

## PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH EN ADULTO HIV POSITIVO ADICTO A COCAÍNA Y ANCA-P POSITIVO

MARÍA C. DE PAOLI, DINO MORETTI, CARLOS M. SCOLARI PASINATO, MARTÍN G. BUNCUGA

*Centro Sanatorio Delta, Rosario, Santa Fe, Argentina*

**Resumen** La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis de pequeños vasos con depósito de inmunocomplejos de IgA. La presentación en adultos es rara y grave. Los casos comunicados de PSH en pacientes infectados por HIV son escasos. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), detectados por inmunofluorescencia indirecta (IFI), se encuentran comúnmente en otras vasculitis sistémicas primarias pero rara vez en PSH y es aún más inusual el patrón perinuclear (ANCA-p). Por otra parte, la positividad de los ANCA puede ser detectada en una serie de condiciones patológicas distintas de las vasculitis de pequeños vasos en asociación a procesos infecciosos, incluyendo el HIV, o a consumo de cocaína, y en especial el patrón de ANCA-p vinculado a medicamentos o enfermedades autoinmunes e inflamatorias intestinales. Se presenta el caso de un varón de 35 años con hábitos tóxicos (cocaína, marihuana) que consultó por dolor abdominal, hematoquecia y lesiones purpúricas en extremidades inferiores, que agregó fiebre, artralgias y progresión de lesiones purpúricas asociadas a síndrome nefrítico y ANCA-p (+). Durante la internación se detectó infección por HIV. La biopsia renal evidenció una nefropatía a IgA que tuvo una respuesta favorable al tratamiento corticoideo y antiproteinúrico. La comunicación del caso obedece a la rareza de la presentación y a la complejidad para establecer el diagnóstico y la terapéutica. Aún resta dilucidar el rol de los ANCA en la etiopatogenia y el manejo de la PSH del adulto.

**Palabras clave:** púrpura Schönlein-Henoch, HIV, vasculitis sistémicas, anticitoplasma de neutrófilos

**Abstract** *Henoch-Schönlein purpura in a cocaine consumer man with HIV infection and ANCA-p positivity.*

The Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a small vessel vasculitis with IgA immune complex deposition. The presentation in adults is rare and severe. Reported cases of HSP in patients infected with HIV are scarce. Neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are commonly found in other systemic vasculitis, but rarely in HSP and even more unusual the perinuclear pattern. Beside small vessel vasculitis, positivity of ANCA can be detected in a number of different pathological conditions in association with infectious processes, including HIV, or cocaine use, and especially the pattern of ANCA-p, associated with drugs, inflammatory bowel or autoimmune diseases. We report the case of a 35 years old man with toxic habits (cocaine, marijuana) who consulted for abdominal pain, hematochezia and purpura on lower extremities, and later fever, joint pain and progression of purpura associated with nephritic syndrome and ANCA-p (+). During hospitalization HIV infection was detected. Renal biopsy showed IgA nephropathy with favorable response to corticosteroid and antiproteinuric treatment. The communication of the case is due to the rarity of the presentation and therapeutic diagnostic challenge. It remains to elucidate the role of ANCA in the pathogenesis and management of adult PSH.

**Key words:** purpura, Schönlein-Henoch, HIV, systemic vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis de pequeños vasos con depósito de inmunocomplejos IgA, que puede involucrar la piel, articulaciones, riñones y tracto gastrointestinal. La presentación en adultos es rara y grave, siendo el compromiso renal frecuente<sup>1</sup>. Los casos comunicados de PSH en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) son escasos<sup>2</sup>.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), detectados por inmunofluorescencia indirecta (IFI), se encuentran comúnmente en otras vasculitis sistémicas primarias, pero rara vez en PSH y es aún más inusual el patrón perinuclear (ANCA-p)<sup>3</sup>.

Por otra parte, la positividad de los ANCA mediante IFI también puede ser detectada en asociación a procesos infecciosos virales, bacterianos y parasitarios (HIV, virus de la hepatitis B y C, endocarditis infecciosa, tuberculosis, amebiasis), enfermedades autoinmunes, consumo de cocaína y especialmente el patrón ANCA-p en asociación a enfermedades inflamatorias intestinales y medicamentos<sup>4</sup>.

