



Reporte de caso

Aterosclerosis acelerada en vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: reporte de caso

Natalia Andrea Uribe Ruíz ^{1,a}, María Paulina Villa ^{2,a}, Alberto Álzate Gutiérrez ^{1,a}, Clara Inés Saldarriaga Giraldo ^{3,b}, José Gregorio Thorrens Ríos ^{3,c}

Recibido: 17 de noviembre de 2023.
Aceptado: 4 de enero de 2024.
En línea: 10 de enero 2024

Filiación de los autores

- ¹ Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
 - ² Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
 - ³ Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia.
- ^a Residente medicina interna.
^b Cardióloga.
^c Internista.

Correspondencia

Natalia Uribe Ruíz
Carrera 129 # 61-38, interior 201,
código postal: 050036. Medellín,
Colombia
57+3202026508

Correo

nandrea.uribe@udea.edu.co

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Citar como

Uribe Ruíz NA, Villa MP, Álzate Gutiérrez A, Saldarriaga Giraldo CI, Thorrens Ríos JG. Aterosclerosis acelerada en vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: reporte de caso. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2024;5(1):40-44. doi: 10.47487/apcyccv.v5i1.331.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

RESUMEN

La aterosclerosis acelerada se ha identificado como una complicación de múltiples enfermedades autoinmunes, entre las que destacan las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA). Se describe el caso de una paciente de 60 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica de etiología no filiada, que presentó dos síndromes coronarios agudos con una diferencia de solo seis meses. Se evidenció rápida progresión del compromiso coronario, presencia de aumento de marcadores de respuesta inflamatoria, tomografía con neumonía intersticial usual y anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO) positivos que llevaron al diagnóstico de poliangitis microscópica (PAM). En estos casos, la sospecha diagnóstica oportuna es crucial, ya que el tratamiento temprano impacta de forma notable en el curso y pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Aterosclerosis; Vasculitis Asociada a Anticuerpos Citoplasmáticos Antineutrófilos; Poliangitis Microscópica; Infarto del Miocardio (fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Accelerated atherosclerosis in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: case report

Accelerated atherosclerosis has become a complication of multiple autoimmune diseases, among which Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis stands out. The case of a patient with hypertension, diabetes, and chronic kidney disease of unknown etiology is described, who presented two acute coronary syndromes with a difference of only six months, with rapid progression of coronary involvement, in search of the etiology with an increase in inflammatory response markers, tomography with usual interstitial pneumonia and positive antibodies directed against myeloperoxidase (anti-MPO) that led to the diagnosis of microscopic polyangiitis (PAM). The situation in which a timely diagnostic suspicion is crucial since early treatment has a notable impact on the course and prognosis of the disease.

Keywords: Atherosclerosis; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Microscopic Polyangiitis; Myocardial Infarction (source: MeSH-NLM).

Introducción

Las vasculitis son un grupo de trastornos caracterizados por inflamación de los vasos sanguíneos, lesión endotelial y daño tisular con manifestaciones clínicas que varían de acuerdo con el tipo de vaso afectado. Una de las afecciones poco comunes de las vasculitis es el compromiso de las arterias coronarias^(1,2). Presentamos el caso de una mujer con un síndrome coronario agudo, en quien se documentó vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA) con compromiso renal, pulmonar y coronario secundario a aterosclerosis acelerada.

Reporte de caso

Mujer de 60 años con antecedente de hipertensión arterial; diabetes *mellitus* tipo 2 desde hace 10 años, enfermedad renal

crónica estadio 5 de etiología no filiada en terapia de reemplazo renal mediante diálisis peritoneal desde hace 3 años. Consultó con cuadro clínico compatible con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, con coronariografía que mostró lesión no significativa de primera diagonal (**Figura 1A y 1B**); ecocardiograma sin alteraciones de la contractilidad miocárdica y una fracción de eyección del 60%, por lo que se le indicó doble antiagregación y estatinas de alta intensidad, que cumplió con adecuada adherencia en el seguimiento ambulatorio. Seis meses después consulta con dolor torácico, deterioro de la clase funcional, disnea de moderados esfuerzos y tos. Al examen físico solo destacaban crépitos en velcro en campos pulmonares. Se realizó electrocardiograma con evidencia de trastorno de la repolarización en la pared lateral, se completó estudio con troponina ultrasensible y se llevó a nueva coronariografía donde se encontró enfermedad coronaria significativa multivaso (**Figura 1C y 1D**), con indicación de revascularización.

