

Poliarteritis nodosa en el niño: informe del primer caso en Camagüey

Polyarteritis nodosa in children: first case report in Camagüey

Dra. Tania Cristobo Bravo ^I; Dra. María Josefa Lacoste Piñar ^I; Dra. Julieta Salellas Brínguez ^I; Lic. Yoandra González Sáez ^{II}

I Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

II Facultad de Enfermería Phan Nghoc Tach. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba. yoandrags@finlay.cmw.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la poliarteritis nodosa es una vasculitis de vasos medianos, caracterizados por inflamación o necrosis de los vasos sanguíneos que conducen a su oclusión y por tanto a la isquemia del tejido que irrigan.

Caso clínico: paciente de 15 años de edad, color de piel blanca, masculino, con historia de cuadros febriles prolongados sin diagnóstico, por lo que tuvo múltiples ingresos en diferentes instituciones del país con la sospecha de inicio de una histiocitosis o enfermedad linfoproliferativa, para lo cual se le realizaron diversos estudios que incluyeron a la médula ósea sin infiltración y biopsia de ganglios, los resultados descartaron estas enfermedades. En uno de esos episodios y luego de tres años es remitido al servicio de reumatología pediátrica de la provincia de Camagüey, con historia de fiebre de hasta 38.5 °C durante 16 días, una úlcera infectada en el brazo derecho con un estafilococo en cultivo de la misma. Al examinarlo además se constató fenómeno de Raynaud y livedo reticulares, lo que sugirió la posibilidad diagnóstica de una vasculitis.

Conclusiones: se realizaron los anticuerpos antinucleares que fueron positivos y confirmaron el diagnóstico de la poliarteritis nodosa, el cual se efectuó luego de tres años de evolución; en estos momentos bajo tratamiento de inmunosupresión extrema, con altas dosis de esteroides y ciclofosfamida con evolución favorable del

cuadro general, desaparición de la fiebre, pero se mantiene daño a nivel de los vasos coronarios, renales y en las regiones distales de las cuatro extremidades ya establecidos previamente.

DeSC: POLIARTERITIS NUDOSA; ENFERMEDAD DE RAYNAUD; INMUNOSUPRESIÓN; ADOLESCENTE; ESTUDIOS DE CASOS.

ABSTRACT

Background: polyarteritis nodosa is a vasculitis of medium-sized vessels, characterized by inflammation or necrosis of blood vessels leading to occlusion and therefore to ischemia of tissue supplying.

Case report: 15 years old, white, male patient with history of long febrile pictures without diagnosis, he had multiple admissions in different institutions in the country with the suspicion of histiocytosis or lymphoproliferative disease, various studies involving bone marrow without infiltration and lymph node biopsy were performed, results ruled out these diseases. In one of these episodes and three years later was referred to the Pediatric Rheumatology service in Camagüey province, with history of fever up to 38.5 ° c for 16 days, an ulcer infected with a staphylococcus in the same culture on the right arm. After his examination also was found Raynaud's phenomenon and livedo reticularis, a diagnostic possibility of vasculitis was suggested.

Conclusions: the antinuclear antibodies carried out were positive and confirmed diagnosis of polyarteritis nodosa, which was made after three years of evolution; currently under treatment of extreme immunosuppression with high doses of steroids and cyclophosphamide with favorable evolution of the general picture, no fever, but remains damage at the level of renal, coronary vessels and distal regions of four extremities established previously.

DeCS: POLYARTERITIS NODOSA; RAYNAUD DISEASE; ADOLESCENT; IMMUNOSUPPRESSION; CASE STUDIES.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son enfermedades caracterizadas por inflamación, necrosis o ambos problemas de los vasos sanguíneos que conducen a su oclusión y a la isquemia del tejido que irrigan. Afectan arterias, venas o capilares que tienen diferentes calibres,

los cuales pueden ser finos o pequeños, medianos y grandes o la combinación de tamaños. ¹

La patogénesis es compleja debido a una variedad de mecanismos. Existe una participación de células endoteliales, linfocitos T y B, macrófagos, células cebadas, eosinófilos, anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) y citocinas. También intervienen complejos inmunes antígeno-anticuerpos, como causa de vasculitis. ²

