

## Revisión de Temas

# Vasculitis cutáneas

Luz Adriana Vásquez O.

### RESUMEN

**L**as vasculitis cutáneas comprenden un amplio espectro de síndromes clínicos, que usualmente se presentan como púrpura palpable, caracterizados por inflamación perivascular segmentaria y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos. La piel es a menudo el único órgano comprometido, pero puede ocurrir compromiso sistémico.

Este artículo describe la etiología, clasificación, diagnóstico y tratamiento de las vasculitis sistémicas y cutáneas.

**Palabras clave:** vasculitis necrotizante, vasculitis leucocitoclástica, complejos inmunes circulantes (CIC).

### VASCULITIS CUTÁNEAS

Las vasculitis constituyen un proceso clínico-patológico primario o secundario a enfermedades subyacentes como neoplasias, enfermedad del colágeno<sup>1</sup>, infecciones o drogas, que cursan con inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos.<sup>1,2,3</sup> Las más frecuentes son idiopáticas, seguidas por causas infecciosas como hepatitis C (19%)<sup>1</sup>, neoplasias, drogas y colagenosis.

Han recibido otros nombres tales como vasculitis por hipersensibilidad, leucocitoclástica, de pequeños vasos o necrosante cutánea, siendo los dos últimos los más apropiados. La vasculitis leucocitoclástica se considera un proceso reactivo, con compromiso vascular, vasculocutáneo o sistémico.<sup>1</sup>

No existen factores genéticos asociados.<sup>4</sup> El 30% de las vasculitis son idiopáticas. Las vasculitis afectan por igual a ambos sexos, y ocurren en todas las edades, con una prevalencia del 10% en niños.

Clínicamente pueden presentar máculas, pápulas, nódulos o úlceras, siendo la manifestación más característica la **púrpura palpable**, presente en la mayoría de los casos en los miembros inferiores, espalda y glúteos.<sup>5,6</sup> Ocasionalmente ocurren en áreas de presión o trauma (fenómeno de Koebner).<sup>7</sup>

A través de la historia se han propuesto diferentes clasificaciones, y aunque todas con limitaciones<sup>8</sup>, se continúa usando la adoptada en la conferencia del consenso Chapel Hill, en 1990, donde se clasifican según el tamaño de los vasos comprometidos<sup>9,10</sup> así:

**Vasculitis de vasos grandes:** arteritis temporal de células gigantes y arteritis de Takayasu.

**Vasculitis de vasos medianos:** poliarteritis nodosa y enfermedad de Kawasaki.

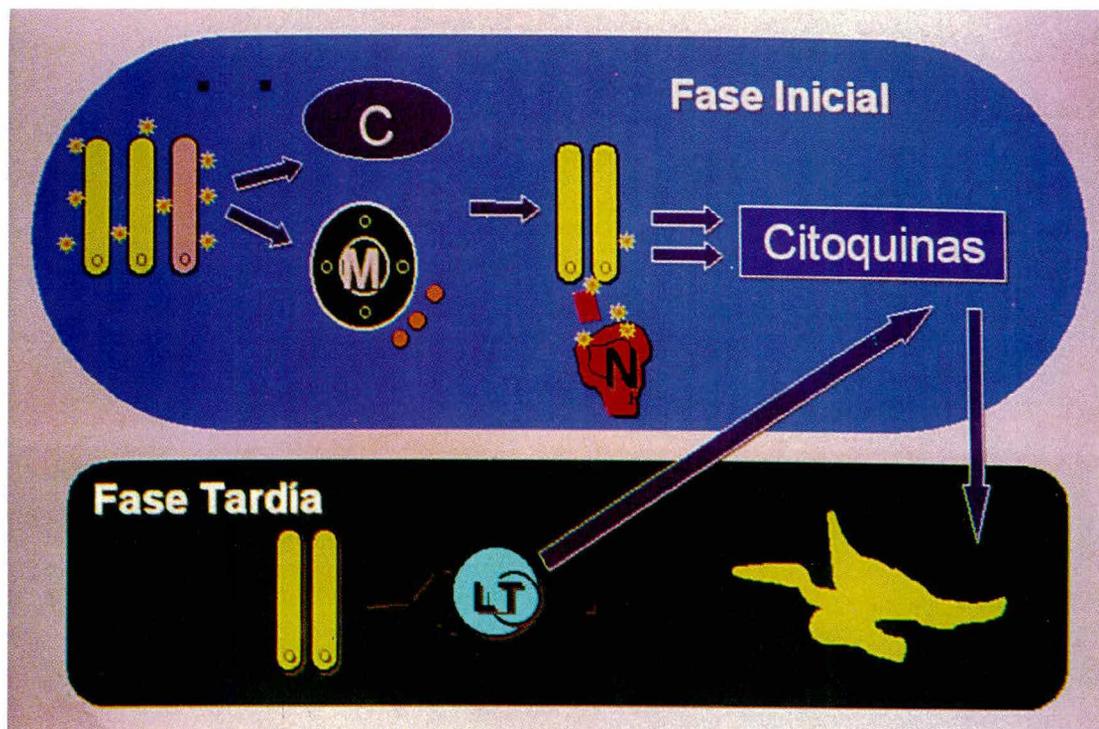
**Vasculitis de vasos pequeños:** vasculitis leucocitoclástica cutánea, poliangeítis microscópica, vasculitis crioglobulinémica esencial, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, y púrpura de Henoch-Schönlein.

### Patogénesis<sup>2,3,5,7</sup>

El evento inmunopatogénico primario es desconocido. Se implican fenómenos de hipersensibilidad tipo III. La evolución del proceso vasculítico desde la formación, depósito y remoción de CIC en el endotelio y los tejidos tiene una

**Luz Adriana Vásquez O.**, R II Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Diagonal 75 DD # 4-41, Apto. 401, teléfono: 2569527 - Clínica Universitaria Bolivariana, teléfono: 4415252 Calle 78B # 72A- 109, Medellín, Colombia. E-mail: gigonzal@epm.net.co



**Figura 1. Patogénesis de las vasculitis de pequeños vasos: C. Complemento; M, Mastocitos; N, Neutrófilos; LT, Linfocitos T.**

**Fase Inicial:** Ocorre depósito perivascular de CIC, activación del complemento (C) y activación de mastocitos (M) con la consiguiente liberación de mediadores.

