

Ojo rojo como manifestación primaria de vasculitis sistémica



Red eye as the primary manifestation of Wegener's granulomatosis

Sr. Editor:

Nos dirigimos a usted para presentar un caso clínico de interés por su atipicidad en su comienzo como primera manifestación clínica de la entidad diagnóstica granulomatosis con poliangeítis.

Se trata de una paciente de 74 años que acude al servicio de Urgencias de nuestro centro hospitalario por presentar cefalea persistente de 4 días de evolución asociada a ojo rojo derecho y ptosis parpebral. El proceso fue de inicio súbito no asociado a proceso febril ni traumático, se mantiene de manera persistente en el tiempo y no se modifica con el descanso. Exploración física: la auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal, del aparato locomotor y del sistema nervioso central y periférico no presentaban alteraciones; solo destacaba ptosis derecha y ojo rojo. En la analítica realizada en urgencias solo destacaba la presencia de una PCR 78 mg/l y VSG de 109 mm/h, estando el resto de perfiles serológicos dentro de los límites de la normalidad.

La exploración oftalmológica describe: proptosis unilateral de ojo derecho, ojo rojo con efecto Tyndall negativo, ausencia de células en cámara anterior o posterior, sin lesiones retinianas. Agudeza visual: 0,6 ojo derecho, 1 ojo izquierdo.

Se solicitó resonancia magnética cerebral, en la que se objetivó un aumento del tamaño de la glándula lagrimal derecha, con afectación supraciliar y orbitolateral superior del ojo derecho, compatible con dacriocistitis / proceso infiltrativo (fig. 1, corte coronal), por lo que es diagnosticada de pseudotumor orbitario con afectación muscular y dacriocistitis, iniciándose corticoterapia a altas dosis y antibioterapia intravenosa, dada la gravedad del proceso. Se realiza una biopsia de la zona inflamada, pero el resultado no es significativo e ingresa para control de la evolución y respuesta a la medicación pautada, dada la gravedad de la afectación ocular.

Al completar el estudio solo se objetivó la positividad de PR3 45 U/ml (normal <3), siendo la serología infecciosa (VIH, lúes,



Figura 1. Resonancia magnética cerebral: aumento de tamaño de la región orbitolateral superior de ojo derecho, compatible con proceso infiltrativo.

Brucella, hepatitis B y C, *Toxoplasma*), la autoinmunidad (FR, ANA, anti-ADN negativos; ANCA: MPO negativos), las hormonas tiroideas y los marcadores tumorales negativos. Pero en la radiografía de tórax se objetiva patrón nodular en el lóbulo inferior derecho.

Dos semanas más tarde presentan artromialgias inespecíficas en las extremidades superiores, úlcera única en la base de la lengua y fiebre. Al ampliar el estudio con tomografía computarizada torácica se objetivan varios nódulos de distribución simétrica y aleatoria, más significativos en la base de pulmón derecho, de 5 y 15 mm de tamaño, algunos de ellos cavitados. Si pueden estar en relación con una imagen de granulomatosis. En el segmento lateral del lóbulo medio derecho se observa una condensación que puede estar en relación con este mismo proceso.

Se realiza biopsia pulmonar transbronquial: proceso granulomatoso con vasculitis, con necrosis vascular segmentaria con infiltración de neutrófilos y monocitos y acumulación de fibrina, llegando al diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis.

Respecto al manejo terapéutico posterior, una vez completado el diagnóstico se inició tratamiento con: a) glucocorticoides comenzando con 3 bolos de metilprednisolona de 1.000 mg, continuando con prednisona oral 1 mg/kg durante 2-4 semanas y reduciendo hasta 20 mg/día al final del segundo mes, realizando pauta de descenso progresiva durante 6 meses, b) asociada a ciclofosfamida en bolos cada 4 semanas intravenosa, y c) trimetoprim-sulfametoxazol, por vía oral, 3 veces/semana para profilaxis de *Pneumocystis carinii*.

