

Medicent Electrón. 2017 jul.-sep.;21(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

INFORME DE CASO**Poliarteritis nudosa asociada a una infección por citomegalovirus en una fiebre de origen desconocido****Polyarteritis nodosa associated with a cytomegalovirus infection in a fever of unknown origin**

Osmany López Ruiz, Augusto Oyarzabal Guerra, Alicia Franco Rodón

Hospital Universitario Cmdte. Manuel Fajardo Rivero. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: osmany@infomed.sld.cu**RESUMEN**

Un paciente de 26 años de edad fue ingresado por fiebre de origen desconocido y lesiones nodulares en la piel, malestar general, artritis simétrica y bilateral, dolor testicular y debilidad muscular. Una biopsia de piel reveló necrosis fibrinoide con infiltrado de neutrófilos en la pared de medianas y pequeñas arterias. La serología para citomegalovirus fue positiva; el antígeno de superficie al virus de la hepatitis B y el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C resultaron negativos. Se diagnosticó una poliarteritis nudosa asociada a una infección por citomegalovirus. Sus síntomas desaparecieron rápidamente con tratamiento de prednisolona (60 mg oral) y ganciclovir endovenoso, lo que enfatiza la importancia de tener en cuenta la infección por citomegalovirus en la patogenia de la poliarteritis.

DeCS: poliarteritis nudosa, infecciones por citomegalovirus, fiebre de origen desconocido.

ABSTRACT

A 26-year-old patient suffering from fever of unknown origin, nodular skin lesions, general discomfort, bilateral and symmetric arthritis, testicular pain, and muscle weakness was admitted to the hospital. A skin biopsy revealed a fibrinoid necrosis and presence of neutrophilic infiltration of the wall of small and medium-sized arteries. Cytomegalovirus serologic test was positive; hepatitis B virus surface antigen and antibodies against hepatitis C virus were negative. The case was concluded as polyarteritis nodosa associated with a cytomegalovirus infection. The symptoms disappeared promptly with oral prednisolone (60 mg) and intravenous ganciclovir, which underlines the importance of considering cytomegalovirus infection as one of possible etiopathogenic factor of polyarteritis nodosa.

DeCS: polyarteritis nodosa, cytomegalovirus infections, fever of unknown origin.

La poliarteritis nudosa es una vasculitis de pequeños y medianos vasos; su forma cutánea es muy común en la infancia; se asocia con frecuencia a infección estreptocócica, y es considerada por muchos autores como una forma de presentación de pronóstico y curso benignos.¹

La primera descripción de la enfermedad fue hecha por Kussmaul y Maier, en 1866. La presentación típica incluye cambios en la piel y afectación de nervios periféricos. La forma cutánea aislada fue descrita por Lindberg en 1931,² y se caracteriza por la aparición de lesiones purpúricas, *livedo reticularis*, nódulos subcutáneos y úlceras necróticas.^{3,4}

Se ha estimado que, en un 20 % de los pacientes, la fiebre de origen desconocido (FOD) se debe a enfermedades vasculares del tejido conectivo y, entre ellas, la poliarteritis nudosa (PAN) es un diagnóstico poco frecuente. Se ha descrito la asociación de la PAN a un grupo importante de agentes infecciosos, en particular, al virus de la hepatitis B, estreptococos del grupo A, virus de la hepatitis C, HTLV-1, citomegalovirus (CMV), VIH y el parvovirus humano B19.^{5,6}

Presentación del paciente

Paciente de 26 años de edad, de piel negra, con antecedentes patológicos familiares de osteoartritis, hipertensión arterial y bocio tiroideo nodular. El paciente negaba tener hábitos tóxicos, padecimiento de alergia o antecedentes patológicos personales de interés, excepto una apendicectomía realizada seis años antes del ingreso y tres intervenciones menores por sección del extensor largo del primer artejo del pie derecho, quiste sebáceo y nevos cutáneos. No había recibido transfusiones previas.

