

Caso clínico de interés

Vasculitis Paraneoplásica **Presentación de 2 casos clínicos** **Paraneoplastic Vasculitis** **Presentation of two clinical cases**

Dra. María Inés Gutierrez

Residente de Medicina Interna, Clínica Médica "2". Hospital Pasteur, ASSE. Montevideo

Dr. Diego Graña

Asistente de Clínica Médica "2" Hospital Pasteur, ASSE. Montevideo

Dr. Carlos Dufrechou

Profesor director de Clínica Médica "2". Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2014 - 36(1): 29-32

Las vasculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se definen por un proceso inflamatorio de la pared vascular, con obstrucción y necrosis distal. Son poco frecuentes y pueden ser primarias o asociadas a infecciones, enfermedades sistémicas o excepcionalmente a neoplasias. La asociación de vasculitis y neoplasia es infrecuente; la vasculitis se presenta antes, de forma concomitante o posteriormente al diagnóstico de la neoplasia. Las más frecuentemente asociadas son las de origen hematológico y luego, en menor medida, los tumores sólidos. Las manifestaciones cutáneas por afectación de "pequeño vaso" son las más habituales, y dentro de ellas las leucocitoclásticas. Se presentan 2 casos clínicos excepcionales de vasculitis paraneoplásicas, el primer caso se trata de una paciente de 57 años con lesiones vasculíticas de pequeño vaso asociadas a cáncer broncopulmonar y el segundo caso se trata de una paciente de 79 años con diagnóstico previo de glioblastoma encefálico de alto grado y lesiones en miembros inferiores con características de vasculitis de pequeño vaso.

Palabras clave: Vasculitis paraneoplásica.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2014 - 36(1): 29-32

Vasculitis constitutes a heterogeneous group of diseases that are defined by an inflammatory process of the vascular wall, with occlusion and distal necrosis. They are rare and may be primary or secondary infections, systemic disease or exceptionally to neoplastic disease. The association of vasculitis and neoplasia is uncommon; vasculitis occurs before, concomitantly or subsequently to the diagnosis of neoplasia. The most frequently associated are the hemato-oncology and then to a lesser extent the solid tumors. Cutaneous manifestations by affectation of "small vessel" are the most common. We present 2 exceptional clinical cases of vasculitis associated with cancer, the first case is about a 57 years old patient with lesions of small vessel associated with bronchopulmonary cancer and the second case is a 79 years old patient diagnosed with brain glioblastoma of high-grade and injuries in lower limbs with characteristics of small vessel vasculitis.

Keywords: Paraneoplastic Vasculitis

Hipócrates se refería a la piel como el espejo del cuerpo, así en ocasiones un simple síntoma cutáneo puede hacernos sospechar la presencia de un cáncer visceral.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, determinando el deterioro de la misma y su rotura con hemorragia o la obstrucción al flujo de sangre con isquemia distal secundaria.

Son poco frecuentes y su etiología es en gran parte desconocida. No hay una clasificación universalmente aceptada y que abarque todos los aspectos involucrados. Se han clasificado según el tamaño del vaso afectado en vasculitis de grande, mediano y pequeño vaso, lo que representó un avance trascendente en la comprensión de estas entidades nosológicas. En 1994 en Chapel Hill se dio un nuevo paso adelante cuando una conferencia de expertos citada para consensuar la definición y nomenclatura de las vasculitis describió 10 entidades diferentes. En esta conferencia no se hizo referencia a las formas secundarias. En el mismo año



Fig. 1. Se observan las lesiones de aspecto necrótico en 2^{do} y 3^{er} dedos.



Fig. 2. Radiografía de tórax: imagen patológica en hilio izquierdo.