Recibido: 10-XII-2015

Aceptado: 9-VI-2016

**Dirección Postal:** María Cecilia De Paoli, Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Delta, Mendoza 1560, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina  
e-mail: dramcdp@hotmail.com

## Caso clínico

Varón de 35 años que consultó por dolor abdominal intenso, hematoquecia y lesiones purpúricas en extremidades, de 5 días de evolución. Antecedentes: Accidente laboral con amputaciones digitales y cirugías reconstructivas, hábitos tóxicos (cocaína, marihuana, tabaco) en rehabilitación. Medicación: pregabalina 150 mg/día, quetiapina 400 mg/día. Examen físico: abdomen con dolor difuso a la palpación sin peritonismo y lesiones purpúricas de extremidades inferiores, dorso de manos y pabellón auricular derecho. Resultados de exámenes de laboratorio: se muestran en Tabla 1. Tomografía de abdomen: engrosamiento parietal de intestino delgado y recto, escaso líquido en fondo de saco de Douglas. Ecocardiograma transtorácico: normal. El laboratorio inmunológico y serologías confirmo HIV+. Se realizó biopsia de piel y se externó completando 7 días de ciprofloxacina-metronidazol. Reingresa a los cuatro días por fiebre, artralgias y progresión de lesiones purpúricas asociadas a insuficiencia renal, oliguria y síndrome nefrítico con ANCA-p (+). La biopsia de

piel muestra vasculitis leucocitoclástica aguda cutánea de pequeños vasos. Inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro y metilprednisolona 1 g/día x 3 días. Con presunción de algún tipo de vasculitis asociada a ANCA se realizó biopsia renal que mostró lesión glomerular mínima. La inmunofluorescencia directa mostró depósitos mesangiales de IgA (Fig. 1). Evolucionó con respuesta favorable al tratamiento antiproteinúrico y diurético, externándose al 9º día con prednisona 60 mg/día en seguimiento por el servicio de infectología para el inicio del tratamiento antirretroviral por consultorio externo.

## Discusión

La incidencia anual de PSH en adultos es de 0.1 a 1.8 casos cada 100 000 personas<sup>1</sup>. Si bien los casos de PSH en pacientes HIV positivos constituyen comunicaciones aisladas, la nefropatía por IgA, considerada una forma

TABLA 1.– Estudios de laboratorio y microbiológicos

	Primera internación	Segunda internación
Hematocrito	21%	23%
Glóbulos blancos (/mm <sup>3</sup> )	2960 (N: 64% L: 21%)	7 600 (N: 74% L: 19%)
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	241 000	365 000
Glicemia (mg%)	64	105
Urea (mg%)	21	63
Creatinina (mg%)	0.14	1.5
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> (meq/l)	144/1.9	135/4.2
Bilirrubina T/D (mg%)	1.56/0.36	–
TGO/TGP/FAL (UI/l)	17/11/62	25/18/196
Amilasa/LDH/CPK (UI/l)	25/172/33	45/273/-
TP/KPTT (seg)	17/43	–
PCR (mg%)	0.4	1.3
Examen de materia fecal	Leucocitos 10-12/campo	–
Orina completa	Proteínas + Células + Leucocitos ++	Proteínas: 1.61 g/l Hematíes +++ Cilindros hialinos ++
Orina de 24 h		Clcr: 46 ml/min, Proteinuria: 1.4 g/día
Serologías	HIV+ (CD4: 670 cel/μl. Carga viral: 23 000 copias/ml) VHB/VHC/VDRL negativo	
Microbiología	Negativo (toxina <i>Clostridium difficile</i> hemocultivo/urocultivo/ coprocultivo/coproparasitológico <i>Isospora belli</i> <i>Cryptosporidium</i> )	Negativo (hemocultivos-urocultivo- esputo BAAR y bacteriológico general)
Inmunología	–	ANCA-p: (+) 1/40 ANCA-c: (-) FR/FAN: (-) CH50, C3 y C4: normales Crioglobulinas: (-)

GO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica, FAL: fosfatasa alcalina; CPK: creatinfosfoquinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; PCR: proteína C reactiva; Clcr: clearance de creatinina; FR: factor reumatoide; CH50, C3 y C4: niveles de complemento

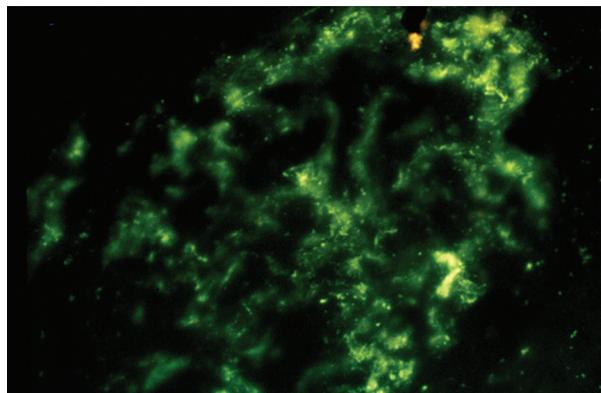


Fig. 1.— Inmunofluorescencia directa: glomérulo con depósitos mesangiales de IgA.

de la PSH limitada al riñón, es una de las nefropatías por inmunocomplejos más frecuente en los pacientes con HIV<sup>5</sup>. Nuestro paciente no se encontraba profundamente inmunocomprometido ni presentaba antecedentes de una enfermedad oportunista, pero se han descrito vasculitis tanto a principios de la enfermedad con recuentos de CD4 > 500/ $\mu$ l como en estadios más avanzados de inmunosupresión con recuentos de CD4 < 200/ $\mu$ l<sup>6</sup>.

