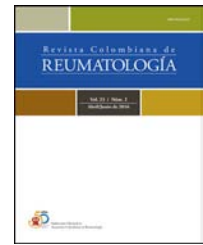




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Informe de caso

# Fenómeno de Raynaud asociado a ácido nítrico: reporte de un caso



Génessis Maldonado<sup>a,\*</sup> y Carlos Ríos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador

<sup>b</sup> Centro de Reumatología y Rehabilitación-CERER, Guayaquil, Ecuador

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2016

Aceptado el 26 de agosto de 2016

On-line el 28 de noviembre de 2016

#### Palabras clave:

Fenómeno de Raynaud

Ácido nítrico

Solventes orgánicos

Capilaroscopia

Lecho ungueal

Enfermedades de espectro esclerodérmico

Patrón esclerodérmico

### R E S U M E N

El fenómeno de Raynaud es un trastorno clínico, caracterizado por ataques episódicos de vasoespasmio de arterias y arteriolas periféricas, causando así isquemia tisular de porciones distales del cuerpo, como manos y pies, produciendo cambios en la coloración de la piel como: palidez, cianosis e hiperemia. Se ha asociado la aparición del fenómeno de Raynaud en personas que manipulan solventes orgánicos o herramientas vibratorias por un largo período, incluso se ha descrito que los solventes pueden ser gatilladores de algunas enfermedades inmunológicas como la esclerodermia, sin embargo, hasta donde conocemos no existen reportes de la exposición de compuestos químicos utilizados en la metalurgia, como el ácido nítrico y el desarrollo de enfermedades de espectro esclerodérmico. En el presente artículo se presenta un caso clínico relacionado con la aparición de fenómeno de Raynaud frente a la exposición a compuestos químicos utilizados en la metalurgia, en especial al ácido nítrico.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

### Raynaud's phenomenon associated with nitric acid: Case report

#### A B S T R A C T

The Raynaud phenomenon is a clinical disorder, characterized by episodic attacks of vasospasm of peripheral arteries and arterioles, causing tissue ischemia of distal portions of the body, such as hands and feet, causing changes in skin color such as pallor, cyanosis and hyperemia. The occurrence of the Raynaud phenomenon in people who handle organic solvents or vibratory tools has been associated for a long time, and it has even been described that the solvents may be triggering some immune diseases such as scleroderma, however, as far as we know there are reports of exposure of chemical compounds used in metallurgy,

#### Keywords:

Raynaud's phenomenon

Nitric acid

Organic solvents

Capillaroscopy

Scleroderma spectrum disorders

Scleroderma pattern

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Genesismaldonadovelez92@gmail.com](mailto:Genesismaldonadovelez92@gmail.com) (G. Maldonado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.08.002>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

such as nitric acid and the development of scleroderma-spectrum diseases. This article presents a clinical case related to the appearance of Raynaud's phenomenon against exposure to chemical compounds used in metallurgy, especially nitric acid.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

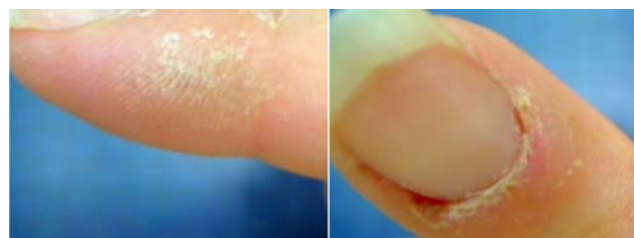
El fenómeno de Raynaud (FR), descrito por primera vez en la tesis de Maurice Raynaud, en 1962, como isquemia local del manos, pies, nariz y lengua, que puede estar acompañada de dolor y que se debía a la obliteración de los vasos, además describió que este mecanismo estaba relacionado con el compromiso microvascular debido a una inervación defectuosa que lleva a una pérdida de tono vascular<sup>1</sup>.

Hutchinson describió la diferencia entre el FR primario y secundario en diferentes enfermedades<sup>2</sup>, Brown y O'Leary demostraron en 1965 las anormalidades capilaroscópicas en pacientes con diagnóstico de esclerodermia que presentaban FR<sup>3</sup>.