Posteriormente los neutrófilos (N) se adhieren a la célula endotelial y migran al tejido conectivo, fagocitan y degradan CIC, se liberan enzimas lisosomales que atraen células inflamatorias al área lesional y se liberan citoquinas.

**Fase tardía:** Las células endoteliales actúan como células presentadoras de antígeno, activan los linfocitos T (LT) los cuales liberan citoquinas, y todo ello lleva al daño endotelial.

duración de 18-24 horas. Esta evolución comprende una fase temprana (2-8 horas), y una fase tardía (18-24 horas) en las cuales predominan los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) (leucocitoclástica) y linfocitos, respectivamente.<sup>7</sup>

La inflamación se inicia cuando existen antígenos polivalentes, capaces de iniciar el depósito de complejos inmunes circulantes (CIC) en el endotelio de las vénulas postcapilares, cuya interacción se realiza mediante sus receptores Fc para IgM, C1q y C3b, facilitando el depósito de inmunoglobulinas y la activación de los factores C3a y

C5a del complemento, que inducen la degranulación de los mastocitos y la quimiotaxis de los monocitos y PMN, los cuales liberan histamina, leucotrieno-B4 y el factor de agregación plaquetaria, produciendo la vasodilatación y la adhesión de los PMN al endotelio.

El depósito de los CIC se facilita por factores tales como disminución del flujo sanguíneo, secundaria a la liberación de sustancias vasodilatadoras de los mastocitos, plaquetas y basófilos.<sup>7,10</sup> Por otra parte, el efecto de la presión hidrostática sanguínea promueve el depósito de los CIC

## Vasculitis cutáneas

en zonas declive como los miembros inferiores. Todo ello está precedido por la interacción de las moléculas de adhesión (MA) como las integrinas, selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas. Dicha interacción permite el rodamiento y la unión de los PMN al endotelio y su consiguiente migración a la dermis, donde fagocitan y degradan los CIC liberando enzimas lisosomales (elastasa y colagenasa) y radicales libres, alterando el colágeno y la elastina. Además, destruyen ácidos nucleicos y alteran los fosfolípidos de la membrana.

Las citoquinas como la interleuquina -1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) promueven la adhesión leucocitaria y la activación de las células endoteliales mediante la expresión de las moléculas de adhesión, inducen la secreción de la interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-8 (IL-8) por las células endoteliales, y tienen efectos procoagulantes.<sup>3,11,12</sup>

La célula endotelial se activa por histamina, trombina y diversas citoquinas, participando así en la regulación de la homeostasis, adherencia de leucocitos, control del tono y de la permeabilidad vascular, y en la respuesta inmune al actuar como célula presentadora de antígeno.<sup>10</sup> Esta puede liberar citoquinas (IL-1, IL-6 e IL-8), factores estimuladores de colonias, factores quimiotácticos, y expresa en su superficie moléculas de adhesión que al interaccionar con sus contrarreceptores leucocitarios permiten el rodamiento, adhesión y migración hacia los tejidos.

La **inmunidad celular** también interviene, el infiltrado en la fase temprana de la vasculitis es pobre en células CD3+, CD4+ y CD36+.<sup>10</sup> En la fase tardía predomina un infiltrado linfocitario. Aquí los CIC, con la activación del complemento y la liberación de mediadores y radicales de oxígeno, provocan la expresión de antígenos "no propios" en la membrana celular de las células endoteliales. Las células dendríticas y las células T inician una respuesta inmune celular secundaria, perpetuando la enfermedad.

Los anticuerpos antifosfolípidos forman CIC con los fosfolípidos del endotelio, o hacen reacción cruzada con antígenos. Además, por sus efectos en la producción del tromboxano y de las prostaglandinas, intervienen en el desarrollo de las lesiones microvasculares.<sup>10</sup>

El **sistema fibrinolítico** debe mantener un equilibrio entre la fibrinosíntesis y fibrinólisis, equilibrio que se pierde en la vasculitis leucocitoclástica. La fase temprana de la enfermedad se caracteriza por un estado de hiperfibrinólisis. La segunda fase o tardía se caracteriza por el depósito de fibrina, el cual favorece la isquemia y la perpetuación de la vasculitis.<sup>7,10</sup>

Los **neuropéptidos** modulan el sistema fibrinolítico y la respuesta inmune local, activan macrófagos y mastocitos, provocan vasodilatación transitoria e inducen la expresión de moléculas de adhesión.

Los anticuerpos de células endoteliales (AECAs) se expresan en el 2-86% de las vasculitis.<sup>3,13</sup> Estos inducen daño vascular mediante fijación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.<sup>3,11</sup>

Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos IgG de dos tipos:

c-ANCA<sup>2,3,10</sup>: de patrón citoplasmático, dirigidos contra una enzima lisosomal conocida como proteinasa 3 (PR3).<sup>14,15</sup>

p-ANCA: de patrón nuclear, dirigidos contra la mieloperoxidasa.

Las citoquinas inducen la expresión de dichas enzimas, permitiendo la unión de los ANCA a los neutrófilos mediante receptores Fc y antígenos de superficie. El complejo antígeno-anticuerpo es internalizado produciendo activación de los leucocitos, con su consiguiente adhesión al endotelio.<sup>11,12,16</sup>

En la vasculitis leucocitoclástica de etiología infecciosa, los linfocitos T expresan niveles altos de receptores  $\gamma/\delta$  en su superficie, que al parecer pueden reconocer proteínas de shock térmico frente a agentes infecciosos.<sup>7</sup> Los superantígenos son proteínas que inducen la activación de las células T, y están involucrados en la enfermedad de Kawasaki.<sup>3</sup>

La vasculitis representa un proceso clinicopatológico dinámico, que resulta de la interacción de todos los mecanismos patogénicos descritos.

## Vasculitis cutáneas

### Histopatología

La biopsia de piel debe tomarse de lesiones vasculíticas tempranas, para una lograr una adecuada correlación clinicopatológica, pues si se obtiene de una lesión de más de 24 horas de evolución dificulta el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad.