El depósito anormal de complejos inmunes en las paredes vasculares es un evento importante en la patogénesis de muchos síndromes vasculíticos y este puede ser el primer paso para iniciar el daño vascular por activación del complemento, estos son depositados en las paredes de sitios de mayor permeabilidad de los vasos. Su incremento se debe a la liberación de aminas por las plaquetas y de inmunoglobulina E (Ig E). Estas aminas pueden interactuar con células inflamatorias lo que permite la activación vascular, la liberación de citocinas y radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas causantes del daño inflamatorio vascular. ³

La respuesta inflamatoria es producto a cambios mediados por citocinas y las llamadas moléculas de adhesión presentes en las superficies de estas células. Los tres tipos de moléculas de adhesión son integrinas, selectinas y miembros de las familias de las inmunoglobulinas. El estímulo causal de estos cambios aún no se conoce bien. ⁴

No existe un solo mecanismo que explique la patogenia de todas las vasculitis, aunque destacan la participación de los complejos inmunes y las moléculas de adhesión, existe en la circulación el "anticuerpo contra el citoplasma de neutrófilos" (ANCA). Hay evidencias experimentales que sugieren que los ANCA juegan un papel importante en la patogénesis de las vasculitis. ^{3, 5}

Se han descrito dos tipos de ANCA sobre la base del patrón de la inmunofluorescencia, donde se utiliza la fijación con alcohol. El primer tipo es el llamado "citoplasmático" o c-ANCA donde la inmunofluorescencia toma una apariencia granular en el citoplasma celular. Se identificó a la proteinasa 3 (PR3) como el blanco antígeno de estos ANCA. El segundo tipo es el ANCA perinuclear o p-ANCA donde la inmunofluorescencia es "periférica" rodeando al núcleo celular. No se conoce con exactitud la forma de unión de los ANCA a los neutrófilos, esta unión ocasiona mayor reclutamiento de neutrófilos, las células endoteliales se exponen a ellos a través de interleucina VIII. Así se potencian y se perpetúan la lesión tisular y la de la célula endotelial gracias a la activación de neutrófilos, aumenta el contacto con células endoteliales y estructura de la pared vascular con daño tisular y

endotelial pues los neutrófilos aumentan la producción de radicales libres de oxígeno.⁶⁻⁸

Existen diferentes clasificaciones de las vasculitis desde la de Pearl Zeek en 1952 hasta la de la conferencia por consenso de Chapel Hill en 1994.⁹

Lie JT⁸ revisó a finales de 1994 las ya existentes y realizó propuestas de una simplificada vasculitis primaria y secundaria. En la conferencia de Chapel Hill en 1994 se propuso una nomenclatura estandarizada para las formas más comunes de vasculitis no infecciosa. Se seleccionaron diez enfermedades y se hicieron tres grupos: vasculitis de grandes vasos, de medianos vasos y de pequeños vasos, aunque esta clasificación no es exacta ya que se afectan vasos de diversos calibres, hay predominio de los ataques a vasos de determinado calibre.^{9, 10} (Cuadro 1)

Cuadro 1. Clasificación de Chapel Hill de las vasculitis sistémicas

Vasculitis de grandes vasos: arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu.

Vasculitis de vasos medianos: poliarteritis nodosa (PAN clásica), enfermedad de Kawasaki.

Vasculitis de vasos pequeños: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Straus, poliangeitis microscópica, púrpura de Shônlein-Henoch, vasculitis crioglobulinémica esencial, angeítis leucocitoclástica cutánea.

La designación de grandes vasos se refiere a la aorta y sus grandes ramas, vasos medianos son las arterias de las principales vísceras: hepáticas, renales y coronarias entre otras, vasos pequeños son vénulas, capilares y arteriolas.

Se conoce poco de la epidemiología de los síndromes vasculíticos en general con excepción de la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Shônlein-Henoch en niños.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 15 años de edad, color de piel blanca, masculino, con historia de cuadros febriles prolongados sin diagnóstico, lo cual motivó múltiples ingresos en diferentes instituciones del país con la sospecha de inicio de una histiocitosis o enfermedad linfoproliferativa, para lo cual se le realizaron múltiples estudios que incluyeron a la médula ósea sin infiltración y biopsia de ganglios, los resultados descartaron estas enfermedades. En uno de esos episodios y luego de tres años es remitido al servicio de reumatología pediátrica de

la provincia de Camagüey con historia de fiebre de hasta 38.5°C durante 16 días, una úlcera infectada en el brazo derecho con un estafilococo en cultivo de la misma. Al examinarlo además se constató fenómeno de Raynaud y livedo reticulares, lo que sugirió la posibilidad diagnóstica de una vasculitis. (Figura 1)