Los ANCA son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos y monocitos. Constituyen el sello serológico distintivo de algunas vasculitis sistémicas idiopáticas denominadas vasculitis asociadas a ANCA (VAA)<sup>7</sup>.

En las VAA, los ANCA son predominantemente de tipo IgG y se recomienda combinar la inmunofluorescencia (IFI) y el ELISA para su detección. La IFI es más sensible con dos tinciones típicas: citoplasmática (ANCA-c) y perinuclear (ANCA-p). El ELISA es más específico e identifica los antígenos principales: proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Una combinación de ANCA-c / PR3-ANCA se encuentra principalmente en la granulomatosis con poliangeitis (GPA, previamente enfermedad de Wegener), mientras ANCA-p / MPO-ANCA es más prevalente en la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss) y poliangeitis microscópica (MPA)<sup>4</sup>.

La presencia de ANCA en la PSH continua siendo controversial. Algunos autores no han sido capaces de demostrar ANCA, tanto IgG como IgA, en pacientes con PSH. Otros han hallado IgA ANCA, aunque algunos de estos resultados fueron considerados falsos positivos. Se han comunicado IgG ANCA-c / PR3 ANCA solamente en tres casos de PSH<sup>8</sup>.

Shyh-Ming Hong y col., luego de una revisión de la literatura, comunicaron positividad de ANCA utilizando IFI en 31 de 130 pacientes con PSH, 30% IgA ANCA y 9% IgG ANCA por ELISA. El ANCA-c fue el patrón de tinción IFI más común<sup>3</sup>.

Un estudio detectó positividad de los ANCA por IFI en 17 de 24 (71%) pacientes adultos con PSH (13 ANCA atípico y 4 ANCA-p) todos negativos para MPO o PR3 ANCA, por lo que se considera que ANCA contra antígenos específicos de los neutrófilos diferentes de MPO y PR3 podrían estar involucrados en la patogénesis de la PSH<sup>9</sup>.

La proteína de la membrana lisosomal de los neutrófilos (LAMP-2), involucrada en la biogénesis lisosomal y fagocitosis, podría ser uno de los antígenos blancos en la patogénesis de la PSH. El mimetismo molecular entre LAMP-2 y la proteína de adhesión bacteriana FimH podría ser la explicación. En este sentido, Kawakami y col. detectó niveles séricos de anticuerpos anti-LAMP-2 significativamente más elevados en pacientes adultos con PSH que en MPA o controles sanos, con una correlación positiva entre los niveles de anticuerpos anti-LAMP-2 y los niveles séricos de IgA<sup>9</sup>.

Los ANCA, y especialmente el patrón de p-ANCA, pueden ser detectados por IFI en una serie de condiciones patológicas distintas de las vasculitis. En la mayoría de estos pacientes los anticuerpos no reconocen como antígenos a MPO o PR3 pero sí a otros componentes de los granulocitos, a menudo múltiples, como lactoferrina, elastasa, catepsina G, inhibidor de la permeabilidad bactericida, catalasa, lisozima, o beta-glucuronidasa.

Estos autoanticuerpos, llamados anticuerpos específicos de neutrófilos o NSA por sus siglas en inglés, causan un patrón de tipo ANCA-p por IFI que apenas puede ser distinguido del encontrado en las VAA y se detectan con frecuencia en pacientes con colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, enfermedades del tejido conectivo y artritis reumatoide<sup>4</sup>.

Mediante el uso de la IFI o ELISA los ANCA también se han informado en pacientes HIV/Sida. Habegger y col. detectaron en 88 pacientes infectados por HIV, 39 sintomáticos y 49 asintomáticos, positividad de los ANCA en el 53.8% y el 4.1% respectivamente<sup>10</sup>. Savige y col. encontraron ANCA positivos por IFI en el 42% de 105 pacientes infectados por HIV, incluidos 26 con especificidad para MPO, mientras Cornely y col. hallaron en 199 pacientes infectados por HIV, 40 ANCA positivos (20%), de los cuales 33% revelaron un patrón ANCA-p<sup>11</sup>.

La endocarditis infecciosa (EI) fue considerada en el diagnóstico diferencial de nuestro paciente. Una encuesta multicéntrica italiana informó IFI positivo para ANCA en el 54.5% de una muestra de EI (75% de c-ANCA y 25% p-ANCA) y PR3-ANCA positivo en el 80%<sup>4</sup>.