Mediante la tinción con hematoxilina-eosina resulta característica la presencia de una inflamación segmentaria angiocéntrica, edema de las células endoteliales<sup>17</sup>, necrosis fibrinoide de las vénulas postcapilares, y la presencia de un infiltrado neutrofílico intra y perivascular, con fragmentación nuclear (cariorrhexis o leucocitoclasia), y adicionalmente extravasación de eritrocitos.<sup>4,7,18</sup> En los estadios finales predominan linfocitos y monocitos, hialinización de la pared de los vasos sanguíneos y trombosis de las vénulas postcapilares.<sup>19</sup> Recientemente se ha descrito un patrón eosinofílico.<sup>20</sup>

Mediante inmunofluorescencia directa se demuestra la presencia de fibrina, IgG y C3 en las vénulas; con me-

nor frecuencia IgM. En la púrpura de Henoch-Schönlein se evidencia depósito de IgA perivascular.<sup>4</sup>

### Laboratorio

La mayoría de las vasculitis cursan con un aumento de la sedimentación, leucocitosis y anemia normocítica normocrómica.

### DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE VASCULITIS

Algunas vasculitis presentan sobreposición en el compromiso del calibre vascular, que explica por qué en algunas de ellas se afectan tanto vasos de calibre mediano como de calibre pequeño.<sup>21</sup> (Figura 2).

Cuando el clínico se enfrenta por primera vez a un paciente con vasculitis, con el fin de realizar un diagnóstico inicial adecuado y enfocar el tratamiento según la enfermedad de base<sup>22</sup>, debe preguntarse: ¿Existe un proceso infeccioso subyacente?, una droga asociada?, una enfermedad coexistente?, presenta signos o síntomas de una vasculitis sistémica?.

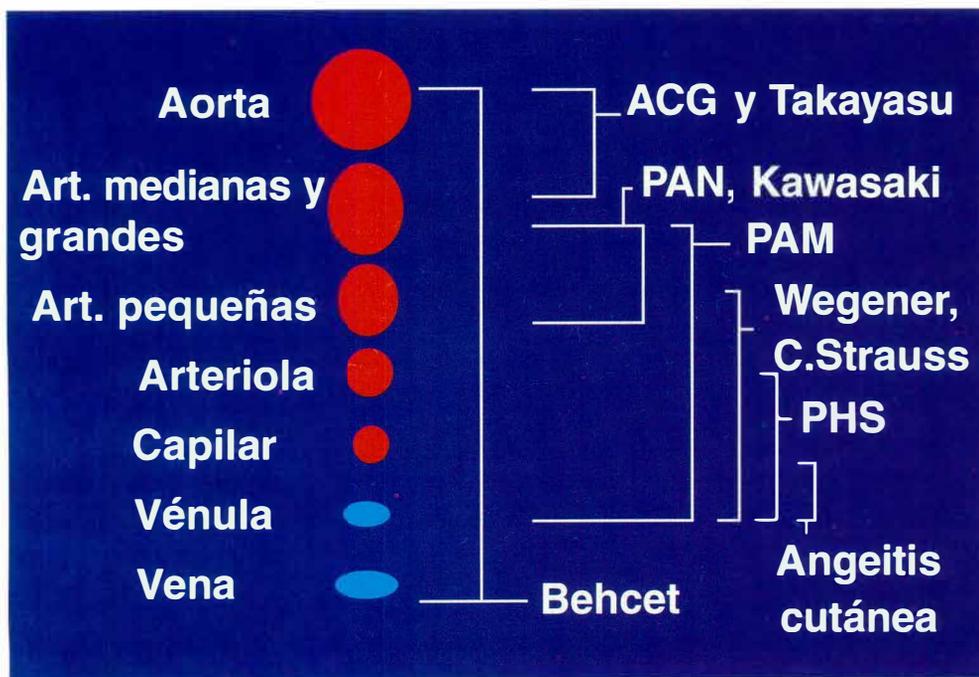


Figura 2. Distribución de las vasculitis según el tamaño de los vasos comprometidos.

El término “arterias grandes” se refiere a la aorta y a plexos de extremidades, cabeza y cuello; “arterias medianas” a las viscerales (renal, hepática, coronarias), y “arterias pequeñas” a las arterias distales que se conectan con las arteriolas. Algunas vasculitis de vasos pequeños y grandes pueden afectar las de medianos, pero las de vasos grandes y medianos no comprometen las vénulas postcapilares. ACG: Arteritis de células gigantes. C. Strauss: Churg Strauss; PHS: púrpura de Henoch Schonlein; PAN: poliarteritis nodosa; PAM: poliangeítis microscópica.

**VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS****VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA****1. Vasculitis necrotizantes asociadas con eventos precipitantes****1.1 Reacción a drogas**

Se asocian frecuentemente con penicilinas, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos e hidantoína; también se han involucrado los colorantes y preservativos de alimentos.<sup>23</sup>

**1.2 Infecciones**

Los agentes infecciosos más comúnmente implicados son el Estreptococo beta-hemolítico del grupo A, Estafilococo aureus, Mycobacterium leprae, y el virus de la hepatitis B y C<sup>24-27</sup>; también el virus del herpes simple, parvovirus, clamidia<sup>28</sup>, candidiasis y oncocercosis.<sup>29</sup>

**2. Vasculitis necrotizante asociada con enfermedad coexistente<sup>19,22</sup>**

**2.1 Autoinmune** (33%): artritis reumatoidea (AR), síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>30</sup>, temas tratados en otra revisión. Entre otras están la PAN, crioglobulinemias y la púrpura hipergamaglobulinémica.

**2.2 Neoplasias:** ocurren en un 5% de pacientes con vasculitis.<sup>31</sup>

Las células malignas dirigen una reacción inmunológica al inducir la formación de complejos inmunes o al actuar como sensibilizantes contra los vasos sanguíneos.<sup>31,32</sup> Además, liberan citoquinas que causan daño directo de la pared de los vasos.

La vasculitis puede ser una complicación de tratamientos tales como tamoxifen, radioterapia y trasplante de médula ósea.<sup>32</sup>

Las neoplasias más frecuentemente asociadas son las linfoproliferativas (43%); siguen en su orden los tumores sólidos como pulmón, mama, colon y próstata.