Fig 1. Fenómeno de Raynaud y livedo reticulares

Además presentaba dolor testicular, claudicación a la marcha por dolor en la pierna derecha y pérdida de peso considerable. Los criterios clínicos ayudan a realizar el diagnóstico de una poliarteritis nodosa. En el estudio se constata aneurisma de coronaria izquierda de 7 mm y proteinuria no pesada de 800 mg en 24h, se inicia el control de la infección de la úlcera del brazo con inmunosupresión de esteroides y azatioprina o imurán, como resultado desaparece la fiebre y mejora el estado general.

Luego de dos meses de evolución y con tratamiento, aparece una lesión micótica en el pie derecho, caracterizada por un macerado blanco en espacios interdigitales entre el tercer-cuarto dedo y entre el cuarto-quinto dedo que no tiene mejoría a pesar del tratamiento impuesto ambulatoriamente. Al cambiar las características del macerado se hospitaliza aislándose en los cultivos una *E. Coli*, primero y posteriormente un *estafilococo aureus* que motivó el uso de antibióticos de amplio espectro que eran específicos para estos gérmenes.

En dichas zonas y por falta de circulación distal se formaron úlceras de fondo sucio, que llevaron al paciente a una osteomielitis de falange distal en el quinto dedo de pie derecho, lo que motivó la amputación de dicho dedo y luego presentó una dehiscencia de suturas a ese nivel. (Figura 2)



Fig 2. Úlceras de fondo sucio, osteomielitis de falange distal en el quinto dedo de pie derecho

Se constataron trastornos tróficos de miembro inferior derecho y ausencia de pulsos pedíos y tibial posterior por lo que se realizó ultrasonido Doppler de pierna derecha, se encontró pérdida de señal en tibial posterior, lo que se tradujo en ausencia de circulación a ese nivel y justificó el macerado interdigital permanente, demoró la cicatrización de lesión y existió poca mejoría de infección a pesar de los antimicrobianos de amplio espectro empleados. (Figura 3)



Fig 3. Trastornos tróficos de miembro inferior derecho y ausencia de pulsos pedíos y tibial posterior

Se inició además de cura para cierre por segunda intención de la lesión, tratamiento con pentoxifilina para mejorar microcirculación y ozonoterapia. Además de tratamiento con ácido acetil salicílico (ASA) a dosis antiagregante (125 mg diarios) y prednisona 20 mg diario.

Se mantiene bajo seguimiento hospitalizado por todos los factores de riesgos asociados, lesión de miembro inferior derecho granulando con fondo limpio sin signos de sepsis. Se realizaron exámenes inmunológicos para completar estudio de esta enfermedad y descartar así otras enfermedades autoinmunes que cursan con vasculitis y Raynaud, como fueron los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticardiolipinas y los antifosfolípidos, estos fueron negativos no así los anticitoplasmas de neutrófilos que fueron positivos (ANCA), anti lisosima anti catepsina G, anti PR3), Ig G 11.24 g/l, Ig M 2.49g/l, Ig A 4.48g/l.

Se concluyó como una poliarteritis nodosa, se tuvo en cuenta la flujometría arterial con ausencia de señal en los cuatro miembros, sobre todo en la mano izquierda y a pierna derecha con isquemia secundaria, dilatación aneurismática de coronaria izquierda, proteinuria nefrítica con hipertensión arterial secundaria por toma renal y los ANCA positivos además de la presencia de pérdida de peso mialgias, dolor en las piernas y livedo reticulares.

Fue necesario por la reaparición del cuadro febril y una vez controlada la infección, subir la dosis de esteroides a 60 mg diarios de prednisona y se inició pulsos mensuales de ciclofosfamida además de incrementar dosis de pentoxifilina e inicio de enalapril para mejorar proteinuria y nifedipino para mejorar el Raynaud. Se mantuvo bajo seguimiento el control humoral periódico. Tuvo mejoría del cuadro clínico que incluyó una disminución del aneurisma de la coronaria a 5 mm, aunque no fue suficiente, desaparición del cuadro febril.

