



Caso clínico

Buena respuesta al tratamiento quirúrgico y micofenolato en mujer con pseudotumor inflamatorio secundario a vasculitis ANCA positivo



Álvaro García Martos*, Javier A. García González e Isabel Mateo

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2013
Aceptado el 20 de noviembre de 2013
On-line el 15 de marzo de 2014

Palabras clave:

Wegener
Manifestación granulomatosa
Pseudotumor inflamatorio
Micofenolato mofetil
Vasculitis
Antineutrophil cytoplasmic antibody

Keywords:

Wegener
Granulomatous manifestation
Inflammatory pseudotumor
Mycophenolate mofetil
Vasculitis
Antineutrophil cytoplasmic antibody

R E S U M E N

Presentamos el caso de una mujer joven con vasculitis ANCA positivo y pseudotumor inflamatorio como manifestación granulomatosa, que cursó con buena respuesta a la exéresis quirúrgica y micofenolato mofetil.

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

Good response to surgical treatment and mycophenolate in woman with inflammatory pseudotumor secondary to ANCA positive vasculitis

A B S T R A C T

We present the case of a young woman with ANCA positive vasculitis and inflammatory pseudotumor as a granulomatous manifestation, who had a good response to surgical removal and mycophenolate mofetil.

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

Introducción

Las vasculitis *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA) positivo son entidades que pueden generar dificultades en su diagnóstico y clasificación por presentar diferentes patrones de ANCA, que no se corresponden con el más común. Sin embargo, el curso de la enfermedad nos ayuda a encuadrarlas. En este caso clínico desarrollamos un caso de vasculitis ANCA positivo con un patrón alternativo de anticuerpos y una manifestación granulomatosa rara en la región orbitaria con buena respuesta al micofenolato

mofetil y no a los fármacos de uso más común para estas enfermedades.

Presentación clínica

Mujer de 36 años, natural de Colombia, sin alergias conocidas ni antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

En marzo de 2006 acudió a urgencias de otro hospital, por un cuadro consistente en astenia, *rash* evanescente, fiebre vespertina, sudoración de varias semanas de evolución y hemoptisis de 48 h de evolución. Los exámenes complementarios objetivaron anemia (hemoglobina 8,3 g/dl), trombocitosis (525.000/ml) VSG 97 mm/h, PCR 2,47 mg/dl y microhematuria. La radiografía de tórax mostraba un patrón anormal en el lóbulo inferior derecho que se confirmó con una TAC torácica, se corroboró como un patrón difuso

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarogarciamartos@gmail.com (Á. García Martos).

en vidrio deslustrado. Todas las pruebas microbiológicas fueron negativas excepto el Mantoux. La autoinmunidad mostraba ANA 1/640, P-ANCA 1/160 y anticuerpos antimitocondriales, por inmunofluorescencia indirecta (IFI). La biopsia cutánea fue informada como toxicodermia, y la biopsia transbronquial mostraba siderófagos en el parénquima, cambios sugerentes de hemorragia alveolar. No disponemos de más datos en su informe. Ante la sospecha de poliangeítis microscópica (PAM) se administraron 3 bolos de metilprednisolona (1 mg/kg/día) y, posteriormente, por vía oral. La biopsia renal mostraba glomerulopatía mensangial con depósitos electrodensos ocasionales. Se inició con azatioprina (100 mg/día) con mejoría clínica progresiva. Al alta recibía diariamente metilprednisolona 36 mg, AAS 100 mg y azatioprina. Además, sulfametoxazol como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* y bifosfonatos para la osteoporosis inducida por esteroides. No acudió a la consulta.

En junio de 2011 ingresó en nuestro centro por astenia, artralgias, fiebre, edema palpebral, dolor torácico y a la presión de senos paranasales con VSG 67 mm/h. Se realizó TAC de senos paranasales sin alteraciones. Tras esto recibía azatioprina a 150 mg y metilprednisolona 10 mg diarios. Fue revisada en consulta un mes después sin datos de actividad.

En noviembre de 2011 presentó proptosis derecha, diplopía y angioedema con dudosa parálisis del VII par craneal. Se realizó TAC orbitaria que mostraba engrosamiento difuso del recto superior y ensalce de la grasa extraconal. Posteriormente, una RMN craneal confirmó los hallazgos. Se realizó TAC de alta resolución torácica que descartó afección pulmonar. Estos hallazgos sugerían como enfermedad de Wegener (WG). En ese momento se suspendió la azatioprina, se administraron bolos de metilprednisolona durante 3 días y, posteriormente, se administró vía oral con disminución gradual. Se inició tratamiento con metotrexato (MTX) para la manifestación granulomatosa. Tras la desaparición de la diplopía y el angioedema se procedió al alta.

En diciembre de 2011 presentó cefalea orgánica con empeoramiento de la diplopía y VSG 56 mm/h, PCR 2,3 mg/dl, anti-PR3 1/80 y antiMPO positivos. Se realizó nueva RMN craneal que mostraba mayor engrosamiento de la grasa extraconal. Se procedió a la exéresis quirúrgica con mejoría de la proptosis, los movimientos oculares y la cefalea. La anatomía patológica no mostró datos de infección, sarcoidosis o linfoma. Histológicamente presentaba gran desestructuración de la glándula lacrimal por infiltrado linfocitario sobre un estroma hialino. Fue diagnosticada de pseudotumor inflamatorio (PI). El MTX fue suspendido por intolerancia gastrointestinal, incluso subcutáneo y se inició tratamiento con micofenolato (MMF) 500 mg cada 12 h, iniciando esta dosis para evitar molestias gastrointestinales y asegurar el cumplimiento del tratamiento. Además, recibía metilprednisolona 16 mg.