El paciente era marinerero de profesión y había criado palomas por 10 o 15 años. Cinco años antes al ingreso actual, empezó a notar fiebre de aparición vespertina asociada a escalofríos; fue evaluado tres días después en el servicio de urgencias, donde se le realizaron estudios complementarios y quedó hospitalizado. Refería accesos de tos seca en los picos febriles y cefalea; se le administró tratamiento con azitromicina oral, mejoró y fue egresado 17 días después con los diagnósticos de virosis inespecífica y anemia, pendiente de un estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) múltiple para CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), HTLV1 y 2, y virus de herpes simple (VHS). Fue seguida su evolución en consulta externa inicialmente cada 15 días y luego con una frecuencia mensual; había experimentado notable mejoría, pero dos años después presentó fiebre de hasta 40°C, asociada a cefalea frontal, escalofríos, molestias en epigastrio, y siguió presentando accesos de tos en los picos febriles, por lo que fue evaluado en el servicio de urgencias, donde se decidió hospitalizarlo por segunda vez. Dos semanas después del ingreso continuaba con los mismos signos y síntomas, se recibió una PCR, con los siguientes resultados: IgM e IgG positivo a CMV, IgM negativo a VEB y VHS, IgG positivo a VEB y VHS.

Se discutió en colectivo como una FOD clásica en un paciente con VIH negativo, sin neutropenia y sin sepsis nosocomial; tres días después se inició tratamiento con ganciclovir. Tres semanas después, aproximadamente, la fiebre empezó a espaciarse, las manifestaciones clínicas mejoraron y se decidió interconsultar el caso con la especialidad de Inmunología. Se sugirió añadir factor de transferencia al tratamiento y un mes después el paciente volvió a ser egresado para continuar seguimiento evolutivo por consulta externa.

Cinco días antes del ingreso actual reapareció la fiebre de hasta 38°C, asociada a molestias en el epigastrio y cuadro emético, por lo que fue llevado al hospital de su localidad donde decidieron hospitalizarlo. Se indicó tratamiento con analgésicos parenterales y tres días después cedió la fiebre y la epigastralgia, por lo que fue egresado. El cuadro febril reapareció a las 24 horas, y entonces quedó hospitalizado en nuestro centro.

El paciente mantenía síntomas similares a sus ingresos anteriores; se discutió la posibilidad de una recaída de la infección por citomegalovirus, por lo que dos semanas después de estar hospitalizado se inició tratamiento con ganciclovir. A los diez días de estar ingresado, experimentó dolor escrotal derecho, sin evidencias de aumento de volumen al tacto, ni mediante ultrasonido. Dos días después notó dolor articular con impotencia funcional y rubor de ambos tobillos, rodillas, codos y articulaciones interfalángicas proximales; además, presentaba mialgias que le dificultaban deambular e incorporarse del lecho, había disminuido su apetito, refería raquialgia en la región lumbar, con maniobras de Neri I y II positivas y las vértebras sacroilíacas se encontraban normales al examinarlas. Se añadió indometacina al tratamiento; después de 24 horas el cuadro clínico era

similar, y aparecieron lesiones nodulares en la piel de aspecto eritematoso, que se asentaban en miembros inferiores y superiores sin superar los 8 mm de tamaño, por lo que se consideró la posibilidad de una vasculitis de pequeños y medianos vasos o una enfermedad vascular del tejido conectivo; se decidió realizar biopsia de piel (Figuras 1, 2), en la cual se informó necrosis fibrinoide con infiltrado de neutrófilos en la pared de medianas y pequeñas arterias; se inició tratamiento con corticosteroides, se concluyó el tratamiento con ganciclovir y, 48 horas más tarde del inicio del tratamiento esteroideo oral, la mejoría del enfermo se hizo evidente: primero desapareció la fiebre, paulatinamente fue cediendo el cuadro dermatológico y, por último, el inflamatorio articular. Seis meses después se sigue la evolución del paciente en la consulta de Medicina Interna; este se mantiene afebril, con buen estado general, e indicación de terapia esteroidea y ciclofosfamida oral.

