



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Publicación Original

## Vasculitis asociada a fármacos con compromiso sistémico

**Ferrado, M; Loureyro, JM; Montero, J; Campi, P; García, M; Parodi, R; Pendino, JC; Carlson, D; Greca, A.**  
Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe.

Presentamos el caso de un paciente de 70 años de edad con diagnóstico de osteomielitis de cadera derecha de etiología tuberculosa, en tratamiento de un mes con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, que reingresa por persistencia de la coxalgia y fiebre intermitente. Al cumplir el primer día de internación el paciente presenta una púrpura palpable en miembros inferiores (imágenes 1 y 2), agregando progresivamente lesiones purpúricas en región glútea y en manos; asimismo refiere artralgiás y tumefacción articular a nivel de muñecas, metacarpofalángicas y tobillos bilateral. El tercer día de internación comienza con dolor abdominal, inicialmente epigástrico, de tipo continuo y posteriormente difuso, acompañado de vómitos alimenticios y biliosos y diarrea. El sexto día se decide suspender toda la medicación, con mejoría progresiva de las lesiones purpúricas, pero persistiendo el dolor abdominal y reapareciendo las lesiones de miembros inferiores tras tres días.

**-RMI de cadera (25/04/05):** Lesiones compatibles con osteomielitis de cadera derecha y absceso del psoas con edemas de partes blandas. (Imágenes 3 y 4)

**Examen físico:**

Signos Vitales: PA 110/60 mmHg, Frecuencia cardíaca: 98 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria: 20 ciclos por minuto, Temperatura: 38°C. Abdomen doloroso a la palpación profunda en forma difusa, defensa y descompresión positiva; ruidos hidroaéreos conservados. Postura antálgica de cadera derecha en flexión, limitación a la movilización activa y pasiva. Púrpura palpable en miembros inferiores a predominio de las piernas, pero con compromiso de muslos y región glútea. Tumefacción de muñecas y tobillos bilateral, sin otros signos de artritis ni sinovitis.



Imagen 1



Imagen 2

© 2006 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Publicado on line el 20 de febrero de 2007



Imagen 3

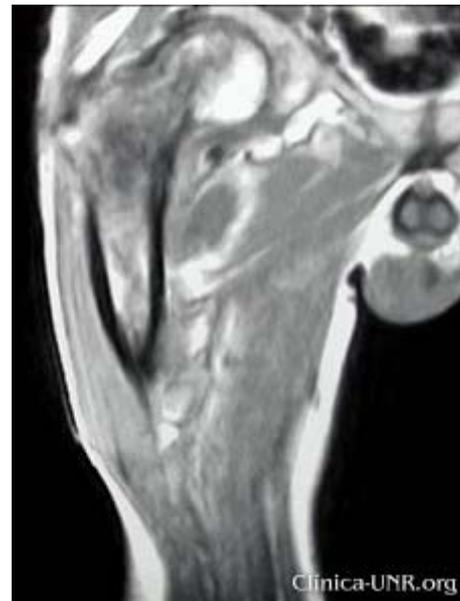


Imagen 4

### Laboratorio al ingreso (31/05/05):

-Hematocrito.: 34%; Hemoglobinemias: 11,4 g/dl;  
Leucocitos: 6800/mm<sup>3</sup>; Tiempo de protrombina:  
13,9 segundos; KPTTa: 29 segundos; Velocidad de  
eritrosedimentación: 110 mm/1ra hora; PCR: no  
reactivo; Glicemia: 109 mg/dl; Uremia: 34 mg/dl;  
Creatininemia: 0,77 mg/dl; Plasma no icterico;  
TGO: 16 UI/l; TGP: 10 UI/l; FAL: 248 UI/l; G-GT:  
34 UI/l; LDH: 301 UI/l; amilasemia: 65 UI/l;  
Natremia: 133 mEq/l; Potasemia: 4,1 mEq/l.