**2.3 Vasculitis granulomatosas sistémicas****2.3.1 Síndrome de Churg-Strauss**

Denominada también granulomatosis alérgica. Es más frecuente en mujeres con una edad promedio de 38 años.<sup>11,33</sup> La enfermedad tiene 3 fases: prodrómica, caracterizada por rinitis, pólipos nasales y asma; eosinofilia y vasculitis.

El asma ocurre en el 77% de los casos, mononeuritis múltiple en el 75% y con menor frecuencia glomerulonefritis (GMN) y artritis.<sup>11</sup> El 60% de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas como púrpura, necrosis, livedo reticularis y nódulos subcutáneos, más frecuentes en cuero cabelludo y extremidades.<sup>11</sup>

Los exámenes de laboratorio reportan anemia, aumento de la sedimentación y eosinofilia (97%). El antígeno de la hepatitis B (AgHB) es negativo<sup>11</sup> y los p-ANCA son positivos en el 75% de los casos. La angiografía es usualmente normal.

El diagnóstico se hace con 4 de los siguientes criterios según el Colegio Americano de Reumatología, 1990<sup>11</sup>: asma, eosinofilia (>10%), mononeuropatía, infiltrados pulmonares, anomalías de los senos paranasales y presencia de eosinófilos extravasculares.

El tratamiento de elección son los corticoesteroides y la ciclofosfamida de segunda línea.

**2.3.2 Granulomatosis de Wegener**

Ocurre en ambos sexos, en pacientes con edad promedio de 41 años y es más frecuente en blancos (97%).<sup>34</sup> De causa desconocida, afecta principalmente la vía aérea superior, inferior y los riñones.<sup>35</sup>

Se manifiesta con síntomas constitucionales como pérdida de peso >10%, fiebre, compromiso de las vías aéreas superiores (90%), sinusitis (85%), y neumonías por S. aureus, P. aeruginosa y H. influenzae (40%)<sup>34</sup>, además de úlceras corneales, uveítis, artralgias, neuropatía periférica y pericarditis.

Las manifestaciones cutáneas son púrpura palpable, nódulos subcutáneos, pápulas necróticas o vesículas; ocasionalmente fenómeno de Raynaud, pioderma gangrenoso<sup>34-36</sup>, hiperplasia gingival o úlceras en mucosas.<sup>19,37</sup>

Los c-ANCA son positivos en el 90%, indicando actividad de la enfermedad.<sup>12,14,15</sup>

Se recomienda tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida, pero también se han utilizado metotrexate, ciclosporina A, FK-506<sup>34</sup>, inmunoglobulina IV, anticuerpos monoclonales y tratamiento quirúrgico en casos especiales.<sup>34</sup>

**2.4 Misceláneas:** se ha encontrado asociación de la vasculitis leucocitoclástica con colitis ulcerativa, fibrosis quística y granuloma facial.

### 3. Vasculitis necrotizantes idiopáticas

#### 3.1 Urticaria vasculítica<sup>38,39</sup>

La urticaria vasculítica puede ser inducida por el ejercicio<sup>40</sup>, por un aumento del FNT- $\alpha$ , eosinófilos y E-selectina.<sup>39-41</sup> Mediante inmunofluorescencia directa se evidencian depósitos de C3 e IgM.

Predomina en mujeres en la quinta década de la vida, y se caracteriza por episodios crónicos y recurrentes de urticaria acompañados o no de angioedema. Los habones pueden ser dolorosos y persisten más de 24 horas resolviéndose con púrpura o hiperpigmentación.<sup>38</sup> Pueden presentar fiebre, artralgias, glomerulonefritis, dolor abdominal, y compromiso del tracto respiratorio y ocular.<sup>38</sup>

La urticaria vasculítica puede ocurrir en pacientes con LES<sup>42</sup>, síndrome de Sjögren, hepatitis B y mononucleosis infecciosa. Puede ser normocomplementémica o hipocomplementémica. Esta última representa el 20-30% de los casos<sup>43</sup> y se relaciona con lupus eritematoso sistémico (LES) en mujeres, hasta en un 54% de los casos<sup>38</sup>, por ello algunos autores la consideran como un subtipo de LES.<sup>38,43,44</sup>

Se han utilizado múltiples tratamientos como antihistamínicos, antimaláricos, doxepina, dapsona<sup>42</sup>, colchicina y citostáticos, con poca respuesta. La indometacina<sup>45</sup> puede producir la remisión total de las lesiones, y los corticosteroides son efectivos.<sup>38</sup>

#### 3.2 Púrpura de Henoch-Schönlein

O púrpura anafilactoide. Es la forma más común de vasculitis sistémica en niños menores de 7 años (75% de los casos).<sup>46,47</sup>, pero puede ocurrir en adultos.<sup>48</sup> Predomi-

na en el sexo masculino. A menudo las manifestaciones clínicas están precedidas por una infección respiratoria superior y suele ser más común en invierno.<sup>46</sup>

Es una enfermedad de etiología desconocida. Se sugiere una causa viral o alérgica, y se ha reportado una disminución del factor XIII.<sup>47</sup> Existen desencadenantes como colorantes, infecciones, drogas o hipersensibilidad a ciertos alimentos.

En adultos se han implicado las infecciones por clamidia y parvovirus B19<sup>28</sup>, como causas de púrpura de Henoch-Schönlein.

El 100% de los pacientes presentan púrpura palpable no-trombocitopénica, y en 75% de los casos dolor abdominal y artralgias. La glomerulonefritis se presenta en el 50% de los pacientes y la orquitis en el 11%.

En los adultos son menos frecuentes los síntomas gastrointestinales que en niños (19 vs. 80%), el compromiso renal es similar (23 vs 49%) y hepatitis vasculítica en el 79% de los casos.<sup>48</sup>

Niveles de IgA elevados y ANCA se han aislado en algunos pacientes<sup>12,46,49</sup>, se evidencia, mediante inmunofluorescencia directa, depósito de IgA, C3, fibrina e IgM.

