

Caso clínico

Poliangítis microscópica secundaria a exposición a sílice

Juliana Vega Miranda^a, Luis Fernando Pinto Peñaranda^b, Javier Darío Márquez Hernández^b
y Carlos Jaime Velásquez Franco^{b,c,*}

^a Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Grupo de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^c Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2013

Aceptado el 3 de abril de 2013

On-line el 23 de julio de 2013

Palabras clave:

Silicosis
Poliangítis microscópica
Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
con hemorragia pulmonar
Autoinmunidad

Keywords:

Silicosis
Microscopic polyangiitis
Antibodies antineutrophil cytoplasmic
Rapidly progressive glomerulonephritis
with pulmonary hemorrhage
Autoimmunity

R E S U M E N

Existe suficiente evidencia de la capacidad de la sílice de inducir autoinmunidad en pacientes con algún tipo de susceptibilidad genética. Existen varias enfermedades autoinmunes relacionadas con esta exposición (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, esclerosis sistémica). La silicosis nodular (expresión clínica pulmonar de esta exposición) genera fenómenos de apoptosis, inflamación, pérdida de la tolerancia y explosión respiratoria. También se ha descrito la inducción de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo con este mineral, pero hay reportes no concluyentes de vasculitis sistémicas secundarias a la exposición a la sílice. Se describe el caso de un paciente con antecedente de exposición ocupacional a sílice que desarrolla una poliangítis microscópica.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Microscopic polyangiitis secondary to silica exposure

A B S T R A C T

There is sufficient evidence of the capacity of silica to induce autoimmunity in patients with some type of genetic susceptibility. There are several autoimmune diseases related to this exposure (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, sarcoidosis, systemic sclerosis). Nodular silicosis (clinical expression of this exposure in lungs) generates apoptosis, inflammation, loss of tolerance and a respiratory burst. There is evidence that relates silica with induction of antineutrophil cytoplasmic antibodies, but, until it is better explained, the reports of systemic vasculitis secondary to silica exposure are inconclusive. We describe a case of a patient with a history of occupational exposure to silica who developed microscopic polyangiitis.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La exposición a la sílice se ha relacionado con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, sarcoidosis)¹. Se ha descrito asociación entre este mineral y la presencia de ANCA pero, hasta donde se sabe, no existen reportes concluyentes de inducción de vasculitis sistémicas.

Observación clínica

Hombre de 34 años, instalador de mármol desde hace 6 años. Sin otros antecedentes personales relevantes. Consulta por 7 días de edema progresivo en los miembros inferiores, que progresó hasta anasarca, astenia, adinamia y oliguria. Revisión por sistemas: negativa. Presión arterial al ingreso de 160/100 mmHg y palidez generalizada; resto de la exploración, sin datos relevantes. El paciente desarrolló síndromes: nefrítico y nefrótico. Los resultados de los estudios paraclínicos a su ingreso se observan en la *tabla 1*.

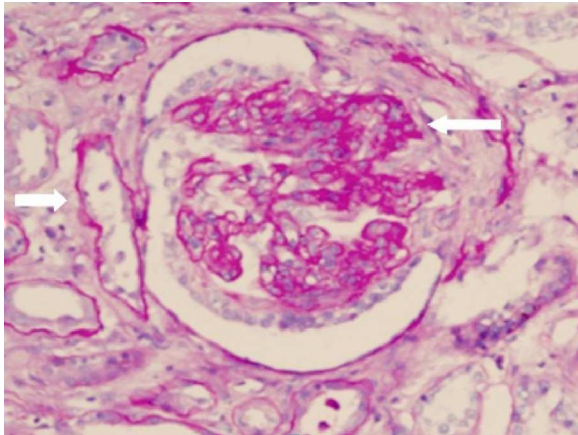
Las pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra antígenos extraídos del núcleo, anti-ADN, niveles de complemento, antiestreptolisinas, panel viral de hepatitis B y C, ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana y test de

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carjaivel@hotmail.com, carjaivel@gmail.com
(C.J. Velásquez Franco).

Tabla 1
Paraclínicos iniciales

Examen	Resultado	Valor normal
Creatinina (mg/%)	13	0,8-1,2
Nitrógeno ureico (mg/%)	82	0,2-10
Uroanálisis	30 eritrocitos/AP; 500 mg de proteínas; cilindros eritrocitarios y leucocitarios (5-10/AP)	
Proteínas en orina de 24 h (mg)	5,400	Menor de 120
Hemoglobina (g/L)	8,9	12-16

**Figura 1.** Biopsia renal con evidencia de glomerulonefritis necrosante segmentaria con proliferación extracapilar (flecha larga), con marcada fibrosis intersticial y atrofia tubular (flecha corta).

serología luética fueron negativos. Se encontraron ANCA positivos 1:160, patrón perinuclear por inmunofluorescencia indirecta y anticuerpos antimieloperoxidasa positivos por ELISA (133 unidades internacionales; valores normales: 0-20). También se descartaron: síndrome de Goodpasture (anticuerpos antimembrana basal glomerular negativos) y otras vasculitis asociadas a ANCA, por características clínicas y autoanticuerpos específicos negativos.