Ante los hallazgos de la auscultación pulmonar y los síntomas respiratorios se indicó una tomografía simple de tórax

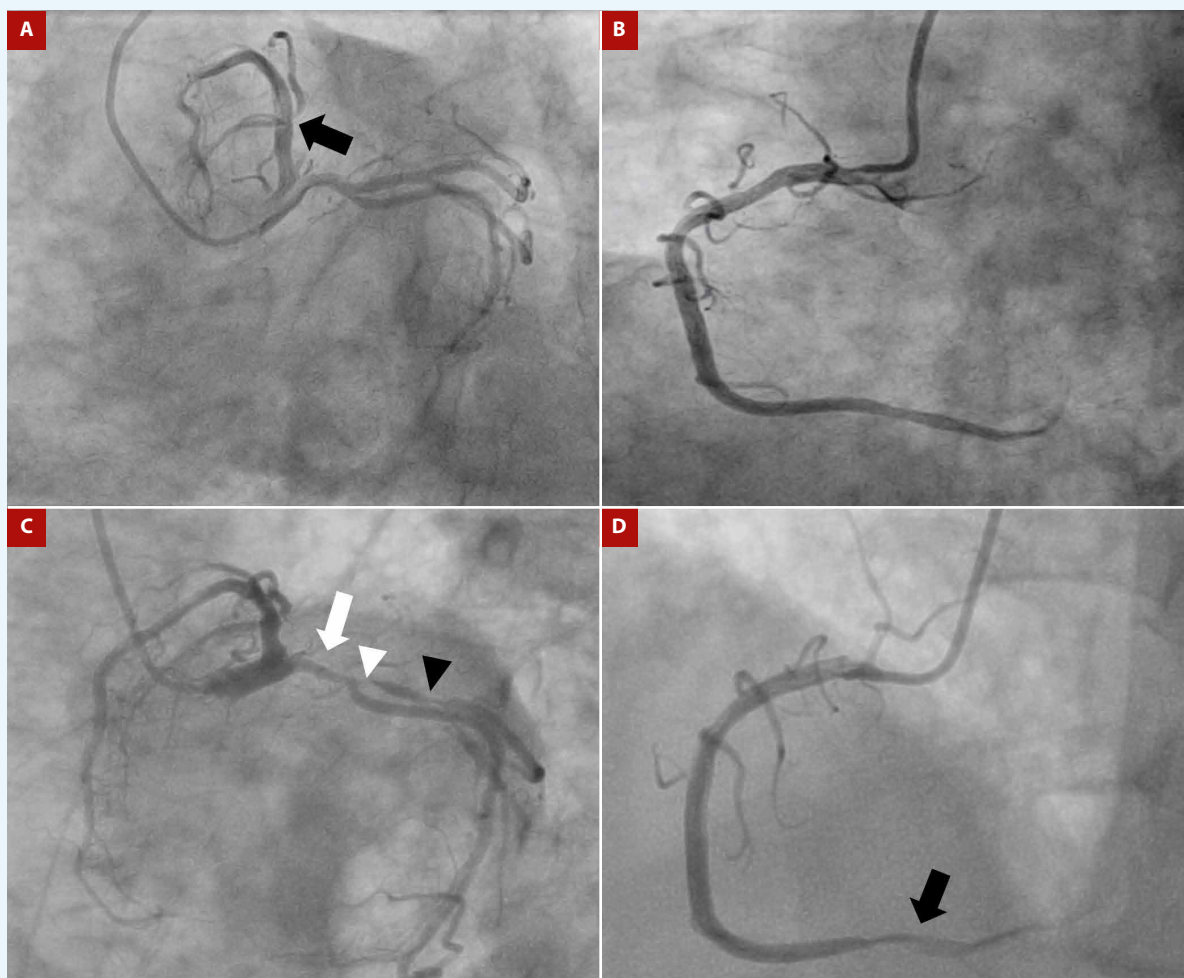


Figura 1. (A) Coronariografía inicial con lesión no significativa de la primera diagonal (flecha negra) (B) Coronariografía inicial con arteria coronaria derecha dominante sin lesiones (C) Segunda coronariografía con arteria circunfleja proximal con lesión grave del 70% (flecha blanca) y lesiones graves a nivel de origen (punta de flecha blanca) y tercio proximal (punta de flecha negra) de ramo obtuso marginal (D) Segunda coronariografía con arteria coronaria derecha con lesión grave del 80% en el tercio distal (punta de flecha negra).