Lie elaboró otra clasificación haciendo especial mención a los datos histológicos y dividiéndolas de acuerdo a su etiopatogenia en primarias (idiopáticas) o secundarias asociadas a infecciones, enfermedades sistémicas o neoplasias, entre otras.⁽¹⁻²⁾

Las publicaciones de casos de vasculitis asociadas a neoplasias son escasas, siendo las de vasos pequeños las más frecuentes y su patogenia se ha asociado a un proceso inflamatorio que suele estar mediado por complejos inmunes.⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo de la necrosis y/o hemorragia por la lesión de los vasos afectados, asociados a datos clínicos y paraclínicos inespecíficos, vinculados a la actividad inflamatoria subyacente.

Las vasculitis asociadas a neoplasias independientemente de su relación causal se han vinculado principalmente a neoplasias hematológicas y linfoproliferativas, y en menor proporción a tumores sólidos: riñón, nasofaringe, pulmón, próstata, mama y colon⁽²⁻⁴⁾.

Su presentación puede ser previa, simultánea o posterior al diagnóstico de la neoplasia de base. El diagnóstico de vasculitis se confirma por la histopatología.

El tratamiento en base a corticoides es controversial, si bien se ha sostenido que administrados por vía oral a la do-



Fig. 3. Se observan lesiones petequiales, polimorfas en miembros inferiores.

sis de 0,5-1 mg/kg, mejoran la evolución y el pronóstico de la vasculitis. La remisión clínica alcanza hasta el 70% de los casos, pudiéndose asociar en casos resistentes inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina e Inmunoglobulina intravenosa.⁽⁵⁾

Se presentará dos casos clínicos excepcionales de vasculitis paraneoplásica, el primer caso se trata de una vasculitis secundaria a un carcinoma broncopulmonar y el siguiente a un glioblastoma encefálico.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino, 57 años, alcoholista y fumadora intensa de larga data (índice paquete/año: 60); consulta por cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por dolor en pulpejos de dedos de ambas manos y lesión necrótica en 3^{er} dedo de mano derecha. Asocia síntomas de repercusión general. Al examen físico se presenta lúcida, eupneica, apirética, adelgazada y a nivel de piel y mucosas presenta pulpejos de coloración cianótica, lesión necrótica a nivel

de 3^{er} y 5^{to} dedos de mano derecha (Figura 1). El examen linfoganglionar muestra adenopatías carotídeas bilaterales, medianas, fibroelásticas, indoloras y una adenopatía supraclavicular izquierda de 2 cm, pétreas e indoloras, siendo el resto del examen normal. En la radiografía de tórax se destaca una imagen patológica a nivel de hilio izquierdo (Figura 2). La tomografía computada tóraco-abdomino-pélvica confirma el proceso patológico en el hilio izquierdo y revela micronódulo subpleural en lóbulo superior izquierdo y otro de 6 mm paramediastinal en lóbulo superior derecho, así como adenomegalias mediastinales a nivel de ventana aortopulmonar, laterotraqueales derechas, subcarinales e hiliares izquierdas. La paraclínica humoral mostró VES: 92 mm; PCR: 96; ANA: reactivo 1/160 patrón nuclear homogéneo; ANCA: no reactivo, FR: negativo, serologías para VIH, VHB, VHC: negativas. Glicemia: 97 mg%; Hemograma: GB: 7.700/mm³, Hb. 12,3 g/dl, Plq.: 400.000/mm³.

La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y cepillado no permitió confirmar el proceso neoplásico ni identificar su tipo histopatológico, pero el estudio citológico de la adenopatía supraclavicular izquierda mostró un citograma tumoral: placas de células atípicas de la línea epitelial de morfología epidermoide, compatible con secundarismo epidermoide.