En general, el curso de la enfermedad es autolimitado y el pronóstico es excelente; su principal determinante es la presencia de enfermedad renal, debido a que el 2% desarrollan nefropatía crónica, y pueden requerir trasplante renal<sup>48,50</sup>, este grupo desarrolla hipertensión arterial en el 44% de los casos.<sup>51</sup>

El tratamiento es sintomático, incluye medidas de soporte evitando factores desencadenantes. Para la glomerulonefritis (GMN) rápidamente progresiva: corticosteroides, inmunosupresores y antiplaquetarios. En casos de deterioro de la función renal, bolos de metilprednisolona y/o plasmaféresis.<sup>46</sup> En casos severos también se usan dapsona, azatriopina o ciclofosfamida. El dolor abdominal puede mejorar con factor XIII.<sup>47</sup>

#### 3.3 Eritema elevado diutinum

Predomina en adultos, más frecuente en mujeres, de causa desconocida, curso crónico y recurrente. Se ha detectado actividad del C1q en el suero de estos pacientes,

y la prueba de estreptoquinasa-estreptodona produce exacerbación de la enfermedad, adicionalmente a la que ocurre con estreptococo. Se ha asociado con drogas, HIV, colagenosis, gamapatías y mieloma múltiple.<sup>5,52</sup>

Clínicamente se caracteriza por la presencia de nódulos, placas y pápulas amarillo-violáceas, cauchosas, distribuidas en forma bilateral y simétrica sobre las superficies extensoras de las extremidades.<sup>1</sup>

Se describen dos tipos: Hutchinson, el cual ocurre en hombres de edad avanzada y se caracteriza por la presencia de lesiones generalizadas y persistentes, y el tipo Bury, frecuente en mujeres y asociado con enfermedades del colágeno.<sup>53</sup>

Histopatológicamente se diferencia de las otras vasculitis leucocitoclásticas por la presencia de una banda infra-epidérmica libre de infiltrado inflamatorio (zona Grenz), y presencia de depósitos de colesterol extracelular en lesiones antiguas, sin asociarse con trastornos sistémicos del metabolismo lipídico.

En la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgA, IgM, IgG y C3.<sup>18</sup>

El tratamiento de elección es la dapsona.<sup>1,41</sup> Otros tratamientos son la niacinamida y los corticoesteroides tópicos e intralesionales.

### 3.4 Vasculitis nodular (3%)

Es una vasculitis leucocitoclástica que aparece en mujeres con edad promedio de 40 años. Se manifiesta como nódulos subcutáneos, placas violáceas o úlceras recurrentes localizadas en la cara posterior de las extremidades inferiores, sin manifestaciones sistémicas.<sup>22</sup>

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con eritema nodoso y tromboflebitis nodular migratoria.

Compromete las arterias, venas y el panículo adiposo, con la consiguiente necrosis grasa y formación de granulomas tuberculoides.

El tratamiento incluye reposo, elevación de miembros inferiores, antiinflamatorios y dosis bajas de corticoesteroides; además, tratamiento anti-TBC si existe asociación con esta enfermedad.<sup>22</sup>

### 3.5 Déficit genético del complemento

La deficiencia del C2 y C4 se asocia con vasculitis leucocitoclástica en niños. En el síndrome de Henoch-Schönlein puede evidenciarse una deficiencia de C4a y C4b.<sup>4</sup>

### 3.6 Vasculitis livedoide

Denominada también vasculitis hialinizante segmentaria, aparece en mujeres con úlceras y coloración purpúrica persistente (livedo racemosa) en extremidades inferiores por su asociación con insuficiencia venosa.<sup>54</sup> Las úlceras, dejan una cicatriz blanca esclerótica denominada atrofia blanca, y puede ocurrir en áreas de lipodermatoesclerosis.<sup>55,56</sup>

Se presenta también en pacientes con lupus y compromiso del sistema nervioso central (SNC). Se considera más una vasculopatía trombogénica que una vasculitis leucocitoclástica, con niveles elevados de fibrinopéptidos. Los anticuerpos antifosfolípido pueden estar positivos.<sup>4,51</sup> Mediante biopsia perilesional y anticuerpos monoclonales se ha demostrado disminución del factor activador tisular del plasminógeno TPA local.<sup>54</sup>

No hay un tratamiento específico; debe enfocarse a la insuficiencia venosa. Otras terapias no producen resultados satisfactorios: PUVA, sulfasalazina, heparina, pentoxifilina.<sup>54</sup>

### 3.7 Crioglobulinemias

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que se precipitan a temperaturas menores de 37°C.<sup>18,57,58</sup> Se clasifican así:

Tipo I o monoclonales, que se asocian con enfermedades mieloproliferativas.

Tipo II, con componente monoclonal y policlonal.

Tipo III, con componente policlonal, asociada con enfermedades del tejido conectivo e infecciones como hepatitis B<sup>60</sup>, mononucleosis infecciosa y endocarditis.<sup>58</sup>

La crioglobulinemia mixta esencial se asocia frecuentemente con el virus de la hepatitis C (VHC).<sup>25</sup> Se ha demostrado la presencia de secuencias genómicas del virus, así como de proteínas virales en suero, crioglobulinas purificadas, moléculas de adhesión y células mononucleares en

tejidos, que sugieren un papel importante de este agente en las crioglobulinemias. Existen informes donde se concluye que el interferón  $\alpha$ -2B, por su actividad antiviral, constituye un tratamiento eficaz en la crioglobulinemia asociada con el VHC<sup>60</sup>; sin embargo, otros autores postulan que existe un defecto inmune para la eliminación del virus en estos pacientes.<sup>61,62</sup>

El compromiso cutáneo ocurre en el 67-100% de los casos, consistente en máculas y pápulas purpúricas seguidas de cambios pigmentarios, petequias, costras hemorrágicas o úlceras localizadas con mayor frecuencia en extremidades, siguiendo el tronco, la cabeza, el cuello, y mucosas oral y nasal.<sup>59</sup>

Las crioglobulinemias mixtas presentan púrpura en el 100% de los casos, y con menor frecuencia artralgias, compromiso hepático, enfermedad renal y fenómeno de Raynaud.<sup>58</sup>

Los hallazgos histopatológicos son vasculitis en el 50%, púrpura y trombosis hialina.<sup>58</sup>