DISCUSIÓN

La periarteritis nodosa (o nudosa) fue descrita por Zarco RJ, et al,¹¹ al apreciar el aspecto nodular externo de la pared arterial. Posteriormente también la denominó poli o panarteritis por la afectación de toda la pared vascular, y todos estos términos, peri, pan o poliarteritis nodosa (o nudosa), se utilizan indistintamente.

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis aguda, necrotizante que por lo general afecta tanto arterias pequeñas como aquellas de tamaño mediano. Aunque la PAN puede atacar cualquier órgano, es más común la afectación de nervios periféricos, riñones, intestino y piel. La neuropatía periférica, con dolor agudo,

parestias e incluso déficit motor puede afectar uno o varios nervios manifestándose como una polineuropatía simétrica.¹²

La frecuencia anual de la poliarteritis nodosa (PAN) es de 4,6 x 1000 000 de habitantes en Inglaterra y de nueve por cada 1000 000 en los Estados Unidos, lo que la hace una enfermedad poco frecuente. Las grandes series muestran predominio masculino con relación de 2:1. Ocurre en niños entre nueve y 15 años como es el caso que se presentó, el cual constituye el primer caso reportado en Camagüey.¹³

La afección del sistema nervioso central en la PAN y la neuropatía sensorial pura son presentaciones menos comunes. Puede causar una vasculitis mesentérica o estar localizada en órganos como el bazo, la vesícula biliar, el páncreas y el apéndice. La isquemia con infartos de la mucosa intestinal puede causar hematemesis, melena o hematoquezia.^{3, 14}

Las arterias afectadas por orden de frecuencia son renales en el 85 %, coronarias en el 75 %, hepáticas en el 65 % y mesentéricas en el 50 %. Toda esta afectación de vasos sistémicos se describe en el caso reportado, donde se constató hipertensión con proteinuria no pesada por daño renal, aneurisma de la coronaria izquierda de 7 mm, patrón irregular del páncreas y visualización por ultrasonografía de afectación mesentérica.

Se han descrito tres fases en la evolución de la vasculitis. Inicialmente hay edema con un infiltrado inflamatorio y necrosis fibrinoide. Posteriormente la necrosis invade la media y se produce la fragmentación de la lámina elástica interna; en esta fase puede observarse proliferación de los fibroblastos de la íntima, con trombosis y oclusión de la luz vascular que da lugar a infartos tisulares. Si se produce ruptura de la pared del vaso se pueden formar los característicos aneurismas. En la tercera fase o reparativa se observa una proliferación de fibroblastos y formación de tejido de granulación, lo que da lugar a una disminución o total oclusión de la luz del vaso, y, en consecuencia, a isquemia e infarto del órgano afectado, etapa que aparece tardíamente y que está presente en este caso pues su diagnóstico se realiza tres años después de iniciado el cuadro al recurrir el síndrome febril prolongado y añadirse otros síntomas en su evolución. Estas fases pueden superponerse.¹⁴

La mayoría de los pacientes con PAN muestran evidencia de glomerulonefritis con proteinuria leve o moderada, un sedimento urinario activo o una insuficiencia renal leve. En la PAN clásica, la afectación renal se debe a arteritis con alteraciones isquémicas de los glomérulos. En la piel se describen una serie de lesiones que van desde los livedo reticulares, púrpura palpable y úlceras cutáneas hasta isquemia digital que incluyen infartos distales en los dedos. En este caso en el momento de

valoración se encontró una úlcera en el brazo derecho, livedo reticulares e infartos distales sobre todo en pie derecho, lo que coincide con la bibliografía revisada.¹⁵

La presencia de nódulos palpables localizados a nivel de los vasos sanguíneos no es común a pesar de que el nombre así lo sugiere (poli arteritis o periarteritis nodosa).

El diagnóstico se apoya en los criterios establecidos por el consenso de Chapel Hill y del Colegio americano de Reumatología (CAR). Se incluye a los pacientes con el mínimo indispensable de criterios. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Criterios de 1990 para la clasificación de la poliarteritis nodosa

Pérdida ponderal de 4 kg o más.

Livedo reticulares.

Dolor de testículos espontáneo o a la palpación.

Mialgias, debilidad o dolor de piernas a la palpación.

Mononeuropatía o polineuropatía.

Presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg.