Actualmente, se define al FR como un trastorno isquémico episódico en los dedos de las manos y los pies, manifestado por palidez, cianosis y rubor de la piel en respuesta a estímulos como el frío o el estrés emocional<sup>4</sup>. La fisiopatología del FR no está bien definida, sin embargo, se ha establecido que puede ser primario o secundario a una serie de entidades clínicas subyacentes como es la esclerodermia. Dentro de los posibles mecanismos fisiopatológicos del FR existen 3: vascular, neural e intravascular, descritos a continuación:

- A. *Vascular*: involucra la estructura y función.
- Anormalidades estructurales: se cree que existe una liberación de moléculas de adhesión, citoquinas y factores de crecimiento, apoptosis de las células endoteliales y activación de pericitos, lo que genera un engrosamiento de la pared vascular y disminución del flujo<sup>5</sup>.
  - Anormalidades funcionales: el daño endotelial es el responsable de la alteración funcional, debido al desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción<sup>6</sup>.
- B. *Neural*: involucra la deficiencia de vasodilatadores (péptido relacionado con gen de calcitonina), activación de alfa-2-adrenorreceptores y componentes del sistema nervioso central<sup>7,8</sup>.
- C. *Intravascular*: involucra activación anormal plaquetaria, fibronólisis alterada, activación de glóbulos blancos, aumento de la viscosidad sanguínea y estrés oxidativo<sup>7</sup>.

La exposición a solventes orgánicos se ha asociado con el desarrollo de enfermedades de patrón esclerodérmico<sup>9</sup>. La relación de solventes clorinados ha sido bien establecida como factor de riesgo para el desarrollo de esclerodermia y, por lo general, son exposiciones ocupacionales<sup>10</sup>, sin embargo, no existe evidencia de la asociación entre exposición a químicos utilizados en la metalurgia (ácido nítrico, sulfúrico, fosfórico, hidrofluórico, cloruro de sodio, etc.) y el desarrollo de enfermedades de espectro esclerodérmico. Debido a esto queremos



**Figura 1 – Lesiones descamativas en parte lateral y distal de los dedos y presencia de cuticulitis.**

dar a conocer el caso clínico de una paciente que presentó manifestaciones difusas de espectro esclerodérmico, después de una exposición laboral prolongada a químicos utilizados en la detección y tamizaje de oro, también llamado Pickling.

## Caso clínico

Paciente femenina de 36 años de edad que acude a la consulta de reumatología por presentar dolores generalizados mal definidos, trastornos del sueño, FR y artralgiás de manos. No refiere antecedentes patológicos personales ni familiares, consume tabaco y alcohol ocasionalmente.

Indicó que su ocupación es la metalurgia, enfocado al tamizaje de oro con ácido nítrico y cloruro de sodio, realizó esta actividad desde hace aproximadamente 24 meses. La paciente refiere cambios de coloración en las manos que se desencadenaron desde el inicio del contacto con estas sustancias, a pesar que utilizaba guantes de látex.

A la exploración física presentó hipersensibilidad de 18/18 puntos fibrosíticos, FR, hipersensibilidad en interfalángicas proximales sin tumefacción articular.

Se evidenciaron lesiones descamativas a nivel de los dedos de las manos (fig. 1), se solicitaron estudios de laboratorio complementarios (tabla 1) y una videocapilaroscopia. Dos semanas después regresa a la consulta debido a que los dolores generalizados se habían incrementado; al examen físico presentó tumefacción de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (fig. 2), acompañada de hipersensibilidad en carpos y codos, además continuaba con todos los puntos fibrosíticos positivos.

La paciente refiere que durante el período entre la primera y segunda consulta presentó edema palpebral en un viaje realizado a una zona de clima frío.