La última revisión a la que acudió la paciente fue en agosto de 2012 encontrándose asintomática y habiendo permitido el descenso de los esteroides a 4 mg/día.

Discusión

El consenso de Chapel Hill define la granulomatosis de WG como «vasculitis necrosante y granulomatosa que afecta al tracto respiratorio, puede asociar glomerulonefritis necrosante». Muy frecuentemente se asocia a ANCA, los PR3 son específicos. Nuestra paciente mostraba anti-MPO/p-ANCA, lo que sugería MPA, sin embargo esto no es 100% específico. Entre el 82 y el 94% de los pacientes con WG o MPA son ANCA positivos, relacionado con la gravedad de la enfermedad^{1,2}. La enfermedad de WG se asocia con PR3 y MPA con MPO. Sin embargo, el 20% de los pacientes con WG o MPA tienen un patrón ANCA alternativo y, al menos, el 10% son ANCA negativos³⁻⁵.

La afección pulmonar es una de las características cardinales de la enfermedad de WG. Es la manifestación inicial en un 45% de los pacientes, y hasta el 87% lo desarrolla a lo largo de la enfermedad (tos, hemoptisis y pleuritis son los síntomas más frecuentes)⁶. En nuestro caso la hemorragia alveolar fue la manifestación inicial, apuntando al primer diagnóstico de PAM, donde esta es la manifestación inicial hasta en el 30% de los pacientes. Sin embargo, el curso de la enfermedad encaja mejor con WG debido a que las manifestaciones granulomatosas, que no son comunes en la MPA.

Las manifestaciones oculares ocurren en un 28-58% de los pacientes con enfermedad de WG, y son manifestación inicial del 8-16% de los casos^{7,8}. Cualquier compartimento ocular puede afectarse. También puede ocurrir como complicación del tratamiento. El linfoma y la sarcoidosis quedaron descartados por ausencia de otras características clínicas e histológicas. No existían datos de infección en la patología ni en los cultivos. La oftalmopatía distiroidea no era plausible por no presentar alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas y frecuentemente es bilateral. El PI es una lesión benigna de etiología desconocida. Se localiza frecuentemente en el pulmón, pero la órbita y los senos paranasales pueden afectarse. Puede existir tumefacción de las inserciones musculares y masa palpable, que asocia frecuentemente oftalmoplejía y diplopía. Típicamente ocurre de forma unilateral y recurrente. Los corticoides orales son el tratamiento de elección y la buena respuesta a estos se considera característica diagnóstica. La mejoría ocurre en las primeras 48 h. Se asocia de forma menos frecuente a las vasculitis ANCA positivas (inferior al 10,7% las manifestaciones oculares)⁹. Nuestra paciente tuvo un nuevo brote con el inicio de la azatioprina, por lo que se sustituyó por MTX. Este fue suspendido por intolerancia gastrointestinal y debido a las elevadas dosis de esteroides requeridas se inició tratamiento con MMF. Tras esto no se objetivaron brotes de acuerdo con *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) hasta octubre de 2012 (última vez que acudió a la consulta). La cefalea desapareció tras la cirugía.

Varios estudios apoyan el uso de azatioprina, MTX y rituximab como tratamiento para las manifestaciones granulomatosas de la enfermedad de WG. Por el contrario, el MMF ha mostrado una menor efectividad en los ensayos «head to head»¹⁰. Sin embargo, en nuestra paciente el MMF se inició tras el falta de respuesta o efecto adverso a los tratamientos previos, reservando el rituximab para posibles eventos futuros y consiguiendo la remisión clínica con bajas dosis de MMF.

Conclusiones

Nuestra paciente desarrollo PI como complicación granulomatosa sin mostrar evidencia de nuevas alteraciones pulmonares o renales, por este motivo se cambió el diagnóstico a enfermedad de WG y se inició tratamiento de acuerdo a las recomendaciones vigentes. Finalmente, el MMF se mostró como el mejor fármaco para mantener la remisión de nuestra paciente. No aparecieron nuevas manifestaciones granulomatosas ni recurrencia de PI hasta 9 meses después de la cirugía, cuando abandonó el seguimiento.

Aunque no hay ensayos clínicos publicados probando la efectividad del MMF como tratamiento de las manifestaciones granulomatosas de la enfermedad de WG, este hallazgo sugiere que el MMF podría ser un fármaco bien tolerado y efectivo en el tratamiento de este tipo de manifestaciones.

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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42:421-30.
- Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, et al., WGET Research Group. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.e9-14.
- Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:314-22.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int.* 1998;53:743-53.
- Savice J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:263-76.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98.
- Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: Ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:284-92.
- Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol.* 2001;28:1025-32.
- Watkins AS, Kempen JH, Choi D, Liesegang TL, Pujari SS, Newcomb C, et al. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2009;3:12-9.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al., European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381-8.