(Figura 2) con resultado compatible con neumonía intersticial. En los estudios metabólicos se encontró hemoglobina glicosilada de 5,9% y perfil lipídico con colesterol total: 172 mg/dL; HDL: 32 mg/dL; triglicéridos: 130 mg/dL y un LDL: 114 mg/dL fuera de meta, pero sin explicar el curso clínico de la enfermedad de la paciente. Tenía, además, marcadores inflamatorios elevados, proteína C Reactiva: 2,8 mg/dL (valor de referencia [VR] <0,5 mg/dL) y velocidad de sedimentación globular: 49 mm/h (VR <20 mm/h) que sumado al compromiso renal motivó a ampliar el diagnóstico diferencial, encontrando positividad para anticuerpos anti-MPO mediante ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) de 41,9 UI (VR 0 a 20 UI).

Asimismo, se realizó una búsqueda retrospectiva extrahistológica y se halló un informe de la biopsia renal realizada al momento del diagnóstico de la enfermedad renal la cual concluyó en una glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar en fase crónica. Con todo esto, se llegó al diagnóstico de poliangeítis microscópica (PAM) con compromiso renal, pulmonar (intersticial) y aterosclerosis coronaria acelerada. Finalmente, se dio manejo con metilprednisolona 500 mg/día por 3 días, seguido de prednisolona 30 mg/día con plan de desmonte, y rituximab 1 g (día 0-14). Se consideró pertinente esperar a que se controlara la actividad de la enfermedad para llevar a cabo la revascularización de forma segura.

Discusión

El caso clínico ilustra una manifestación cardíaca que, aunque poco frecuente, lleva a una importante morbimortalidad. Si bien la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y las condiciones inflamatorias crónicas están bien descritas en el paciente con VAA ⁽¹⁾, el compromiso cardíaco es un desafío desde el enfoque diagnóstico y requiere de una alta sospecha clínica que lleve a una intervención oportuna, como fue el caso de nuestra paciente.

La enfermedad cardiovascular en las enfermedades autoinmunes puede darse por varios mecanismos entre los que se encuentran la aterosclerosis acelerada, la enfermedad valvular, inflamación sistémica, miocárdica y/o vascular, además de isquemia miocárdica secundaria a enfermedad microvascular, macrovascular o directamente coronaria que pueden llevar a fibrosis miocárdica secundaria ⁽²⁾. La aterosclerosis acelerada es una complicación de múltiples enfermedades autoinmunes sistémicas, en particular de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y de las vasculitis ^(3,4).

Las vasculitis producen afectación vascular mediante la invasión directa de leucocitos en las paredes de los vasos sanguíneos generando una inflamación desproporcionada que puede llevar a oclusión, estenosis, aneurisma y/o ruptura o al desarrollo de aterogénesis prematura ⁽³⁾. Se describe la producción de citoquinas proinflamatorias mediada por TNF α , principalmente de IL-1 e IL-6, que llevan a lesión endotelial, oclusión de vasos sanguíneos e isquemia que conduce a daño de diferentes órganos. La necrosis de las células endoteliales y el desprendimiento de la membrana basal no solo proporcionan un biomarcador potencial de la actividad de la enfermedad, sino que también son perjudiciales. Estas estructuras derivadas de la activación plaquetaria y de los restos de células endoteliales muertas forman micropartículas que se han asociado con la formación de placas inestables que, se sabe, median eventos cardiovasculares adversos ^(1,5).

La aterosclerosis en VAA se ha descrito en varios estudios que han informado disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial medida por la velocidad de la onda del pulso y aumento del grosor de la íntima ⁽⁶⁾. Este fenómeno se caracteriza por una acumulación anormal de LDL oxidado en la íntima arterial que lleva al reclutamiento de monocitos, macrófagos, fagocitosis y activación y liberación de citoquinas. La inmunidad adaptativa cumple una función importante en la fisiopatología al igual que las trampas extracelulares de neutrófilos y el inflamasoma. La evidencia reciente sugiere que los cristales de colesterol pueden