La videocapilaroscopia presentó alteraciones morfológicas: densidad capilar disminuida, capilares entrecruzados y tortuosos, arborificados, capilares gigantes (72,05  $\mu\text{m}$ , 80,43  $\mu\text{m}$ ), microhemorragias, zonas avasculares y depósito de material no identificado; la capilaroscopia fue interpretada como un

**Tabla 1 – Exámenes complementarios**

Parámetros	Valores	Valores normales
Hematocrito	40,1%	36-45% mujeres
Leucocitos	5.610 mm <sup>3</sup>	4,1-10,9 × 10 <sup>3</sup> /ul
Plaquetas	223.000 mm <sup>3</sup>	150-400 × 10 <sup>3</sup> /ul
Glucosa	89 mg/dl	65-100 mg/dl
Eritrosedimentación	6 mm/h	25 mm/h
PCR	1,98 mg/dl	5 mg/dl
Factor reumatoide	Negativo	<20 IU/mL
EBV IgG-IgM		Negativo
HbsAc HBsAg		Negativo
CMV IgG-IgM		Negativo
Vitamina D	13,96 g/ml ê	20-150 nmol/l
ANA		1:160 nucleolar +
DNA		Negativo
C3	112	83-172 mg/dl
C4	22,5	14-40 mg/dl
Anti-RO/anti-Sm/anti-La/anti-RNP/anti-Jo/Sclero-70		Negativo

patrón-SD en estado activo (figs. 3-7). La paciente refería no haber utilizado cosméticos ni aplicación de acrílicos en un período mayor a 12 meses.

En cuanto a la evaluación radiológica, no se evidenció daño articular y las estructuras óseas estaban conservadas, se sugirió además la realización de una biopsia de piel, sin embargo, la paciente rehusó al procedimiento.

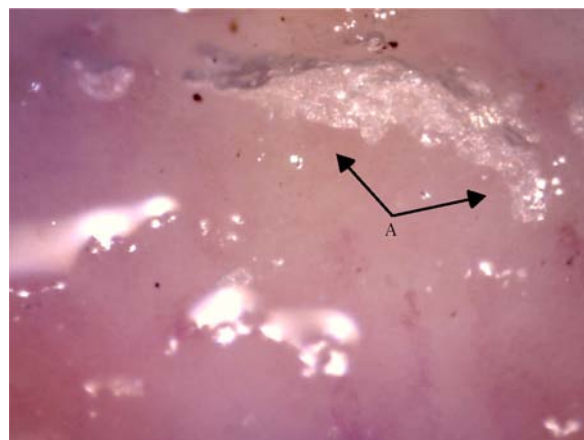
La paciente se encontraba cursando un cuadro fibrosítico por lo que estaba recibiendo pregabalina 300 mg/día; además le fueron indicados vasodilatadores (nifedipino 30 mg/día) y micofenolato de mofetilo (1,5 g/día), con mejoría de la sintomatología.

## Discusión

El establecimiento de la verdadera prevalencia del FR se ve obstaculizada por la falta de un test diagnóstico «gold standard» reproducible, sin embargo, de acuerdo con las encuestas de población de diversos grupos étnicos, la prevalencia estimada del mismo es de 3-20% en mujeres y de 3-14% en hombres, y las variaciones geográficas reflejan diferencias de acuerdo con el clima local<sup>11,12</sup>.



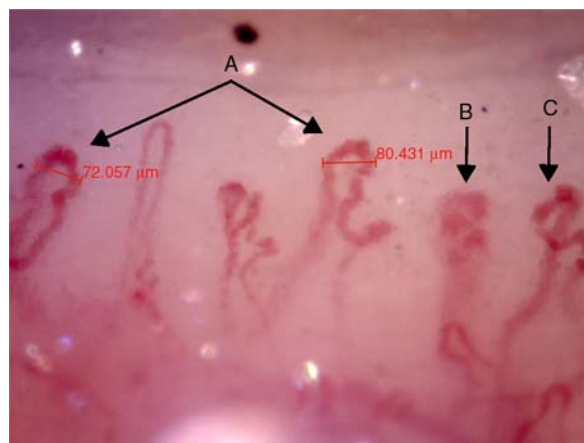
**Figura 2 – Tumefacción de interfalángicas proximales y metacarpofalanges.**