El tratamiento es sintomático. En los casos de crioglobulinemia mixta con compromiso renal, la plasmaféresis y quimioterapia son el tratamiento de elección.<sup>58</sup>

### 3.8 Poliangeítis microscópica (PAM)

Es más frecuente en hombres con edad promedio de 50 años. El 75% de los pacientes tienen síntomas constitucionales<sup>11</sup>, glomerulonefritis rápidamente progresiva en el 100% de los casos y hemorragia pulmonar en el 29%, además de artralgias, dolor abdominal, hemorragia digestiva o neuropatía periférica. En piel presentan púrpura y hemorragias en astilla ungueales.<sup>63</sup>

Los exámenes de laboratorio reportan aumento de la sedimentación, proteína C reactiva (PCR), plaquetas, leucocitosis, anemia y eosinofilia. El AgsHB es negativo. Los p-ANCA son positivos en el 60% y los c-ANCA en el 15%.<sup>11</sup>

La PAM se diferencia de la PAN por la positividad de los ANCAs, el compromiso pulmonar y las recaídas son más frecuentes, la neuropatía periférica es rara y la angiografía visceral generalmente es normal.

El tratamiento en la fase inicial es con corticoesteroides y ciclofosfamida; la azatriopina previene las recaídas. La plasmaféresis está indicada en falla renal, y el soporte respiratorio en caso de hemorragia alveolar masiva.

La inmunoglobulina humana y los anticuerpos monoclonales constituyen otra línea de tratamiento.<sup>54</sup>

## VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

### Poliarteritis nodosa (PAN)

Es una enfermedad de etiología desconocida.<sup>16,17</sup> Existe asociación con el virus de la hepatitis B (7%)<sup>11</sup>, HIV, citomegalovirus y parvovirus.<sup>6,29</sup>

PAN cutánea: constituye el 10% de los casos, desarrollan púrpura, eritema, ampollas, úlceras<sup>65</sup>, livedo-reticularis y nódulos subcutáneos en el 15% de los casos. Cuando hay infiltración, éste es el sitio ideal para la biopsia.

PAN sistémica: predominan los síntomas constitucionales (73%) y la mononeuritis múltiple<sup>11,66,67</sup>; además, se presenta nefropatía vascular, dolor abdominal y orquitis.

Los exámenes de laboratorio reportan aumento de la proteína C reactiva (PCR) y  $\alpha$ -2 globulina, además de hipereosinofilia. La presencia de complejos inmunes es inconstante y la posibilidad de los ANCA es rara (10%).

El diagnóstico se hace con 3 de los siguientes criterios (clasificación del Colegio Americano de Reumatología, 1990):

1. Pérdida > 4 kg de peso
2. Livedo reticularis
3. Dolor testicular
4. Mialgias, polineuropatía
5. PAD > 90
6. Aumento de BUN o creatinina
7. Virus Hepatitis B
8. Arteriografía anormal
9. PMN en biopsia de vasos de mediano y pequeño calibre.

Signos de mal pronóstico: edad >50 años, compromiso cardíaco, gastrointestinal (GI), del sistema nervioso central (SNC), renal, y proteinuria >1 g/día.<sup>11</sup>

## Vasculitis cutáneas

El tratamiento de elección son los corticoesteroides y/o la ciclofosfamida. Es necesario un tratamiento de soporte, con nutrición parenteral, profilaxis para infección por *Pneumocistis Carinni*, y fisioterapia.

La plasmaféresis es de segunda línea para casos refractarios a la terapia convencional.<sup>11</sup>

En la enfermedad asociada con el virus de la hepatitis B el tratamiento convencional puede favorecer la replicación del virus, por lo que se recomiendan plasmaféresis y agentes antivirales (Viradabina o IFN- $\alpha$ -2B).<sup>11</sup>

### Enfermedad de Kawasaki

Denominada también síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, es de causa desconocida, pero parece asociarse con *rickettsia* y *retrovirus*.<sup>47</sup> Ocurre en el 85% de los casos en hombres menores de 5 años.<sup>46</sup>

Con 5 de los siguientes 6 criterios se hace el diagnóstico:

1. Fiebre de más de 5 días de duración, sin respuesta a los antibióticos.
2. Rubor y descamación de palmas y plantas.
3. Exantema polimorfo.
4. Inyección conjuntival bilateral
5. Eritema de labios y mucosas; lengua en frambuesa.
6. Linfadenopatías cervicales.

También se hace el diagnóstico con 4 criterios y la confirmación por angiografía o por ecocardiografía de aneurismas coronarios. La incidencia de aneurismas coronarios es del 30%<sup>45</sup> y ocurren complicaciones cardiovasculares como derrame pericárdico, pericarditis e infarto agudo del miocardio con una mortalidad del 35%.<sup>68</sup> Pueden presentar síntomas gastrointestinales, rinorrea, artropatía y convulsiones.

Los exámenes de laboratorio demuestran leucocitosis y trombocitosis, los ANCA y AECAs son positivos.<sup>46</sup>

Tratamiento: Aspirina a dosis inicial de 100 mg/kg/día hasta que el paciente esté afebril durante 48 horas, y luego continuar con una dosis de 3-5 mg/kg/día hasta que el paciente no presente anormalidades cardíacas, y los niveles de sedimentación y plaquetas sean normales. Se aconseja la administración temprana de inmunoglobulina IV, 2 mg/kg durante 4 días.<sup>47</sup>

### Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con vasculitis leucocito-clástica tienen la enfermedad confinada a la piel. A todos

los pacientes se les debe realizar historia clínica, examen físico completo y biopsia de piel, además de hemoleucograma y sedimentación, citoquímico de orina, creatinina, Rx de tórax, pruebas para descartar enfermedades del colágeno (ANAs, anti-Ro y factor reumatoideo), AgsHB, crioglobulinas y sangre oculta en heces.<sup>1,26,69</sup> Es posible identificar el agente etiológico en el 50% de los casos, y necesario determinar la severidad del compromiso sistémico.