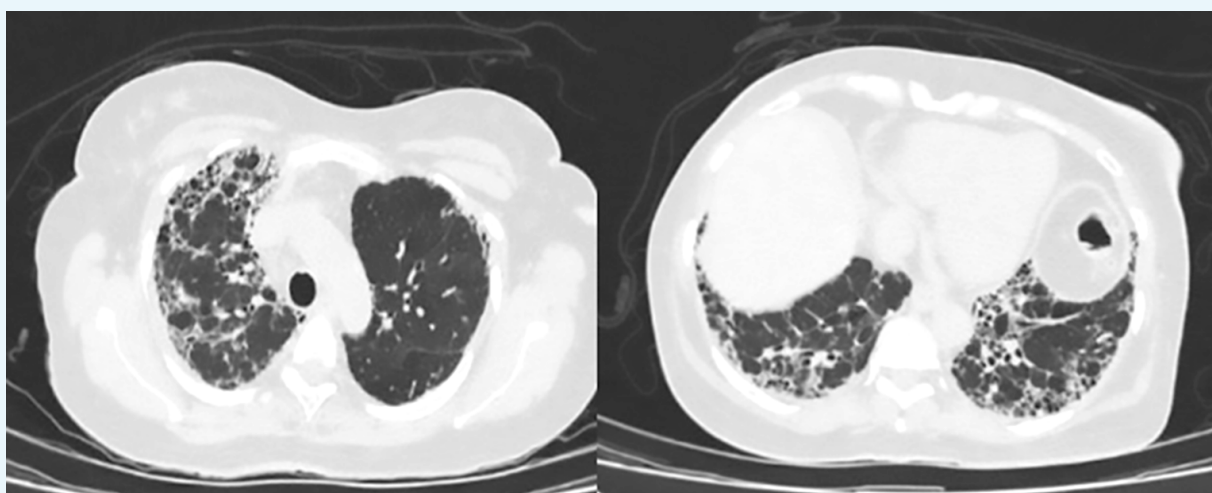


Figura 2. Tomografía contrastada de tórax. Panalización que compromete ápices y bases de predominio en región subpleural y basal.

inducir la activación del sistema inmunológico innato a través del ensamblaje de la proteína NLRP3 del inflamasoma (dominio pirina de la familia de receptores tipo Nod que contiene-3) lo que resulta en la producción de IL-1 β e IL-18. La inflamación estimula la secreción de metaloproteinasas y la apoptosis de las células del músculo liso, lo que predispone a la desestabilización de placas ateroscleróticas con potencial de ruptura y trombosis⁽³⁾.

Las VAA se asocian con un riesgo significativo de muerte, con un aumento de alrededor de 2,7 veces respecto a la población general, siendo la afectación cardíaca un importante predictor de mortalidad⁽³⁾. Estos anticuerpos pueden activar directamente los neutrófilos, lo que lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno y daño endotelial directo⁽⁷⁾. En estos pacientes la muerte de origen cardiovascular es la causa más frecuente (7,1%), seguida de malignidad e infección; Terrier *et al.* en una cohorte prospectiva de 42 pacientes con diagnóstico de VAA en remisión, documentaron que a 5 y 10 años el 9,5% y el 26,8%, respectivamente, presentó un desenlace cardiovascular mayor (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte)⁽⁸⁾. Los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anti-MPO tienen mayor riesgo de muerte de origen cardiovascular comparados con los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos antiproteína 3 (anti-PR3), lo que puede ser consecuencia del daño renal más grave, que generalmente ocurre en pacientes con PAM, o puede deberse a diferencias bioquímicas en estas enfermedades, como el aumento de la oxidación de LDL mediada por MPO, de hecho, se ha descrito una posible actividad quimiotáctica del LDL oxidado ante los linfocitos T y monocitos circulantes como parte de la fisiopatología de la aterosclerosis acelerada en VAA⁽³⁻¹⁰⁾. Por todo esto, se ha planteado que la inhibición temprana de los anticuerpos anti-MPO puede contribuir a la estabilización de la placa y prevención de la progresión de la lesión aterosclerótica⁽¹⁾.