Incremento de BUN o de creatinina.

Virus de Hepatitis B.

Anormalidades arteriográficas (angiografía con microaneurismas u otras alteraciones no debidas a otras enfermedades).

Biopsia de arteria de calibre fino que contenga PAN.

Se clasifica a un paciente como una PAN si tiene al menos tres de los diez criterios señalados, la presencia de tres criterios o más tiene una sensibilidad de 82,2 % y una especificidad de 86,6 %. En el caso reportado coinciden seis criterios, lo que hace que aumente la sensibilidad y la especificidad para la clasificación como una poliarteritis nodosa.¹⁶

El pronóstico de la PAN no tratada es mortal. La evolución natural se asocia con fallos orgánicos fulminantes o enfermedad progresiva con recidivas y reagudizaciones.

El índice de supervivencia a los cinco años del advenimiento de los corticoides era de 10- 13 %, pero ascendió a más del 50 % al instituirse la corticoterapia con (metilprednisolona). El tratamiento combinado con corticoides e inmunosupresores (ciclofosfamida o azatioprina), ha mejorado el pronóstico con tasas de remisiones prolongadas hasta de un 90 %, en este caso se confirmó por la mejoría del cuadro, que se tradujo por la desaparición de los síntomas generales y caída de la fiebre, luego de iniciado el tratamiento con estas drogas.^{16, 17}

La nefropatía también constituye un importante marcador pronóstico, ya que la insuficiencia renal es la causa de casi la mitad de las muertes. La glomerulonefritis necrosante de progresión rápida puede originar de forma brusca hipertensión arterial y fallo renal. La hipertensión arterial, a menudo resistente al tratamiento, constituye un factor añadido a la lesión visceral (riñones, corazón, sistema nervioso central), con aumento de la morbilidad precoz.¹⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am.* 2003; 81:221-41.
2. Mannik M. Serum sickness and Pathophysiology of immune complexes. In: Rich R, editor. *Clinical Immunology: Principles and practice.* St Louis: Mosby; 2007.p.467-523.
3. Carbajal RL, Zarco RJ, Luna FM, Rodríguez HR, Barrios FR, Reynés MJ. Las vasculitis. Frecuencia en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediatr Mex.* 2008; 24(4):248-52.
4. Althreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 42:1167-88.
5. Emilio B, González MD. Las vasculitis sistémicas. *Ann interamericano Med.* 2009; 17(12):632-5.
6. Carbajal RL, Zarco RJ, Luna FM, Rodríguez HR, Barrios FR, Reynés MJ. Las vasculitis. Frecuencia en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediatr Mex.* 2009; 24(5)269-78.
7. Nash MC, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasm antibodies and vasculitis. *Arch Dis Child.* 2007; 77:261-4.
8. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum.* 2004; 37:181-6.
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Conference. *Arthritis Rheum.* 2009; 37:187-92.
10. Cuttica RJ. Vasculitis in children: a diagnostic challenge. *Curr Probl Pediatr.* 2009; 27:309-18.
11. Zarco RJ, Carbajal RL, Reynés MJ, Rodríguez HR, Barrios FR. Poliarteritis nodosa clásica. *Acta Pediatr Mex.* 2006; 22:83-4.
12. Gonzáles GM, Garcia PC. Epidemiology of the Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009; 27:1-22.

13. Langford CA. Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: where do we stand?. *Arthritis Rheum.* 2009; 44(3):508-12.
14. Cantillo JJ, Martínez AR, Córdoba R, López R. Vasculitis sistémica y riñón .Poliarteritis nodosa clásica (PAN) y Poliangeitis microscópica (PAM). *Acta Méd Colombia.* 2009; 28(1):50-6.
15. Gushi A, Hashiguchi T, Fukumaru K, Usuki K, Kanekura T, Kanzaki T. Three cases of polyarteritis nodosa cutanea and a review of the literature. *J Dermatol.* 2008; 27(12):778-81.
16. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2007; 41(12):2100-5.
17. Guillevin L, Cohen P. Polyarteritis nodosa: clinical, prognostic and therapeutic features. *Ann Med Interne (Paris).* 2007; 151(3):184-92.

Recibido: 23 de octubre de 2011

Aprobado: 18 de junio de 2012

Dra. Tania Cristobo Bravo. Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba. Email: cbtania@finlay.cmw.sld.cu