-Orina completa: pH 5,0; densidad: 1025;  
proteinuria: 1,6 g/l; Hemoglobinuria: ++;  
Hematíes: abundantes.

### Laboratorio Inmunológico:

-Determinación de crioglobulinas séricas:  
negativas.  
-C3, C4 y CH50 ligeramente por debajo del límite  
inferior de la normalidad.  
-Anticuerpos anti-histonas positivos.  
-Proteinograma por inmunoelectroforesis: leve  
aumento de IgA y descenso de las demás  
fracciones de Igs.  
-FAN, anti-ADN, FR: negativos.  
-Serología para virus de la hepatitis B y C  
negativas.

### Métodos por imágenes:

**-RMI de cadera (31/05/05):** "...impresiona  
regresión de las imágenes con respecto a la RMI  
previa".

### Evolución:

Se realizó biopsia de lesiones cutáneas (02/06/05)  
que informa vasculitis leucocitoclástica. Se realizó  
punción bajo TAC de la cadera derecha, siendo la  
tinción de Ziehl Nielsen positiva para bacilos  
ácido-alcohol resistente. Presentó durante la  
internación persistencia de la sintomatología con  
deterioro progresivo de la función renal por lo  
que se realizó punción biopsia renal. La misma  
informó: Glomerulonefritis necrotizante focal con  
proliferación extracapilar y formación de  
semilunas en el 50% de la población glomerular  
(GNRP). (Imágenes 5 y 6)

**-Inmunofluorescencia:** Ig A e Ig G negativos.  
Deposito mesangial de C3. Tanto la afectación  
renal como cutáneas se interpretan como  
consecuencia del tratamiento antibacilar con  
rifampicina e isoniazida. Se plantea en este  
momento la disyuntiva terapéutica de si iniciar  
tratamiento con corticoides en un paciente ya  
inmunodeprimido y con tuberculosis  
extrapulmonar; y a su vez continuar con terapia  
con tuberculostáticos a pesar de haberse  
interpretado sus lesiones cutáneas y renales como  
secundario a los fármacos.

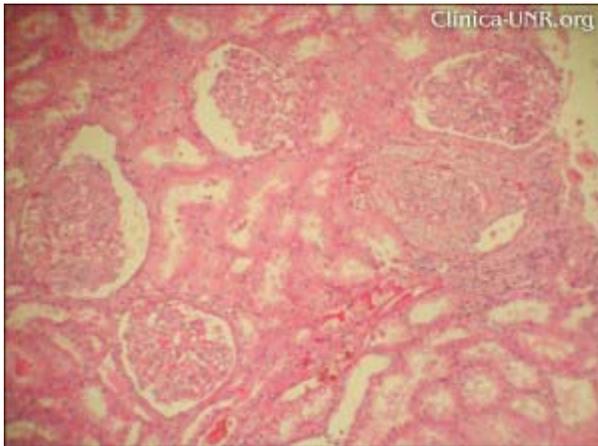


Imagen 5

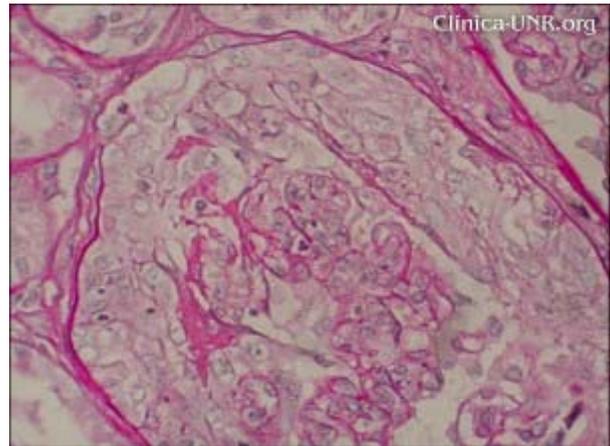


Imagen 6

Se decide iniciar tratamiento tuberculostático de segunda línea con ciprofloxacina, etambutol y pirazinamida. Conjuntamente se inicia tratamiento con corticoides para su vasculitis con prednisona 40 mg día vía oral. A las 48 horas de iniciado el tratamiento presentó enterorragia masiva con caída del hematocrito mayor de 10 puntos e infarto agudo de miocardio. Se realizaron transfusiones de glóbulos rojos y se inicia pulso con metilprednisolona requiriendo internación en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Tras 48 horas de internación en UCI el paciente fallece.