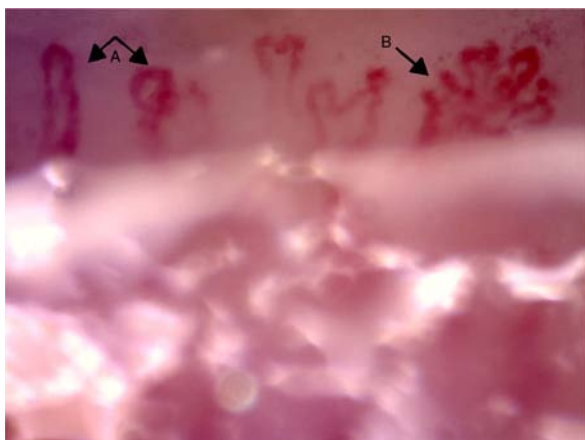
**Figura 3 – Capilaroscopia del lecho ungueal. A: material no identificado similar a pegamento. El material no identificado similar a pegamento afectaba la calidad de la imagen por la reflexión de la luz que causaba, debido a esto las imágenes contienen dispersión y reflejos de luz.**

El FR primario y secundario afecta principalmente las manos, los pacientes no suelen referir síntomas en miembros inferiores<sup>13</sup>, y refieren un episodio súbito de sensación de frío en dedos de manos que se asocia a un cambio marcado de coloración de la piel, que se inicia con palidez debido a la vasoconstricción, seguido de cianosis lo que indica hipoxia tisular. Este episodio dura aproximadamente de 15 a 20 min hasta que el paciente calienta sus manos y la piel adquiere un color rojizo debido a la reperfusión.

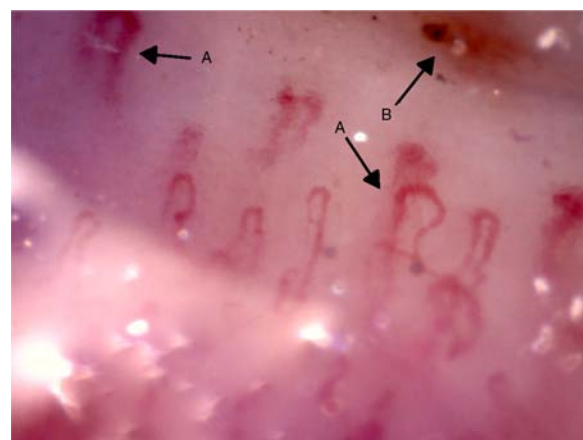
El FR representa el primer signo clínico de una alteración del tono vascular sistémico y la capilaroscopia es un método no invasivo, seguro que permite la visualización de los capilares a nivel del lecho ungueal<sup>14</sup>, siendo una herramienta que permite distinguir entre el FR primario y el secundario mediante patrones microvasculares<sup>4</sup>.



**Figura 4 – Capilaroscopia del lecho ungueal. A: capilares gigantes; B: capilar tortuoso; C: capilares entrecruzados. El material no identificado similar a pegamento afectaba la calidad de la imagen por la reflexión de la luz que causaba, debido a esto las imágenes contienen dispersión y reflejos de luz.**

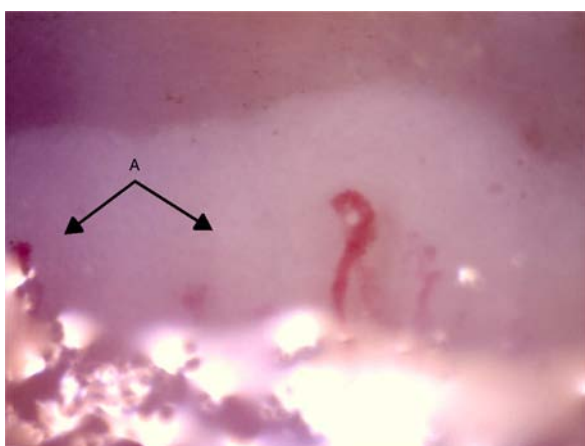


**Figura 5 – Capillaroscopia del lecho ungueal. A: capilares dilatados; B: capilar arborificado y pérdida de la estructura capilar. El material no identificado similar a pegamento afectaba la calidad de la imagen por la reflexión de la luz que causaba, debido a esto las imágenes contienen dispersión y reflejos de luz.**



**Figura 7 – Capillaroscopia del lecho periungueal. A: capilares dilatados; B: microhemorragias. El material no identificado similar a pegamento afectaba la calidad de la imagen por la reflexión de la luz que causaba, debido a esto las imágenes contienen dispersión y reflejos de luz.**