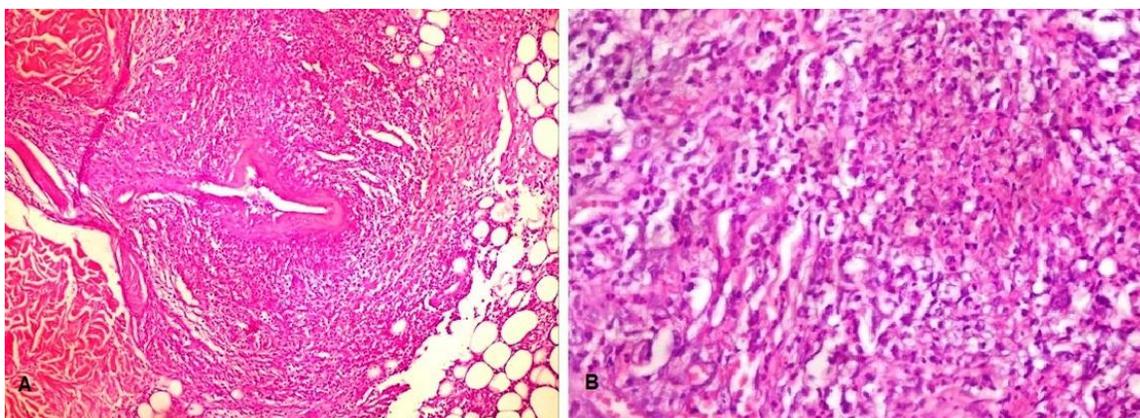


Figura 1. (Hematoxilina-eosina). Panel A. Arteria muscular subcutánea rodeada por reacción inflamatoria mixta intensa que provoca la aparición de nódulo cutáneo. Panel B. Acercamiento del infiltrado inflamatorio mixto de la vista anterior; se observan numerosos neutrófilos, histiocitos y otras células mononucleares.

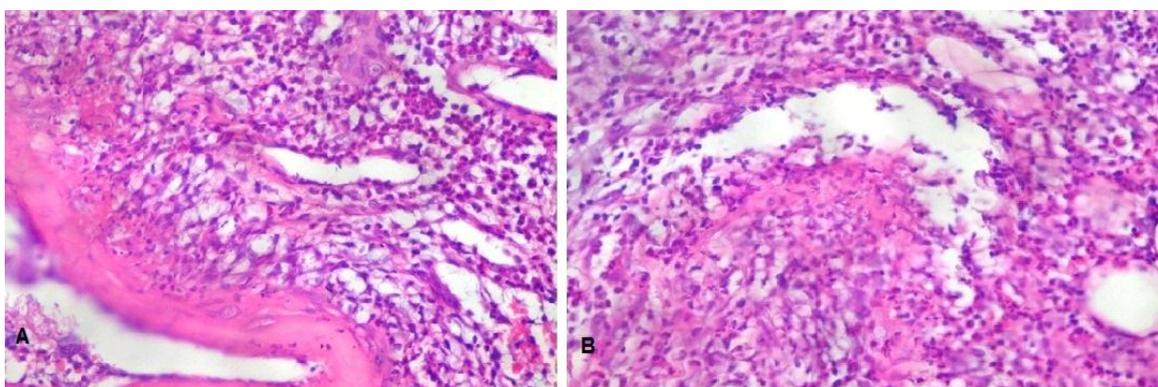


Figura 2. (Hematoxilina-eosina). Panel A. Infiltración de neutrófilos en la adventicia y media de arteria de mediano calibre, con segmentos no afectados y arterias de pequeño calibre involucradas en el proceso. Panel B. Infiltrado inflamatorio transmural, con necrosis fibrinoide y destrucción de la pared de una arteria de pequeño calibre.