#### Análisis del caso:

El término vasculitis engloba un grupo heterogéneo de procesos que reconoce como sustrato patológico común la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos. Estos procesos han recibido múltiple clasificaciones, pero aquella relacionada con el tamaño del vaso predominante afectado (grandes, medios o pequeños vasos) parece el más práctico. En este caso presenta afección de pequeños vasos (vasculitis leucocitoclástica). Las vasculitis de pequeños vasos (arteriolas, capilares y vénulas poscapilares) pueden ser agrupadas de la siguiente forma:

1) Vasculitis Asociadas a ANCA. Son aquellas vasculitis con afectación renal y pulmonar principalmente (Síndrome Pulmón-Riñón) y se asocian a la presencia ANCA. Éstas incluyen las ya conocidas Granulomatosis de Wegener,

síndrome de Churg-Straus y poliangeitis microscópica, pudiendo agregarse las vasculitis asociada a ANCA inducida por fármacos.

2) Vasculitis asociadas a inmunocomplejos (o vasculitis por hipersensibilidad). Son aquellas vasculitis por depósito de inmunocomplejos secundarias a la exposición reiterada al sistema inmune de diversos antígenos, exógenos o endógenos; entre las desencadenadas por antígenos exógenos tenemos a la púrpura de Schönlein Henoch, a las vasculitis asociado a fármacos y a las vasculitis asociadas a infecciones (actualmente englobadas bajo el nombre de vasculitis por hipersensibilidad del adulto). Las producidas por antígenos endógenos son las vasculitis asociadas a neoplasias (habitualmente enfermedades linfoma o mieloproliferativas, y a carcinomas), vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren), crioglobulinemia esencial. Otras son el síndrome de Goodpasture y la enfermedad de Behcet. Si asumimos que este caso tiene el valioso antecedente de ingesta de drogas antibacilares, que presenta una inflamación de los pequeños vasos con leucocitoclasia en la biopsia cutánea y que el ANCA es negativo, debemos pensar que estamos frente a una vasculitis por hipersensibilidad del adulto con expresión sistémica.

Se han propuesto 5 criterios para definir las con una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 84 % cuando se cumple tres o más criterios; éstos son: 1) edad > 16 años, 2) uso reciente de una

droga capaz de producir el cuadro, 3) púrpura palpable, 4) rash máculo-papular, y 5) biopsia de lesiones cutáneas mostrando neutrófilos alrededor de arteriolas o vénulas. Actualmente la mayoría de las veces son vasculitis asociada a drogas que actúan como haptenos para estimular una respuesta inmune. Existe una larga lista de medicamentos que pueden desencadenarla. Clínicamente se presenta luego de siete a diez días de la exposición al antígeno, si bien es variable y puede ser desde dos días hasta dos semanas, con fiebre, púrpura palpable, artralgias, poliadenopatías, elevación de la eritrosedimentación y descenso del complemento. El compromiso de órganos es raras veces observado, pero puede ser severo. La afección renal, en forma de glomerulonefritis o nefritis intersticial, y grados variables de lesión hepática han sido descritos. El caso expuesto presenta el antecedente de ingesta de rifampicina e isoniacida, lesiones cutáneas, artralgias y el patrón histológico compatible siendo ésta una posibilidad diagnóstica muy atractiva, si bien el compromiso renal no es común en estos casos. Otra posibilidad diagnóstica dentro de las vasculitis por hipersensibilidad es la púrpura de Schölein-Henoch (P S-H), vasculitis sistémica que combina púrpura palpable (100 %), angina intestinal (63 %), sangrado digestivo (33 %) y hematuria (40 %). Este cuadro suele verse en niños luego de infecciones de vías aéreas superiores, pero hasta un 10 % de los casos se presenta en adultos, en quienes suele asociarse a la ingesta de medicamentos. Las lesiones cutáneas suele afectar región anterior de piernas y pies en pacientes ambulatorios, y en región sacra en aquellos que permanecen acostados. Las artralgias son transitorias, migratrices y afectan a grandes articulaciones. El cuadro abdominal se presenta como dolor cólico asociado a vómitos, probablemente asociado a vasculitis gastrointestinal, y el sangrado digestivo, secundario a pequeñas úlceras vasculares. La afección renal es común y en la mayoría suele ser leve, manifestándose con hematuria y/o proteinuria con creatinina normal o levemente aumentada, siendo expresión de una glomerulonefritis secundario a depósitos de IgA en el mesangio glomerular de distribución focal y segmentaria. Es poco común la presencia de síndrome nefrótico, hipertensión y falla renal, lo que suele asociarse con desarrollo de semilunas y