La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis sistémica de causa desconocida que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza por la afectación del aparato respiratorio y los riñones, pero puede afectar a otros órganos. Los ANCA son positivos con frecuencia y la característica histológica más relevante es la presencia de granulomas necrosantes¹⁻². La incidencia de estas patologías en España alcanza 2,95 casos/millón de habitantes para la granulomatosis con poliangeítis, 7,91 casos/millón de habitantes para la poliarteritis microscópica y 1,31 casos/millón de habitantes para la enfermedad de Churg-Strauss³.

A lo largo del proceso de la enfermedad, la incidencia de manifestaciones oftálmicas descritas en este tipo de vasculitis^{4,5} alcanza del 20 al 50% de los casos. Por región afectada, la incidencia descrita alcanza: conjuntivitis, queratitis (12 a 20%); epiescleritis y escleritis (12 a 27%); uveítis (2 a 7%); neuritis óptica (12 a 16%), y proptosis (15 a 57%), siendo muy atípico su comienzo como primera manifestación clínica de la entidad diagnóstica.

La afección ocular es una manifestación primordial de la granulomatosis con poliangeítis, y la distingue de otras vasculitis sistémicas y de otras vasculitis ANCA positivas⁶⁻⁷. La manifestación de inicio más frecuente es la proptosis, pero como es el caso de este paciente, la presencia de diplopía y la pérdida de agudeza visual también han sido descritas en otros casos publicados.

El diagnóstico diferencial de la afectación orbitaria de un paciente con granulomatosis con poliangeítis debe incluir proceso infeccioso, bien fúngico o bacteriano, linfoma orbitario, sarcoidosis, enfermedad de Graves y pseudotumor orbitario.

El tratamiento, basado en una correcta inmunosupresión con corticoides asociados a ciclofosfamida, ha permitido el control de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes, aunque sí es cierto que la pérdida de agudeza visual en muchos casos es irreversible y exige el control riguroso tanto por el servicio de Oftalmología como por el de Reumatología, y por el médico de atención primaria de referencia.

Bibliografía

- Schilder AM. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev.* 2010;9:483-7.

- Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2012;344:e26.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003;49:388-93.
- McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet*. 2004;364:2125-33.
- Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:429-44.
- Bijlsma WR, Hené RJ, Mourits MP, Kalmann R. Orbital mass as manifestation of Wegener's granulomatosis: An ophthalmologic diagnostic approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 1 Suppl 64:S35-9.
- Vischio JA, McCrary CT. Orbital Wegener's granulomatosis: A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1333-6, doi: 10.1007/s10067-008-0949-2.

Ruth López-González^{a,*}, Olga Martínez-González^a, Miguel Martín-Luquero Ibáñez^b y Juan Pablo Valdazo de Diego^a

^a Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezgonzalezruth@gmail.com

(R. López-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.09.002>

Hiperplasia nodular regenerativa hepática como complicación tardía de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico



Nodular regenerative hyperplasia of the liver as a complication of long-standing systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

Sr. Editor:

La hiperplasia nodular regenerativa hepática (HNRH) es una entidad caracterizada por una transformación benigna difusa del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos, que puede conducir al desarrollo de hipertensión portal (HP) no cirrótica. Ha sido asociada a varios trastornos, principalmente enfermedades autoinmunes y hematológicas, así como a fármacos inmunosupresores, incluyendo azatioprina y ciclofosfamida¹. La HNRH se ha descrito en artritis reumatoide/síndrome de Felty, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, sarcoidosis, poliarteritis nudosa y crioglobulinemia mixta¹⁻³. Sin embargo, solo se ha publicado un caso en la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico⁴.