Los ANCA pueden ser inducidos por fármacos (aminopenicilinas, minociclina, hidantoínas, propiltiouracilo y la hidralazina). Los pacientes con vasculitis inducida por medicamentos generalmente presentan ANCA dirigidos a uno o más antígenos citoplasmáticos: MPO, elastasa neutrófila humana (HNE), catepsina G y lactoferrina. Se han comunicados casos en asociación con fármacos

psicoactivos (clozapina y tioridazina) aunque no se han descrito casos en relación a quetiapina o pregabalina en la literatura revisada<sup>12</sup>.

El consumo de cocaína se ha relacionado con una variedad de condiciones clínicas incluyendo vasculitis, lesiones destructivas de la línea media (CIMDL) y vasculitis cutánea inducida por cocaína contaminada con levamisol. Algunas enfermedades han sido relacionadas con la presencia de ANCA-p con especificidad contra la HNE. La extensa homología de la elastasa con PR3 puede causar reactividad cruzada<sup>13</sup>.

La nefritis en la PSH es una de las principales causas de morbimortalidad y el tratamiento con corticoides, si bien controversial, es recomendado<sup>1</sup>. La proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), una proteína nuclear estructural que se comporta como un mediador proinflamatorio, fue marcadamente inducida por TNF- $\alpha$  e IL-6 lo que indica un posible papel patogénico en PSH. Se ha sugerido además como marcador potencial de nefritis por PSH dada la especificidad, cercana al 71%, hallada en la biopsia renal de una cohorte de PSH<sup>14</sup>.

La positividad del ANCA en bajo título detectada en el presente caso por IFI con un patrón de ANCA-p, señala algún tipo de activación inmunológica pero no permite establecer el origen de la misma, ya que tendría por lo menos cuatro causas concomitantes y posibles para la aparición de ANCA: HIV, medicamentos, cocaína y vasculitis. La asociación entre la positividad de los ANCA y estas patologías podría tener un factor común en la actividad aumentada de las citoquinas inflamatorias y la inmunidad celular alterada, siendo su rol patogénico o de epifenómeno un tema actual de discusión sin un claro consenso. La ausencia de la determinación de PR3, MPO, LAMP2 y HNE en nuestro caso nos priva de una interpretación más profunda de este hallazgo serológico, además de actuar como un factor de confusión en el diagnóstico diferencial con las VAA, las cuales habitualmente necesitan un tratamiento inmunosupresor más agresivo (ciclofosfamida, azatioprina) que la PSH<sup>15</sup>.

La comunicación del caso obedece a la rareza de la presentación y a la complejidad para el diagnóstico y la terapéutica. Aún resta dilucidar el rol de los ANCA en la etiopatogenia y el manejo de la PSH del adulto.

**Agradecimientos:** Agradecemos a la anatomopatóloga Dra. Susana Márquez, por el aporte de la imagen y su colaboración.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 579-85.
2. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 850-7.
3. Hong SM, Chen YC, Hsueh S, et al. Adult-onset perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-positive Henoch-Schonlein purpura in diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2009; 22: 164-70.
4. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 487-95.
5. Pernasetti MM, Chiurciu C, Fuente J de L, et al. Compromiso renal en pacientes HIV. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 247-53.
6. Otedo AE, Oyoo GO, Obondi JO, Otieno CF. Vasculitis in HIV: report of eight cases. *East Afr Med J* 2005; 82: 656-9.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
8. Boulis E, Majithia V, McMurray R. Adult-onset Henoch-Schonlein purpura with positive c-ANCA (anti-proteinase 3): case report and review of literature. *Rheumatol Int* 2013; 33: 493-6.
9. Kawakami T, Takeuchi S, Arimura Y, Soma Y. Elevated antilyosomal-associated membrane protein-2 antibody levels in patients with adult Henoch-Schonlein purpura. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1206-12.
10. Habegger de Sorrentino A, Motta P, Iliovich E, Sorrentino AP. Anticuerpos anticitoplasma de neutrofilos (ANCA) en pacientes infectados por HIV sintomáticos y asintomáticos. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 294-8.
11. Jansen TL, van Houte D, de Vries T, Wolthuis A. ANCA seropositivity in HIV: a serological pitfall. *Neth J Med* 2005; 63: 270-4.
12. Pendergraft WF, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 42-9.
13. Graf J. Rheumatic manifestations of cocaine use. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 50-5.
14. Wang C, de Souza AWS, Westra J, et al. Emerging role of high mobility group box 1 in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1057-65.
15. Vázquez V, Fayad A, González G, Smuclir Quevedo A, Robaina Sindin J. Vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal. Guía de práctica clínica. *Medicina (B Aires)* 2015; 75 (Suppl 1): 1-38.