Los eventos cardiovasculares mayores ocurren de 1,65 a 3 veces más en pacientes con VAA en comparación con la población general y el riesgo parece más alto en el primer año después del diagnóstico. La edad, la presión arterial sistólica, la tasa de filtración glomerular, los niveles de HDL y el *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) se describen como factores independientes, lo que sugiere que la inflamación sistémica y los factores de riesgo tradicionales contribuyen de forma directa en el riesgo aumentado

de estos pacientes⁽²⁻¹¹⁾. Sin embargo, es importante mencionar que la aterosclerosis se puede desarrollar incluso en pacientes en estado de remisión, como lo describieron González-Suarez *et al.* en 23 pacientes con VAA en remisión completa (39,6% con granulomatosis con poliangitis) con alto grado de aterosclerosis subclínica en comparación a la población general^(12,13).

Otros factores de riesgo como la presencia de síndrome metabólico, el deterioro de la función renal y la proteinuria persistente son más frecuentes en pacientes con VAA; la diabetes *mellitus* es 2 a 10 veces más común y ocurre en 7,2-29% de los pacientes con VAA y la hipertensión varía ampliamente, afectando al 9-83% de los pacientes, además se ha descrito que los lípidos aumentan en los primeros 6 meses después del diagnóstico de VAA, posiblemente como resultado de la terapia con glucocorticoides⁽³⁾, teniendo una mayor prevalencia de hipercolesterolemia con aumento de hasta 7,5 mg/dL en el colesterol total con aumentos mínimos en dosis de esteroides^(14,15).

Lo anterior ha llevado a que sociedades como la Liga Europea Contra el Reumatismo recomienden un seguimiento activo y modificación de los factores de riesgo cardiovascular. Esto incluye dejar de fumar, control del peso, aumento de la actividad física, identificación temprana, tratamiento y control de otras comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, sin olvidar la importancia del control y modulación de la actividad sistémica mediante un adecuado manejo inmunosupresor⁽⁴⁾.

En conclusión, la aterosclerosis acelerada en las VAA es una entidad infrecuente, pero ampliamente conocida que requiere una alta sospecha clínica para su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno debido principalmente a las complicaciones potencialmente mortales que acarrea.

Consideraciones éticas

La publicación de este reporte de caso fue aprobada por el comité de proyectos académicos de la Clínica Cardio-VID y cuenta con el aval de un representante de dicha institución como coautor.

Contribuciones de los autores

NUR, AÁG, MPV: escritura-preparación del borrador original. CISG, JGTR: escritura-revisión y edición

Referencias bibliográficas

- Floyd L, Morris AD, Woywodt A, Dhaygude A. Cardiovascular disease and ANCA-associated vasculitis: are we missing a beat? *Clin Kidney J.* 2022;15(4):618-623. doi: 10.1093/ckj/sfac009.
- Markousis-Mavrogenis G, Pepe A, Gargani L, Kariki U, Bonou M, Koutsogeorgopoulou L, *et al.* Myocardial Involvement in Rheumatic Disorders. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17(5):171-180. doi: 10.1007/s11897-020-00471-1.
- Clifford AH, Cohen Tervaert JW. Cardiovascular events and the role of accelerated atherosclerosis in systemic vasculitis. *Atherosclerosis.* 2021;325:8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.032.
- Zanatta E, Colombo C, D'Amico G, d'Humières T, Dal Lin C, Tona F. Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5563. doi: 10.3390/ijms20225563.
- Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):338-47. doi: 10.1016/s1568-9972(02)00100-3.
- Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, *et al.* Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):555-562. doi: 10.1093/rheumatology/kex338.
- Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-9c. doi: 10.1093/eurheartj/ehu403.
- Terrier B, Chironi G, Pagnoux C, Cohen P, Puéchal X, Simon A, *et al.* French Vasculitis Study Group. Factors associated with major

- cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a longterm followup study. *J Rheumatol.* 2014;41(4):723-9. doi: 10.3899/jrheum.130882.
9. Swets BP, Brouwer DA, Tervaert JW. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Clin Exp Immunol.* 2001;124(1):163-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01488.x.
 10. Pagnoux C, Chironi G, Simon A, Guillevin L. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:11-21. doi: 10.1196/annals.1381.002.
 11. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Gariepy J, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart.* 2007;93(1):96-9. doi: 10.1136/hrt.2006.088443.
 12. González-Suárez I, Ríos-Blanco JJ, Arpa J. Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):688-693. doi: 10.1111/ane.12787.
 13. De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:362-71. doi: 10.1196/annals.1361.078.
 14. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(1):33-44. doi: 10.1016/j.berh.2012.12.004.
 15. Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lügders S, et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(4):747-754. doi: 10.1111/jep.12709.