En la biopsia de las lesiones cutáneas se observa un "infiltrado vascular inflamatorio compatibles con vasculitis leucocitoclástica, con abundantes depósitos de IgA". Se realiza tratamiento analgésico con AINEs; corticoterapia vía oral y tópica con buena evolución clínica, mejoría parcial de las lesiones de piel y mejoría del dolor. Para el tratamiento de la neoplasia se deriva al Instituto Nacional del Cáncer, administrándose poliquimioterapia con Carboplatino y Paclitaxel, con buena tolerancia, sin reaparición de las lesiones vasculíticas.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino de 79 años de edad, no autovalida, con antecedentes personales de hipertensión arterial de larga data, glioblastoma encefálico de alto grado, fuera de recursos terapéuticos curativos. Ingresó por lesiones petequiales, polimorfas, confluentes y sobre elevadas, predominando en miembros inferiores (Figura 3). No medió previamente tratamiento farmacológico ni cuadro infeccioso, ni otro tipo de eventos intercurrentes. De la paraclínica se destaca, VES: 100 mm, ANA 1/80, ANCA negativo, Glicemia: 89 mg%, Hb: 10 g/dl, GB: 6700 /mm³, Plq.: 155.000/mm³, Función renal y crisis normal. Dado el estado avanzado de su enfermedad neoplásica y la claridad de las lesiones vasculíticas, no se efectuó el estudio histopatológico. La ausencia de otras hipótesis (asociación con fármacos, infecciones, colagenopatías, entre otras) determinó que se vinculara la vasculitis a su enfermedad de base. La paciente fallece a los pocos días del ingreso.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Se han presentado dos casos clínicos de pacientes portadores de una patología neoplásica que se han asociado en la evolución a un síndrome vasculítico.

El caso 1 se trata de una paciente cuyo motivo de ingreso está determinado por el dolor originado en las lesiones vasculíticas de los dedos de ambas manos con pequeñas áreas de necrosis a nivel de los pulpejos. Los hallazgos clínicos y paraclínicos demuestran que la paciente era portadora de una enfermedad neoplásica de origen broncopulmonar como lo atestigua la presencia radiológica y tomográfica de una imagen tumoral a nivel del hilio izquierdo. Se trata de un

estadio avanzado (estadio IV) dada la presencia de adenopatías supraclaviculares de estirpe neoplásica y de histopatología correspondiente a un carcinoma epidermoide.

El análisis semiológico de la vasculitis orientaba a plantear una vasculitis de pequeño vaso, la anatomía patológica y el estudio por inmunofluorescencia muestran un infiltrado vascular inflamatorio compatible con vasculitis leucocitoclástica y abundantes depósitos de IgA.

La concomitancia de lesiones vasculíticas con las características señaladas y una afección neoplásica diseminada, aleja del diagnóstico de una vasculitis primaria y plantea la interrogante de la vinculación entre la vasculitis y la neoplasia, dado que los pacientes neoplásicos pueden eventualmente estar sometidos a la exposición a noxas farmacológicas infecciosas, entre otras, capaces de originar conflictos inmunológicos con impacto en la pared vascular. Por otro lado, también existe la posibilidad de una vinculación directa determinada por la circulación de antígenos tumorales como origen de las reacciones inmunes a nivel vascular. Dado que en esta paciente, el diagnóstico de la enfermedad neoplásica se realizó (posteriormente a la aparición de las lesiones vasculíticas, obviamente no estuvo expuesta en forma previa a fármacos para el tratamiento de las manifestaciones del tumor. Tampoco se encontró evidencia de infección alguna, ni de otros procesos capaces de generar vasculitis secundaria, por lo que se concluyó que se trataba de un caso de vasculitis secundaria a la neoplasia o vasculitis paraneoplásica. Como fue señalado la anatomía patológica de las lesiones digitales mostró una vasculitis leucocitoclástica, que es la forma de presentación más frecuente de vasculitis paraneoplásicas.⁽³⁾ En este caso la peculiaridad era la presencia de depósitos inmunes de IgA en las lesiones vasculares, que si bien se han asociado típicamente a enfermedades del tipo del púrpura del Schönlein-Henoch, en un porcentaje muy pequeño de casos se han descrito en vinculación a vasculitis paraneoplásicas y dentro de ellas se han vinculado con tumores sólidos^{(4).}

El segundo caso presentado, se trata de una paciente con un neoplasma en estadio avanzado de larga evolución (glioblastoma de alto grado) en la cual se comprueban lesiones vasculíticas, con las características clínicas de una vasculitis de pequeño vaso, aunque esto no fue confirmado por biopsia, por las condiciones en que se encontraba la paciente. La ausencia de otras hipótesis patogénicas (contacto con fármacos, infecciones, entre otras) determinó que se interpretara como una vasculitis secundaria al tumor o paraneoplásica. Se debe señalar que no se encontraron referencias bibliográficas acerca de la asociación de un glioblastoma de alto grado y una vasculitis.