La exposición a solventes orgánicos se ha asociado con el desarrollo de enfermedades de patrón esclerodérmico<sup>9</sup>, la relación de solventes clorinados ha sido bien establecida como factor de riesgo para el desarrollo de esclerodermia y, por lo general, son exposiciones ocupacionales<sup>10</sup>, en las cuales se manipulan solventes de pinturas, químicos utilizados en metalurgia, detergentes o diluyentes que tienen como compuesto activo benzenos, toluenos, xilenos, hidrocarburos alifáticos, resinas epóxicas, percloroetileno y cloruro de vinil<sup>9,15</sup>. Rein y Walder describieron, en 1957, el primer caso de esclerosis sistémica asociada a solventes orgánicos<sup>16</sup>; un metaanálisis realizado por Barragán-Martínez demostró la relación entre solventes orgánicos y distintas enfermedades reumáticas como esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo y vasculitis sistémica<sup>17</sup>.



**Figura 6 – Presencia de zonas avasculares (A). El material no identificado similar a pegamento afectaba la calidad de la imagen por la reflexión de la luz que causaba, debido a esto las imágenes contienen dispersión y reflejos de luz.**

López realizó capillaroscopias en sujetos expuestos a cloruro de vinilo durante 10 años y observó más alteraciones capilaroscópicas que el grupo control, entre ellas capilares dilatados, entrecruzados, tortuosos y arborificados<sup>18</sup>.

En el campo de la metalurgia, se utilizan compuestos químicos para el tratamiento de impurezas y tamizaje de oro, dentro de los compuestos utilizados se encuentran los ácidos nítrico, sulfúrico, hidróclorico y cloruro de sodio. En el caso de nuestra paciente, ella estuvo en contacto directo con el ácido nítrico y cloruro de sodio durante aproximadamente 24 meses; durante ese período fue presentando paulatinamente FR, dolor y tumefacción poliarticular, eritema y edema palpebral acompañado de síntomas constitucionales.

El ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), compuesto inorgánico, puede entrar en contacto con el usuario mediante inhalación o contacto directo con ojos o piel; existen efectos adversos a corto plazo como es irritación de ojos, mucosas y piel, y en su presentación líquida puede generar quemaduras importantes con daño permanente. Un signo clínico de toxicidad es el cambio de coloración de la piel, se evidencia pigmentación amarilla intensa como es el caso de nuestra paciente, a su vez dentro de los efectos de este compuesto a largo plazo se encuentran erosión de dientes<sup>19</sup> y secuelas pulmonares importantes como síndrome de distrés respiratorio del adulto; existen casos descritos de esta asociación<sup>20-22</sup>, sin embargo, nuestra paciente no presentó datos de dificultad respiratoria.

La sintomatología de la paciente sugiere que se trata de una enfermedad de espectro esclerodérmico debido a la presencia de alteraciones capilaroscópicas que conforman un patrón SD activo<sup>23,24</sup>, anticuerpos antinucleares positivos (1:160 patrón nucleolar) y manos puffy.

La paciente presentaba anticuerpos antinucleares, patrón nucleolar, títulos bajos, mientras que el marcador anti-Sclero-70 se encontraba negativo; la presencia de ANA patrón nucleolar en esclerodermia es del 25-50%<sup>25,26</sup>, los estudios han demostrado que la presencia de un ANA positivo y



alteraciones capilaroscópicas tienen un valor predictivo para el desarrollo de enfermedades de espectro esclerodermia en un 12,6%<sup>27</sup>.

La videocapilaroscopia demostró daño capilar y alteraciones capilaroscópicas sugestivas de una enfermedad del tejido conectivo. Según los estudios de Wu el valor predictivo negativo de la capilaroscopia es de aproximadamente el 94,12% para esclerodermia, 80,77% para lupus eritematoso sistémico, 96,30% para polimiositis/dermatomiositis, 93,10% para enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>28</sup>.

El diagnóstico diferencial con otras colagenopatías como lupus eritematoso sistémico fue descartado debido a que los anticuerpos anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti-Ro y anti-LA fueron negativos, los niveles de complemento séricos se encontraban en rango normal y no presentaba otra manifestación clínica o de laboratorio que sugiriera algún diagnóstico adicional.