Siempre debe ordenarse sedimentación, y en casos especiales complemento, anticardiolipinas, p-ANCA o c-ANCA, electroforesis de proteínas<sup>26</sup>, factor VIII y hemocultivos.<sup>1</sup> En estos casos deben recordarse aquellas vasculitis ANCA positivas:

Granulomatosis de Wegener (c-ANCA)  
Enfermedad de Churg Strauss (p-ANCA)  
Enfermedad de Kawasaki (c-ANCA)  
Poliangeítis microscópica (c-ANCA)  
Púrpura de Henoch-Schönlein (ANCA e IgA.)

Si se presentan síntomas de compromiso sistémico, se deben solicitar exámenes específicos<sup>1,70</sup>, pero resultan innecesarios en ausencia de síntomas sistémicos por su alto costo.

La inmunofluorescencia directa es opcional; debe hacerse bajo la sospecha de púrpura de Henoch-Schönlein, en lesiones de menos de 24 horas de evolución.

### Pronóstico

Se consideran factores pronósticos de compromiso sistémico la presencia de parestesias, fiebre, lesiones indoloras o aumento de la sedimentación; y de evolución a la cronicidad, si el paciente manifiesta artralgias, ausencia de fiebre o cuando se confirma la presencia de crioglobulinas.<sup>71</sup>

La duración promedio de la vasculitis leucocito-clástica es de 29.7 meses y la mortalidad del 1.9%, según un estudio realizado en 160 pacientes que fueron sometidos a un seguimiento de 3 años.<sup>71</sup>

### Tratamiento

Se debe encaminar a la remoción del factor desencadenante, tratamiento de la enfermedad subyacente y tratamiento de las vasculitis. El tratamiento depende de los síntomas y del compromiso sistémico.<sup>54</sup>

## Vasculitis cutáneas

Tratamientos locales tales como corticoesteroides, colchicina<sup>2</sup>, antibióticos<sup>73</sup> y medidas de soporte con gráiente pueden ayudar en algunos pacientes.<sup>5</sup>

Se recomienda el siguiente esquema de tratamiento:<sup>1</sup>

Iniciar con antihistamínicos; en caso de no respuesta, se debe adicionar indometacina. Si el paciente tampoco responde, se debe suspender ésta última e iniciar colchicina, dapsona o hidroxiclороquina como tratamiento de ataque y de sostenimiento. Si continúan los síntomas, se recomienda adicionar corticosteroides. Si persiste la enfermedad, suspender la colchicina, dapsona o hidroxiclороquina, disminuir gradualmente la dosis de los corticosteroides y adicionar azatriopina.

Los inmunosupresores como la azatriopina, ciclofosfamida y metotrexate pueden estar justificados en las vasculitis leucocitoclásticas refractarias limitadas a la piel. No se han visto buenos resultados con la ciclofosfamida; sin embargo, se justifica su uso en vasculitis necrotizante severa y en la granulomatosis de Wegener.<sup>1</sup>

El metotrexate es útil a dosis de 7.5-15 mg semanales para PAN cutánea. En casos recalcitrantes de vasculitis necrotizante, la azatriopina, a dosis de 150 mg/día, puede dar buenos resultados.<sup>1</sup> También es útil en casos de artritis reumatoidea (AR) con vasculitis concomitante, y para vasculitis sistémica severa. Puede asociarse en estos casos con corticosteroides.

Los inmunosupresores pueden ser de utilidad en paraproteinemias. En casos individuales sirven la plasmaféresis y la criofiltración.

Pacientes con un criofibrinógeno responden bien a agentes trombolíticos como el Stanozolol.<sup>1</sup>

Recientemente, para vasculitis intratables, se postula el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento en el futuro.<sup>64</sup>

Para evitar la vasculitis necrotizante y las reacciones inflamatorias vasculares, en pacientes sometidos a transplante de órganos y cirugías reconstructivas, se han usado anticuerpos anti-idiotipo, antagonistas de citoquinas y anticuerpos monoclonales dirigidos a leucocitos y moléculas de adhesión de las células endoteliales.<sup>74</sup>

Es importante la corrección de factores locales tales como trauma, estasis por frío y linfedema.

## SUMMARY

Cutaneous vasculitis comprise a wide spectrum of clinical syndromes, usually presenting as palpable purpura, characterized by perivascular segmental inflammation and fibrinoid necrosis of blood vessel walls. The skin is frequently the only organ involved, but systemic involvement may also occur.

This article describes an approach to etiology, classification, diagnosis, and treatment of systemic and cutaneous vasculitis.

**Key words:** necrotizing vasculitis, leukocytoclastic vasculitis, circulating immune complexes (CIC).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Callen JP. Cutaneous vasculitis: Relationship to systemic disease and therapy. *Curr Probl in Dermatol* 1993; 2:45-80.
2. Ryan TJ. Cutaneous Vasculitis. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1998; 2155-2225.
3. Sneller M, Fauci A. Pathogenesis of vasculitis Syndromes. *Med Clin NA* 1997; 81:221-259.
4. Soter N. Cutaneous necrotizing venulitis. En: Fitzpatrick Thomas, Freedberg Irwin, Eisen Arthur et al (eds). *Dermatology in General Medicine*. 5a. ed. 1999; 2044-2058.
5. Comacchi C, Ghersetich I. Cutaneous Necrotizing Vasculitis. *Int J Dermatol* 1996; 35:457-474.
6. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C et al. Association between polyarteritis and Australian p. antigen. *Lancet* 1970; 2:1149.
7. Lotti T, Ghersetich I, Jorizzo J et al. Cutaneous small vessel vasculitis: *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:667-687.
8. Rao J, Allen N, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in