La asociación entre vasculitis y cáncer ha sido ampliamente documentada en los últimos años, en un porcentaje variable, que oscila entre un 0,5 y 8% de los pacientes con vasculitis.⁽⁶⁾ La dificultad en el análisis de este tema radica en que las vasculitis que se presentan en un paciente neoplásico, pueden tener una relación etiopatogénica con la enfermedad maligna o no, y representar en este último caso, la asociación por azar a vasculitis primitivas (Wegener, Churg Strauss, entre otras), o secundarias inducidas por procesos infecciosos intercurrentes, o por fármacos citostáticos (gemcitabina, 5-fluorouracilo, tamoxifeno) o de otra familia, u otro tipo de vasculitis secundarias.⁽⁷⁾ La etiopatogenia de los síndromes vasculíticos está en proceso de investigación. Se acepta que el depósito de inmunocomplejos de tamaño mayor de 19 S, con la activación del complemento y la consiguiente inflamación vascular, es un mecanismo inmunopatológico fundamental. No siempre es posible demostrar la presencia de los inmunocomplejos y sólo en muy pocos

casos se puede demostrar el antígeno responsable, hepatitis a virus B y algunos casos de vasculitis asociada a neoplasias con antígenos tumorales como desencadenantes). Se ha concedido importancia en la patogenia de las vasculitis a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), dirigidos contra constituyentes enzimáticos del citoplasma de los neutrófilos. La determinación de ANCAs, ha revolucionado el diagnóstico en la vasculitis; los mismos no son exclusivos de las vasculitis primarias, estando presentes en otras afecciones asociadas o no a síndromes vasculíticos.⁽⁶⁻⁸⁾ Los ANCA-p (patrón perinuclear) con especificidad antimieloperoxidasa se relacionan con la Polangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, lupus eritematoso sistémico inducido por hidralazina, sarcoidosis, etc. y los ANCA-c (patrón citoplasmático) dirigidos contra la proteinasa 3 son más específicos de la enfermedad de Wegener.⁽⁸⁾ En virtud de que no se conoce con claridad si estos anticuerpos desempeñan algún papel patogénico y dado el amplio espectro de patologías en las que pueden hallarse, su interpretación se debe realizar en conjunto con el cuadro clínico del paciente. En nuestros dos casos la determinación de ANCAs fue negativa.

Las vasculitis asociadas a neoplasias independientemente de su relación causal con las mismas, se han vinculado principalmente a neoplasias hematológicas y linfoproliferativas, y en menor proporción a tumores sólidos: riñón, nasofaringe, pulmón, próstata, mama y colon⁽²⁻⁶⁾.

En un estudio retrospectivo realizado Cleveland Clinic Foundation en un periodo de 18,5 años hubo 12 vasculitis asociada a tumor que supuso 0,5% del total de las vasculitis diagnosticadas. El patrón histopatológico más frecuente fue la vasculitis leucocitoclástica cutánea, seguida en forma alejada por arteritis de células gigantes, panarteritis nodosa y enfermedad de Wegener.⁽¹⁰⁾

En estudios retrospectivos realizados en Francia y publicados en el año 2007 en "Arthritis & Rheumatism" se encontró en el período de 10 años un total de 60 pacientes con vasculitis asociada a neoplasia. La mayoría se asociaron a neoplasias hematológicas, los tumores sólidos se asociaron aproximadamente el 30%.⁽⁵⁾