Un varón de 33 años fue diagnosticado de AIJ de inicio sistémico a los 5 años, basándose en fiebre vespertina, exantema evanescente, artralgias, pericarditis recurrente, reactantes de fase aguda elevados (proteína C reactiva 22,5 mg/dl y velocidad de sedimentación globular 39 mm/h) y negatividad para factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y HLA-B27. Se trató inicialmente con glucocorticoides a dosis bajas y metotrexato, 10 mg/semana, pero este último se retiró a los 20 años de edad por neurotoxicidad. Desde entonces, recibía solo glucocorticoides a dosis variables, manteniendo enfermedad activa, leve aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) (72 U/l), gamma-glutamyltransferasa (GGT) (171 U/l) y fosfatasa alcalina (FA) (146 U/l), además de trombocitopenia ($117 \times 10^3/\mu\text{l}$) con estudio de médula ósea normal. La ultrasonografía y la tomografía computarizada abdominal mostraban esplenomegalia leve, sin signos de HP. Se inició tocilizumab (8 mg/kg cada 14 días) en enero del 2011, con rápida mejoría de los síntomas sistémicos y normalización de los reactantes. Sin embargo, tras la tercera infusión presentó empeoramiento de la función hepática, con duplicación de los niveles previos de ALT y GGT, incremento de la aspartato-aminotransferasa (AST) (79 U/l) y la bilirrubina total (BT) (3,51 mg/dl), hipofibrinogenemia (122 mg/dl), alteración del INR (1,5) y aumento de la trombocitopenia ($57 \times 10^3/\mu\text{l}$). Se ingresó con sospecha de síndrome de activación macrofágica. El paciente no había recibido antiinflamatorios no esteroideos u otros fármacos potencialmente hepatotóxicos de forma concomitante.

Las serologías para los virus de hepatitis B y C, de Epstein Barr y de inmunodeficiencia humana fueron negativas, y la biopsia de médula ósea mostró cambios reactivos y ausencia de hemofagocitosis. La endoscopia reveló la presencia de varices esofágicas de grado I-II y la biopsia hepática confirmó el diagnóstico de HNRH (fig. 1-A y B). Se suspendió el tocilizumab definitivamente, con normalización de AST, BT, fibrinógeno e INR, pero los niveles de ALT, GGT, FA y la trombocitopenia permanecieron sin cambios. En controles sucesivos de pruebas de imagen, se observó un aumento del diámetro de la vena porta (17 mm) (fig. 1-C), sin evidencia de trombosis. Actualmente, el paciente recibe solo glucocorticoides a dosis variables, con actividad leve-moderada de la AIJ y sin haber desarrollado otras complicaciones de la HP.

La patogenia de la HNRH es desconocida, pero se considera como una respuesta adaptativa tisular inespecífica frente a la alteración de la distribución del flujo vascular hepático de causa multifactorial⁵. Dentro de los factores identificados que pueden originar esta alteración se encuentran la trombosis (trombofilias, neoplasias, trastornos mieloproliferativos, SAF) y la lesión de las células endoteliales de las vénulas portales y sinusoides hepáticos (fármacos, enfermedades autoinmunes, virus)¹. En el presente caso, podrían haber estado implicados la enfermedad de base y el tratamiento farmacológico. El estado inflamatorio crónico secundario al largo tiempo de evolución de la AIJ de inicio sistémico se asocia a altos niveles circulantes de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), la cual ha sido implicada en el desarrollo de la HNRH⁶. Esta citocina es importante en la proliferación de los hepatocitos y la regeneración hepática⁷. Sin embargo, ratones transgénicos que expresan niveles altos de IL-6 y su receptor soluble (sIL-6R) presentan nódulos hepatocelulares hiperplásicos alrededor de los espacios porta, al igual que la HNRH en humanos⁶. Existe además evidencia clínica de que el aumento de IL-6 se asocia a HNRH en la enfermedad de Castleman⁸. Otros trastornos relacionados con la HNRH, como el LES y las neoplasias hematológicas, presentan niveles elevados de complejos IL-6/sIL-6R⁶. A pesar de que los pacientes con AIJ de inicio sistémico tienen aumento de estos complejos⁹, la HNRH ha sido descrita raramente en esta enfermedad, habiéndose publicado solo el caso de un paciente de 17 años con hepatomegalia e HP que permitieron detectarla⁴, pero esto probablemente sea debido al infradiagnóstico de esta entidad¹. Los fármacos también se relacionan con el desarrollo de HNRH, principalmente las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina), ciclofosfamida, busulfán, oxaliplatino y fármacos antirretrovirales¹. Nuestro paciente no recibió ninguno de estos agentes pero fue tratado durante 15 años con metotrexato, un fármaco que ha sido asociado con hepatotoxicidad y fibrosis hepática pero no con HNRH, encontrándose en la literatura solo el caso de un paciente con enfermedad de Still del