fibrosis mesangial. El hallazgo histológico característico es la presencia de depósitos de IgA en la biopsia de tejidos afectados (piel, riñón, etc.). El dosaje de IgA suele estar aumentado en el 50 % de los casos y el complemento permanece entre los límites normales. Estos dos últimos hallazgos, asociados al patrón histológico de vasculitis leucocitoclástica en pequeños vasos a predominio poscapilar y a la presencia de inmunocomplejos compuestos por IgA son diagnósticos de esta enfermedad. Este caso presenta la tetrada clínica diagnóstica y los hallazgos histológicos compatibles, pero nos falta la inmunofluorescencia para demostrar los depósitos de IgA y los valores del complemento para confirmarla. Con respecto a las vasculitis asociadas a infecciones, algunas infecciones crónicas o de evolución tórpida y diagnóstico tardío, pueden asociarse con este síndrome. Se pueden encontrar asociadas a infección por VHB, VHC y VIH. Otros ejemplos, la endocarditis infecciosa por *Streptococo viridans*, la endocarditis de válvulas derechas por *Stafilococo aureus*, la presencia de abscesos ocultos, sífilis, lepra, tuberculosis. En este caso podemos decir que nos situamos frente a un cuadro sistémico de vasculitis leucocitoclástica, que la podríamos rotular de una u otra forma (vasculitis asociada a drogas, púrpura de Schölein-Henoch), pero mediada por mecanismos de hipersensibilidad. Un aspecto clínico desafiante es preguntarse cómo esta respuesta inmunológica afecta al riñón. La afección renal por hipersensibilidad puede afectar tanto al glomérulo (o glomérulo-mesangial) como al intersticio. La afección glomerular puede aparecer hasta en un 75 % de los casos, expresándose con proteinuria (70 %), hematuria (60 %), y con menos frecuencia síndrome nefrótico (40 %) e insuficiencia renal (25 %). En los casos más graves, se comprueba la extensión proliferativa difusa, a menudo con áreas de necrosis, infiltración leucocitaria, semilunas epiteliales, esclerosis focal y adherencias capsulares. No se ha demostrado que los corticoides y los inmunosupresores modifiquen sustancialmente el curso de la enfermedad, aunque un tratamiento agresivo puede estar justificado en formas graves con proliferación extracapilar. Cuando el intersticio es el involucrado, se desarrolla la llamada nefritis intersticial aguda (NIA) por fármacos. Larga es la lista de drogas que pueden