Se practica una biopsia renal que demuestra glomerulonefritis, con esclerosis global y segmentaria, de aspecto colapsante, hipoperfusión glomerular, hipertrofia de podocitos, fibrosis intersticial y atrofia tubular de más del 70%, con evidencia de necrosis fibrinoide y cariorrexis, con proliferación extracapilar (fig. 1). Se inicia ciclofosfamida 200 mg por vía intravenosa (IV), metilprednisolona 500 mg IV diarios por 3 días y luego prednisolona 1 mg/kg/día en dosis fraccionadas y terapia de reemplazo renal (hemodiálisis intermitente). El tiempo total de esta hospitalización fue 10 días.

El paciente reingresa a las 3 semanas por malestar general, fiebre y expectoración hemoptoica. En los rayos X del tórax se evidencian infiltrados reticulares, alveolares e intersticiales difusos. Se practica una biopsia pulmonar, con demostración de silicosis nodular. Se aplica una nueva dosis de ciclofosfamida y de metilprednisolona, iguales que las anteriores, con mejoría de los síntomas respiratorios. No se presentaron cambios significativos con respecto a los valores de azoados, sedimento urinario o a la proteinuria de 24 h.

Dos semanas después, el paciente reingresa por disnea y taquipnea. Se objetivan hipoxemia (saturación de oxígeno del 85%), hemoptisis, caída de la hemoglobina con respecto al valor basal (8 a 6 g/l), sin foco clínico de sangrado ni evidencia bioquímica de hemólisis. Hay una rápida progresión a fallo respiratorio hipoxémico, con necesidad de soporte ventilatorio. Se practica un lavado broncoalveolar, con presencia de 45% de hemosiderófagos, sin infección. Difusión de monóxido de carbono 125% (normal hasta 90%). Se realizan 3 sesiones de plasmaféresis; el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, altos requerimientos ventilatorios y fallece.

Discusión

El órgano inicial comprometido tras la exposición a la sílice es el pulmón (silicosis). Se generan necrosis y apoptosis de macrófagos alveolares, producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina-1), mayor sobrevivencia de linfocitos T citotóxicos, disminución de células reguladoras y aumento de especies reactivas de oxígeno. En general, el paciente tiene pocos síntomas; la aparición de disnea debe hacer sospechar una complicación u otra entidad asociada¹.

También se ha relacionado este mineral con la producción de ANCA; pueden estar dirigidos contra varios antígenos (proteína 3, mieloperoxidasa, lactoferrina y proteína que aumenta la permeabilidad bactericida)^{2,3}. Hasta donde se sabe, los casos reportados de vasculitis secundaria a sílice son controvertidos⁴⁻⁷.

Bartůnková et al. analizaron a 86 individuos expuestos a sílice por, al menos, 5 años; en ellos, fue más frecuente la presencia de ANCA (17,1%) que en los controles (3,6%). La *odds ratio* (OR) fue de 5,04 (IC del 95%, 1,2-21,2)⁸.

El caso que se está reportando es similar a lo descrito en la literatura: Tervaert et al. exploraron la relación entre la sílice y el desarrollo de vasculitis sistémicas, encontrando una OR para fallo renal por glomerulonefritis rápidamente progresiva de 2,5 (IC del 95%, 1,37-4,60) y para vasculitis pulmonar de 6,5 (IC del 95%, 1,4-11,6)⁹. Hogan et al., en un estudio de casos y controles, encontraron mayor riesgo de vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA luego de una exposición alta a la sílice (más de 5 años) (OR 1,9; IC del 95%, 1-3,5; p=0,05)¹⁰. La fisiopatología es similar a la de la silicosis, pero la célula blanca es el neutrófilo.

Conclusión

Este caso ilustra la asociación probable entre una poliangiitis microscópica grave y una exposición prolongada a la sílice. Dado el poco número de casos publicados de esta asociación, la prevalencia de silicosis entre los expuestos y la frecuencia de desarrollo de enfermedades autoinmunes se desconocen.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Santos C, Norte A, Fradinho F, Catarino A, Ferreira AJ, Loureiro M. Silicosis. Brief review and experience of a pulmonology ward. *Rev Port Pneumol*. 2010;16:99-115.
- Brown JM, Pfau JC, Pershouse MA, Holian A. Silica apoptosis, and autoimmunity. *J Immunotoxicol*. 2005;1:177-87.
- Bartůnková J, Tesar V, Sedivá A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Immunol*. 2003;106:73-82.

4. Mulloy KB. Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1933–8.
5. Rihova Z, Maixnerova D, Jancova E, Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z, et al. Silica and asbestos exposure in ANCA-associated vasculitis with pulmonary involvement. *Ren Fail.* 2005;27:605–8.
6. Shibuya H, Sano H, Osamura K, Kujime K, Hara K, Hisada T. Microscopic polyangiitis accompanied by pleuritis as the only pulmonary manifestation of occupational silica exposure. *Intern Med.* 2010;49:925–9.
7. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ, Glomerular Disease Collaborative Network. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:134–42.
8. Bartůnková J, Pelclová D, Fenclová Z, Sedivá A, Lebedová J, Tesar V, et al. Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am J Ind Med.* 2006;49:569–76.
9. Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10:12–7.
10. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French LA, Parks CG, Chin H, et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: A population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:290–9.