Comentario

Las vasculitis secundarias a una infección viral son bien conocidas, especialmente las causadas por los virus de la hepatitis B y C.⁷ En la literatura consultada se informan solo tres casos de CMV asociados a PAN, principalmente en pacientes con inmunodeficiencia por VIH/Sida.^{7,8}

La incidencia anual de casos nuevos de PAN en la población en general varía, desde tan baja de 4,6 hasta tan alta como 77 por millón de habitantes en áreas híperendémicas de infección por VHB, como en la población de Alaska. Tanto es así que, en un estudio de cinco años, esta llegó a ser

hasta de un 48,8 % en un estudio realizado por el grupo francés de vasculitis, para disminuir hasta un 17,4 % en el quinquenio de 1997 al 2002.⁹

Se supone que los daños producidos a la pared de los vasos sanguíneos de los pacientes afectos de PAN, asociada al VHB, estén relacionados con una reacción tipo III mediada por complejos inmunes, ya que se ha podido demostrar el antígeno para este virus, así como los anticuerpos, en la lesión vascular de estos pacientes,⁹ lo cual pudiera explicar también la patogenia de la PAN en los casos asociados a infección por CMV.

El paciente de este informe reúne tres criterios diagnósticos de PAN, según los emitidos en 1990 para su clasificación:

1. Pérdida ponderal de 4 kg o más
2. Livedo reticulares
3. Dolor de testículos espontáneo o a la palpación
4. Mialgias, debilidad o dolor de piernas a la palpación
5. Mononeuropatía o polineuropatía
6. Presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg
7. Incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) o de creatinina
8. Virus de hepatitis B
9. Anormalidades arteriográficas (angiografía con microaneurismas u otras alteraciones no debidas a otras enfermedades)
10. Biopsia de arteria de calibre fino que contenga PAN

Se diagnostica una PAN, si un paciente 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 %.¹⁰

Se realizó una PCR múltiple, como parte de los elementos para el diagnóstico en este caso, la cual fue positiva para CMV, tanto la IgM como la IgG, lo que confirmó la infección activa de este virus herpético.

La respuesta al tratamiento con ganciclovir endovenoso y corticosteroides orales del tipo de la prednisona concluye este caso como una forma no frecuente de asociación de PAN e infección por CMV, lo cual permite considerarlo no solo una asociación fortuita, sino un elemento a tener en cuenta en la patogenia de esta vasculitis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matteoda MA, Stefano PC, Bocián M, Katsicas MM, Sala J, Cervini AB. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. An Bras Dermatol. 2015;90(3 Supl. 1):188-90.
2. Haviv R, Capua M, Amir J, Harel, Harel L. Cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with topical diflucortolone valerate – a case report & review of the literature. Pediatr Rheumatol [internet]. 2014 [citado 18 jul. 2015];12:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/46>
3. Howard T, Kinza Ahmad BS, Allen Swanson J, Sanjay M. Polyarteritis Nodosa. Tech Vasc Interv Radiol. 2014 Dec.;17(4):247-51.
4. Achenbach RE, Dupuy S. Livedo vasculitis. Rev Argent Dermatol [internet]. 2012 jul.-sep. [citado 1 oct. 2015];93(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000300001&lng=es&nrm=iso
5. Henderson J, Cohen J, Jackson J, Wiselka M. Polyarteritis nodosa presenting as a pyrexia of unknown origin. Postgrad Med J [internet]. 2002 [citado 1 oct. 2015];78:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/78/925/685.full.pdf>

6. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010 Sep.;25(9):1641-52.
7. Rodrigo D, Perera R, de Silva J. Classic polyarteritis nodosa associated with hepatitis C virus infection: a case report. *J Med Case Reports* [internet]. 2012 sep. 14 [citado 1 oct. 2015];6:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/6/1/305>
8. Novoa López AM, García Consuegra JL, Rodríguez Castillo PG, Pérez Hernández A. Sida y fenómenos autoinmunes. *Gac Méd Espirit* [internet]. 2012 [citado 1 oct. 2015];14(Supl. 1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/sup.14.\(1\)_11/p11.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/sup.14.(1)_11/p11.pdf)
9. Sharma A, Sharma K. Hepatotropic Viral Infection Associated Systemic Vasculitides—Hepatitis B Virus Associated Polyarteritis Nodosa and Hepatitis C Virus Associated Cryoglobulinemic Vasculitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Sep.;3(3):204-12
10. Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 2007;41(12):2100-5.

Recibido: 10 de mayo de 2017

Aprobado: 1 de junio de 2017

Osmany López Ruiz. Hospital Universitario Cmdte. Manuel Fajardo Rivero. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: osmany1@infomed.sld.cu