desencadenar este cuadro, entre las que se encuentra la rifampicina como responsable común. La hematuria aparece en el 95 % de los casos y en un tercio es macroscópica; la eosinofilia es común (80 %) y es de corta duración; y la erupción cutánea está en el 30 % de los casos. En el análisis de orina, la proteinuria suele ser de 1,5 g/24 horas y se acompaña de microhematuria, leucocituria, eosinofilia y cilindros predominantemente granulosos. La oliguria puede verse en un 30 - 50 % de los casos. Habitualmente, luego de unos días de suspender las drogas responsables, el cuadro regresa. Sin embargo, hasta un 30 % pueden requerir soporte dialítico, al menos transitoriamente. Los corticoides en dosis inmunosupresoras deben administrarse si no existen contraindicaciones. Del análisis se desprende que, si bien este caso presentó una lesión predominantemente glomerular en la biopsia renal post-mortem, quizás presentó inicialmente una lesión tubular teniendo en cuenta que al ingreso presentaba proteinuria intermedia, cilindros granulosos y no se evidenciaron hematíes dismórficos. Está claro que lo que presentó este paciente fue un compromiso sistémico mediado por hipersensibilidad, seguramente desencadenado por rifampicina, isoniazida o ambas. El pronóstico de la función renal en estos casos suele ser bueno en la mayoría de los casos, sobre todo en los que presentan hematuria y proteinuria leve. En aquellos con elevación de la creatinina, hipertensión o que presentan proteinuria de rango nefrótico, el pronóstico suele ser reservado ya que está relacionado con proliferación extracapilar (5 a 25 %). No hay trabajos controlados que demuestren que el tratamiento con corticoides o con ciclofosfamida hayan tenido efectos benéficos sobre la afección renal. Cuando es evidenciada la proliferación extracapilar, terapias más agresivas pueden ser beneficiosas. Sin embargo, si tenemos presente que la recuperación espontánea puede evidenciarse también en estos pacientes, no se sabe realmente si estos regímenes agresivos son mejores que la conducta expectante o menos agresiva, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con afección renal pueden mejorar. La utilidad de la plasmaféresis es controvertida.

#### Comentario:

En las vasculitis por hipersensibilidad del adulto, el compromiso sistémico es una manifestación

rara. A nivel renal el compromiso puede ser tanto glomerular como intersticial, siendo la rifampicina y la isoniazida posibles causantes. El tratamiento consiste en suspender la droga implicada y en caso de no existir contraindicaciones iniciar tratamiento con corticoides en dosis inmunosupresoras. Esto crea importantes problemas terapéuticos cuando no existen tratamientos alternativos al fármaco causal.

---

---

#### Autores:

**Ferrado, M; Loureyro, JM; Montero, J; Campi, P; García, M; Parodi, R; Pendino, JC; Carlson, D; Greca, A.**

Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe.

#### Correspondencia a:

[martinferrado@yahoo.com](mailto:martinferrado@yahoo.com)

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 12 de enero de 2007

Fecha de aceptación: 17 de febrero de 2007

---

---

#### Bibliografía

1. Arthritis Rheum 1990; 33:1108. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis.
2. Arthritis Rheum 1994; 37:187. Nomenclature of systemic vasculitides
3. N Engl J Med 1994 Nov 10;331(19):1272-85. Severe adverse cutaneous reactions to drugs
4. J Rheumatol 1992 May;19(5):721-8. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders.
5. Arthritis Rheum 1997; 40:859. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome.
6. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2637. Henoch-Schonlein purpura nephritis.
7. Pediatr Nephrol 1998; 12:238. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis.
8. Clin Nephrol 2002; 58:1. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients.
9. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1271. Henoch-Schonlein purpura in adults: Outcome and prognostic factors.
10. Clin Nephrol 1998; 49:9. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy.
11. "Medicina Interna". Farreras-Rozman. Decimocuarta edición.
12. "Principios de Medicina Interna". Harrison. Decimoquinta edición.
13. Pulmonary tuberculosis presenting with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clin. Exp. Dermatol. 1998; 23: 225-6.
14. Cutaneous vasculitis asociated with tuberculosis and its terapy. Tubercle.1990; 71: 297-300.
15. Henoch-Sconlein Vasculitis and Tuberculosis. Chest 1991; 100: 293-4.