**Vasculitis cutáneas**

- the Diagnosis of Vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129:345-352.
9. Jennette JC, Falk RJ. Small Vessel Vasculitis. *N Eng J Med* 1997; 337:1512-1523.
  10. Carrascosa JM. Vasculitisnecrosantescutáneas: Consideraciones conceptuales y patogénicas. *Piel* 1998; 13:163-169.
  11. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, Microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin NA* 1995; 21:911-947.
  12. Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin NA* 1995; 21:987-1011.
  13. Brasile L, Kremer JM, Clarke JL et al. Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1989; 87:74.
  14. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:28.
  15. Van der Woude FJ, Lobatto S, Permin H et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1:425.
  16. Jennette J, Ewert B, Falk R: Do antineutrophil cytoplasmic autoantibodies cause Wegener's granulomatosis and other forms of necrotizing vasculitis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:1.
  17. Lie JT. Diagnostic Histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16:269.
  18. Barnhill R, Busam K. *Vascular diseases: Lever's Histopathology of the Skin*. Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (eds), 8a. ed. Philadelphia 1997; 185-208.
  19. Zax R, Hodge S, Callen J. Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. *Arch Dermatol* 1990; 126:69-72.
  20. Chen KR, Pittelkow MR, Conn DL et al. Eosinophilic vasculitis in connective disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:173-182.
  21. Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A Review. *Arch Dermatol* 1994; 130:899-906.
  22. Gibson L, Daniel Su WP. Cutaneous Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21:1097-1113.
  23. Veien N, Krogdahl A. Cutaneous Vasculitis induced by food additives. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:73-74.
  24. Millikan LE, Flynn TC. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17:509-514.
  25. Daoud MS, ElAzhary RA, Gibson LE et al. Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia and cutaneous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:219-223.
  26. Bonnefoy M, Claudy AL. Etude prospective de facteurs associés aux vascularites leucocytoclasiques. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:27-32.
  27. Popp J, Harrist T, Dienstag J et al Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis. *Arch Intern Med* 1981; 141:623-629.
  28. Chakravarty K, Merry P. Systemic vasculitis and atypical infections: Report of two cases. *Postgrad Med J* 1999; 75:544-546.
  29. Finkel TH, Török TJ, Ferguson PJ et al: Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis. Opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343:1255.
  30. Bacon P, Carruthers D. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:1077-1096.
  31. Kurzrock R, Cohen P. Vasculitis and Cancer. *Clin Dermatol* 1993; 11:175-187.
  32. Mertz L, Conn D. Vasculitis associated with malignancy. *Current opinion in Rheumatology* 1992; 4:39-46.
  33. Guillevin L, Amouroux J, Arbeille B et al. Churg-Strauss angiitis. Arguments favoring the responsibility of inhaled antigens. *Chest* 1991; 100:1472.
  34. Duna G, Galperin C, Hoffman G. Wegener granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1995; 21:949-986.
  35. Hu CH, O'Loughlin S, Winkelmann RK. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113:175.
  36. Mangold MC, Callen JP. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with active Wegener's granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:579.
  37. Francés C, Piette JC, Saada V et al. Wegener's Granulomatosis. *Dermatological Manifestations in 75 cases with Clinicopathological Correlation*. *Arch Dermatol* 1994; 130:861-867.
  38. Mehregan D, Hall M, Gibson L. Urticarial vaculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:441-448.
  39. Mehregan D. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:88-89.
  40. Prins M, Veraart JM, Vermeulen AH et al. Leucocytoclastic vasculitis induced by prolonged exercise. *Br J Dermatol* 1996; 134:915-918.
  41. Kano Y, Orthara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134:62-67.

## Vasculitis cutáneas

42. Nishijima C, Hatta N, Inaoki M et al. Urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus: fair response to prednisolone/dapsone and persistent hypocomplementemia. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 54-56.
43. Davis M, Daoud M, Kirby B et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*.1998; 38: 899-905.
44. Zeiss R, Burch F, Marder R et al. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. *Am J Medicine* 1988; 68: 867-875.
45. Millns J, Randle H, Solley G et al. The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *J Am Acad Derm*; 1980; 3:349-355.
46. Dillon M, Ansell B. Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21:1115-1136.
47. Raimer S, Sánchez R. Vasculitis in children. *Seminars in Dermatol* 1992; 11:48-56.
48. Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD et al. Schönlein Henoch Purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133:438-442.
49. Levinsky RJ, Baratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 1979; 2:1100
50. Heng MCY. Henoch Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 1974; 109:664.
51. Stephansson EA, Scheynius A. Immunological studies of cutaneous vasculitis and primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Dermatol* 1993; 3:289.
52. Wilkinson SM, English JS, Smith NP et al. Erythema elevatum diutinum: A clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:87-93.
53. Farella V, Lotti T, Difonzo E et al. Erythema Elevatum Diutinum. *Int J Dermatol* 1994; 33:638-640.
54. Margolis D. Dermatology of the lower extremities: three unusual diseases that cause ulcers. *Wounds* 1993; 283: 7-11.
55. Kirsner RS, Pardes JB, Eaglstein WH et al. The clinical spectrum of lipodermatoesclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 126:1195-1197.
56. Agnello V, Knight G, Abel G. Interferón a-2 for cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 331:751.
57. Gorevic P, Kassab H, Levo Y, et al: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med*. 1980; 69:287.
58. Parsons M, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol* 1996; 35:77-81.
59. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330:751-756.
60. Madi N, Steiger G, Estreicher J et al. Defective immune adherence and elimination of hepatitis B surface antigen/antibody complexes in patients with mixed essential cryoglobulinemia type II. *J Immunol* 1991; 147: 495-502.
61. Agnello V. Interferon alfa-2a for cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 331: 400.
62. Irvine A, Bruce I, Walsh M et al. Microscopic polyangiitis. *Arch Dermatol* 1997; 133:474-477.
63. Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993; 341:1620.
64. Molreland LW, Ball GV. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Am J Med*. 1990; 88:426.
65. Cohen W, Kallenberg C: Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993, 19: 913.
66. Conn DL. Polyarteritis. *Rheum Dis Clin North Am*; 1990; 16:341.
67. Suzuki A, Tizard EJ, Gooch V et al. Kawasaki disease: echocardiographic features in 91 cases presenting in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 1990; 90:1142.
68. Allen N, Bressler P. Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Med Clin NA* 1997; 81:243-259.
69. Mandell BF, Hoffman G. Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 409-441.
70. Sais G, Villader A, Jucgla A. Prognostic factors in leucocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 309-315.
71. Callen J, Louisville KY: Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leucocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:193-200.
72. Houck H, Kauffman L, Casey D. Minocycline treatment for Leucocytoclastic Vasculitis associated with Rheumatoid Arthritis. *Arch Dermatol* 1997; 33:15-16.
73. Mathieson PW, Cobbold SP, Hale CG et al. Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis. *N Engl J Med*. 1990; 323:250-254.