicia Romero (MIR de Medicina Interna)

Carlos Martínez Ramos (MI)

Biopsia de arteria temporal izquierda:

Mínima inflamación linfohistiocitaria periadventicial puesta de manifiesto con técnicas inmunohistoquímicas (CD3/CD68). Fragmentación focal de fibras elásticas sin cambios de vasculitis ni daño a nivel de la capa media. Compatible con lesión borderline inflamatoria periadventicial sin afectación de capa media.

Exámenes complementarios

Luevo sedimento urinario:

- 50-75 hematies/campo
- Algunos cilindros hialinos y granulosos
- Proteinuria: 0,31 gramos/día. Albuminuria 62 mg/g. Leve aumento de cadenas ligeras K y L
- ► ANCA: positivos 1/640
 - Tipo C-ANCA
 - Aptiproteinasa 3: 38
 - Anti MPO negativos
- Crioglobulinas y anti membrana basal: negativos.
- Ecografía abdominal: dilatación de ambas pelvis renales por replecciónvesical. Próstata aumentada de tamaño (45cc). Esteatosis hepática.
- Rx de senos paranasales: normales.
- EMG: no fue posible por tener DAI

Diagnóstico:

Vasculitis ANCA positivo

Sesión clínica 30/03/2022

Vasculitis ANCA positivo

- 1.- Granulomatosis con poliangeitis
- 2- Poliangeitis microscópica
- 3.- Granulomatosis eosinofilica
- 4.- Vasculitis limitada a los riñones
- 5.- Vasculitis inducida por fármacos

Vasculitis ANCA positivo

1.- Granulomatosis con poliangeitis

- El 90% ANCA positvos
- 80-90% Proteinasa 3

2.- Poliangeitis microscópica

- 90% son ANCA positivos
- La mayoría MPO

3.- Granulomatosis eosinofilica

• 75-80% MPO

4.- Vasculitis limitada a riñones

- 30-40% ANCA positivos
- MPO más que proteinasa 3
- En 2 estudios el 73 y 79% de los positivos más posibilidad de afectar a otros órganos
- 10-50% tienen antiMB y MPO. Si ambos se asocian a más recaídas

- Vasculitis asociada a fármacos

- La mayoría MPO y muchas veces a título alto
- Hidralazina, propiltiuracilo, metimazol, minocilina
- Alopurinol, penicilamina, procainamida, clozapina, fenitoína, rifampicina, cefotaxima, INH, indometazina:
 - Se los cataloga como "lupus asociados", pero son vasculitis. Su asociación no está bien establecida.

6.- Enfermedades reumáticas, colagenóticas. Infecciones (Endocarditis bacteriana).

Sesión clínica 30/03/2022

No distinguibles por tipo de ANCA

Tratamiento vasculitis ANCA

- 1. Inducción para la remisión
- 2. Mantenimiento
- 3. Monitoreo
 - 1. Actividad
 - 2. Efectos secundarios de fármacos

Dosis altas de corticoides + agente inmunosupresor

Tratamiento vasculitis ANCA

Si riesgo vital o de órganos

Coticoides: 1 mg/Kg al día +



Rituximab o Azatioprina o Metotrexate o Micofenolato tras remisión

Si no riesgo vital o de órganos

Coticoides + metotrexato o Rituximab

Estudio RAVE

El ensayo **Rituximab** for ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de no inferioridad que comparó la terapia de inducción con rituximab (375 mg/m ² por semana durante cuatro semanas) o ciclofosfamida oral (2 mg/kg por día) en 197 pacientes con GPA (75 por ciento de los pacientes inscritos) o MPA (25 por ciento); El 49 por ciento de los pacientes fueron diagnosticados recientemente y el resto tenía enfermedad recurrente. Todos los pacientes recibieron de uno a tres pulsos de metilprednisolona (1000 mg) seguido de prednisona (1 mg/kg por día). A los seis meses, las tasas de inducción de la remisión en los pacientes tratados con rituximab fueron similares a las de los tratados con ciclofosfamida (64 frente a 53 por ciento, respectivamente). Además, en los 100 pacientes con enfermedad recurrente, el rituximab fue superior a la ciclofosfamida en la inducción de la remisión (67 frente al 42 por ciento) a los seis meses. Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los dos grupos.

De los 197 pacientes inscritos inicialmente en RAVE, los 146 pacientes que alcanzaron la remisión completa fueron seguidos hasta el mes 18. En este ensayo, los pacientes tratados con rituximab no recibieron más terapia, mientras que los pacientes tratados con ciclofosfamida fueron convertidos a inmunosupresores con azatioprina dentro de los primeros seis meses de tratamiento. A los 18 meses, la proporción de pacientes que permanecieron en remisión completa fue similar al comparar la inducción basada en rituximab con ciclofosfamida (39 versus 33 por ciento). Además, el número de muertes o la tasa de infecciones graves fue similar entre los grupos de tratamiento.

N Engl J Med, 363 (2010), pp. 221-232

Estudio RITUXVAS

En un ensayo más pequeño (<u>Rituximab</u> versus <u>ciclofosfamida</u> en vasculitis renal asociada a ANCA [RITUXVAS]), 44 pacientes con vasculitis renal asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) recién diagnosticada fueron asignados en una proporción de 3:1 para recibir <u>metilprednisolona</u> por vía intravenosa (IV) (1000 mg) seguido de metilprednisolona oral (1 mg/kg por día con reducción a 5 mg por día al final de los seis meses) más rituximab (375 mg/m ² por semana durante cuatro semanas) en combinación con dos pulsos de ciclofosfamida IV (15 mg/kg) o ciclofosfamida IV (15 mg/kg cada dos semanas por tres dosis seguidas de infusiones cada tres semanas) durante tres a seis meses seguido de <u>azatioprina</u> [19,20]. A los 12 y 24 meses en RITUXVAS, la tasa de remisión sostenida (definida como la ausencia de actividad de la enfermedad durante al menos seis meses) fue similar entre los grupos de rituximab/ciclofosfamida y ciclofosfamida sola (76 frente a 82 por ciento). La tasa de eventos adversos a los 12 meses también fue similar entre los dos grupos.

N Engl J Med, 363 (2010), pp. 211-220