Las vasculitis paraneoplásicas se definen como aquellas vasculitis asociadas al cáncer, inducidas por antígenos tumorales que desencadenan una reacción inmune. Pueden preceder, aparecer concomitantemente o después del diagnóstico de la neoplasia y ser marcadores de la recidiva tumoral. El curso clínico de las vasculitis paraneoplásicas es habitualmente paralelo al del tumor y de este modo, la curación de la neoplasia usualmente, aunque no invariablemente, resulta en la regresión de la vasculitis. Cuando la vasculitis paraneoplásica precede al diagnóstico del tumor, el diagnóstico de esta situación patogénica es difícil, requiere un alto grado de sospecha clínica y la búsqueda muchas veces exhaustiva del tumor determinante, requiriendo a veces un tiempo de seguimiento prolongado antes de poder confirmar la vasculitis como paraneoplásica.^(11,12)

En algunos casos, se ha intentado asociar patogénicamente con neoplasias otros tipos de vasculitis, incluyendo las primarias, pero no se ha encontrado en la literatura revisada evidencias concluyentes de estas asociaciones.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

La asociación de vasculitis y cáncer es infrecuente, siendo las neoplasias asociadas más frecuentes de origen hematológico seguidas luego por los tumores sólidos.

Se han presentado 2 casos de esta rara aunque no excepcional asociación; en el primero de ellos la vasculitis fue

la forma de presentación de la neoplasia y el diagnóstico de cáncer broncopulmonar fue concomitante. Se trata de un neoplasma sólido que se ha asociado, en forma relativamente frecuente con síndromes vasculíticos. En el segundo caso, la manifestación vasculítica apareció en la evolución tardía de la afección neoplásica y no se han encontrado referencias bibliográficas de asociación de vasculitis con Glioblastomas.

Estos 2 casos confirman que las manifestaciones cutáneas por afectación de "pequeño vaso" son las más habituales y dentro de éstas la variante leucocitoclástica aparece como la más frecuente.

Son elementos de destaque la negatividad de los ANCA y la presencia de depósitos de IgA en la biopsia de las lesiones vasculíticas del primer caso, hecho extremadamente infrecuente, pero documentado en la literatura⁽⁴⁾, en la que se destaca su coincidencia en vasculitis asociadas a neoplasias sólidas.

En uno de los casos se obtuvo remisión parcial de las lesiones con corticoterapia, mientras que el otro fallece a los pocos días.

Se destaca nuevamente la dificultad en el análisis de este tema vinculado a la patogenia de las vasculitis, y se reitera la importancia de insistir en descartar la presencia de un proceso neoplásico frente a síndromes vasculíticos, especialmente si son ANCA negativos y de tipo leucocitoclástico.

BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la meme chose. *Arthritis Rheum.* 1994;37:181-6.
- Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2004;43(12):1532-35.
- Valente RM, Hall S. Vasculitis related disorders. In: Kelly WN, Ruddy S. *Textbook of Rheumatology.* London, Saunders, 1997;1099.
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parlès J. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1473-80.
- Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2004;43(12):1532-1535.
- Birlik M, Akar S, Tuzel E, Onen E, Manisali M, Kirkali Z. Gemcitabine-induced vasculitis in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(2):122-125.
- Watz H, Hammer P, Matter C, Degen M, Heimann F, Heitmann H, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung associated with a highly positive p-ANCA-titer and clinical signs of microscopic polyangiitis. *Pneumologie* 2004 ;58(7):493-8.
- Nolle B, Speck's V, Ludemann. ANCAs autoanticuerpos: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern med* 1989; 111: 28-40.
- Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000;13(6):417-23.
- Norris JH, Leeds J, Jeffrey RF. P-ANCA positive renal vasculitis in association with renal cell carcinoma and prolonged hydralazine therapy. *Ren Fail* 2003; 25(2):311-314.
- Naschitz JE, Kovaleva J, Shaviv N, Rennert G, Yeshurun D. Vascular disorders preceding diagnosis of cancer: distinguishing the causal relationship based on Bradford-Hill guidelines. *Angiology* 2003;54(1):11-17.
- Wilhelm S, Wolfgang G. Vasculitis in the seriously ill patient: Diagnostic approaches and therapeutic options in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 1998;53: 39-44.