Asociamos la exposición laboral de la paciente con las manifestaciones clínicas debido a que previo a esto no refería ningún síntoma, además de no cumplir con la protección para el manejo de estas sustancias. Hasta donde conocemos, no hemos encontrado reportes previos de esta asociación.

## Conclusión

El uso y manipulación de compuestos utilizados para el tami-zaje de oro (Pickling) por un período prolongado podría ser considerado un gatillador externo de enfermedades del tejido conectivo, siendo la primera manifestación clínica el FR.

Se debe tener en cuenta la realización de estudios inmunológicos y videocapilaroscopias frente a pacientes que manipulen estas sustancias y que presenten manifestaciones clínicas sugerentes de una enfermedad del tejido conectivo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raynaud M. *Thèse de Médecine: De l'asphyxie locale et de la gangrene des extrémités*. Paris: Leclere; 1862.
2. Hutchinson H. Raynaud Phenomenon. *Press Med*. 1901;71:403-5.
3. Brown G, O'Leary P. Skin capillaries in scleroderma. *Arch Intern Med*. 1965;36:73-88.
4. Ríos C, Maldonado G. Manual de capilaroscopia [Internet]. Primera Ed. Guayaquil: Centro de Reumatología y Rehabilitación; 2016 [consultado 12 Abr 2016]. 103 p. Disponible en: [http://panlar.org/es/recursos\\_post\\_type/manual-de-capilaroscopia/](http://panlar.org/es/recursos_post_type/manual-de-capilaroscopia/)
5. Rajkumar V, Sundberg C, Abraham D, Rubin K, Black C. Activation of microvascular pericyte in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:41.
6. Herrick A, Illinworth K, Blann A, Hay C, Hollis S, Jayson M. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, -thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:7.
7. Herrick A. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:79.
8. Freddick M. Pathogenesis of the Raynaud Phenomenon. *UpToDate*. 2015.
9. Garabrant D, Dumas C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1997;40:734-42.
10. Walder B. Do solvents cause scleroderma? *Int J Dermatol*. 1983;22:157-8.
11. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ*. 1990;301:2.
12. Maricq H, Carpentier P, Weinrich M, Keil J, Palesch Y, Biro C. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol*. 1997; 24:89.
13. Caramashi P, Canestrini S, Martinelly N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology(Oxford)*. 2007;46:9.
14. Maricq H, Leroy E, D'Angelo W. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23:183-9.
15. Nietert P, Sutherland S, Silver R. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum*. 1998;41:1111-8.
16. Rein L. Sclerodermie durch trichloroethylene einwirkung. *Bull Hyg*. 1957;32:678.
17. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández C, Montoya-Ortiz G, Mantilla R, Anaya J. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;12.
18. López V, Chamoux A, Tempier M, Thiel H, Ughetto S, Trousselard M, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer circulation: a cross-sectional study 15 years after retirement. *BMJ Open*. 2013.
19. (NIOSH) National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to nitric acid. Springfield (VA): National Technical Information Service. DHEW. 1976:76-141 (NTIS Pub No.):PB 81-227-217.
20. Pillai L, Ambike D, Husainy S, Vishwasrao S, Pataskar S, Kulkarni S. Severe lung injury following inhalation of nitric acid fumes. *Indian Crit Care Med*. 2005;9:244-7.
21. Jayalakshami T, Shah S, Lobo I, Uppe A, Mehta A. Acute lung injury following exposure to nitric acid. *Lung India*. 2009;26:146-51.
22. Hajela R, Janigan D, Landrigan P, Boudreau S, Sebastian S. Fatal pulmonary edema due to nitric acid fume inhalation in three pulp-mill workers. *Chest*. 1990;97:487-9.

23. Maricq H, LeRoy E. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by wide-field microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16:28.
24. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(155-60).
25. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2009;19:219-28.
26. Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma. *N Eng J Med.* 2009;360:1989-2003.
27. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Raymond Y, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis a twenty-year prospective study of 586 patients with validation of proposed criteria for early systemic sclero. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902-12.
28. Wu P, Huang M, Kuo Y-M, Hsieh S, Yu C. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's Phenomenon. *J Formos Med Assoc.* 2013;113:482-8.