

# Vasculitis Leucocitoclásticas

V. Jovaní Casano, C. Fernández Carballido, I. Ibero Díaz, M<sup>a</sup> A. Contreras Blasco.  
Sección de Reumatología. Hospital de Elda. Alicante.

## CONCEPTO

Las vasculitis leucocitoclásticas (VL), también denominadas vasculitis por hipersensibilidad, son vasculitis de vasos de pequeño calibre. La biopsia demuestra inflamación de pequeños vasos sanguíneos, más prominente en las vénulas postcapilares, aunque también afecta arteriolas y capilares. Se le denomina desde el punto de vista anatomopatológico, vasculitis leucocitoclástica, debido a la presencia del fenómeno de leucocitoclasia (fragmentación de los núcleos de los neutrófilos o “polvillo nuclear”) en la pared de los vasos y alrededor de los mismos. Pueden ser primarias o secundarias y el síntoma más característico de ellas es la púrpura palpable localizada fundamentalmente en los miembros inferiores.

El concepto de la enfermedad vascular inflamatoria secundaria a mecanismos alérgicos o de hipersensibilidad fue propuesto por Zeek<sup>(1)</sup> en el año 1948 como una entidad nosológica diferente a otras formas de vasculitis. Los datos que la diferenciaban incluían la afectación predominante de la piel y el aparecer tras el uso de determinados fármacos.

La vasculitis leucocitoclástica o por hipersensibilidad también se ha denominado vasculitis cutánea, vasculitis inducida por fármacos, vasculitis alérgica, vasculitis de vasos de pequeño calibre y venulitis necrosante.

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

### Vasculitis por hipersensibilidad

En el año 1990 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso los criterios de clasificación de las vasculitis por hipersensibilidad<sup>(2)</sup>. Conviene recordar que estos criterios se desarrollaron para mejorar la manera de evaluar y describir grupos homogéneos de pacientes, con la finalidad de realizar estudios terapéuticos o epidemiológicos y no para el diagnóstico de pacientes individuales. Estos criterios son:

- Aparición de los síntomas después de los 16 años.
- Toma de medicación al inicio de los síntomas, que pudiera haber actuado como desencadenante.
- Púrpura palpable (no trombocitopénica).

- Rash cutáneo maculopapular.
- Biopsia de la lesión cutánea que muestre neutrófilos peri o extravasculares, alrededor de una vénula o de una arteriola.

La presencia de tres o más de estos criterios confiere una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% para el diagnóstico de vasculitis por hipersensibilidad, sin embargo, estos criterios no diferencian la vasculitis por hipersensibilidad de la púrpura de Schönlein-Henoch, que se caracteriza por el depósito de IgA en las lesiones cutáneas y renales.

### Púrpura de Schönlein-Henoch

En el año 1992 se propusieron los siguientes criterios clínicos para poder diferenciarla de la vasculitis por hipersensibilidad<sup>(3)</sup>:

- Púrpura palpable.
- Angina abdominal.
- Sangrado gastrointestinal.
- Hematuria.
- Edad al inicio, menor de 20 años.
- No haber tomado fármacos nuevos.

La presencia de tres o más criterios clasifica correctamente de púrpura de Schönlein-Henoch en un 87% de los casos. La presencia de dos o menos criterios orienta en el 74% de los casos hacia vasculitis por hipersensibilidad.

### Clasificación de Chapel Hill

La conferencia de consenso de Chapel Hill<sup>(4)</sup> (1994) contempla el tamaño de los vasos afectados, la posible alteración de órganos internos y no hace referencia al término vasculitis por hipersensibilidad. Dentro de las vasculitis de vasos pequeños distingue las siguientes:

- a) Angiitis leucocitoclástica cutánea. Incluye los pacientes con afectación de la piel, sin participación de vasos renales ni de otros órganos. Tienen mejor pronóstico que las vasculitis sistémicas.
- b) Púrpura de Schönlein-Henoch.
- c) Vasculitis crioglobulinémica esencial.
- d) Granulomatosis de Wegener.
- e) Poliangeitis microscópica.
- f) Síndrome de Churg-Strauss.

Según estos criterios la mayoría de los pacientes con afectación sistémica no asociada a depósitos inmunes y con serología de ANCA positivos, tienen

más riesgo de sufrir vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (Granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica o síndrome de Churg-Strauss) y los pacientes con depósitos vasculares de inmunocomplejos tienen más riesgo de presentar crioglobulinemia o púrpura de Schönlein Henoch.

### Consenso EULAR sobre vasculitis de la infancia

Aunque las mismas vasculitis pueden afectar a niños y adultos, las características clínicas y etiológicas, así como los factores pronósticos pueden ser diferentes. Además, hay vasculitis que afectan casi exclusivamente a los niños como el síndrome de Kawasaki y otras que afectan principalmente a adultos como la arteritis de células gigantes. Por estas razones no es apropiado aplicar la clasificación de los adultos a los niños. En el año 2006 se publicaron unos criterios de consenso de las vasculitis de la infancia<sup>(5)</sup>. Se recurrió al tamaño vascular para la clasificación, al igual que en la conferencia de consenso de Chapel Hill con las vasculitis de los adultos. Sólo se consideraron las enfermedades pediátricas.

Estos son los nuevos criterios de clasificación de la **púrpura de Schönlein-Henoch**:

*Púrpura palpable (criterio necesario) y al menos dos de los siguientes:*

- Dolor abdominal difuso.
- Cualquier biopsia que muestre depósito de IgA predominante.
- Artritis o artralgia.
- Afectación renal (hematuria y/o proteinuria).

Falta validar estos criterios con grupos amplios de pacientes y controles.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cualquier forma de vasculitis cutánea demostrada a través de biopsia varía de 39.6 a 59.8 por millón<sup>(6)</sup>. Los casos de vasculitis cutánea primaria leucocitoclástica son 15.4 por millón/año. Un 40% de los casos son idiopáticos, un 20% son secundarios a reacciones adversas a fármacos, un 22% secundarios a infecciones, un 12% secundarios a enfermedades del tejido conectivo, un 10% secundarios a púrpura de Schönlein-Henoch, un 5% secundarios a vasculitis sistémicas y un 1% secundarios a neoplasias.

Se presenta con igual frecuencia en hombres y en mujeres. Los adultos se ven más afectados que los niños; en éstos la púrpura de Schönlein-Henoch es la principal forma clínica de presen-

tación, representando el 90% de todos los casos de vasculitis cutáneas en la infancia. La edad media de inicio en adultos es de 47 años y en niños de 7 años.

### ETIOLOGÍA (tablas 1 y 2)

#### Idiopática

Entre un tercio y la mitad de los casos de vasculitis cutánea son idiopáticas y tras un estudio adecuado no se logra descubrir ninguna causa<sup>(7, 8)</sup>.

#### Fármacos

Hasta un 10%-24% de las VL pueden ser inducidas por fármacos<sup>(9, 10)</sup>. Los antibióticos especialmente la amoxicilina, los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más frecuentemente implicados. Pero estas vasculitis se han descrito con el uso de otros muchos medicamentos: antibióticos (macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos), antivirales, antifúngicos, vacunas, agentes antitiroideos (propiltiouracilo), anticonvulsivantes/antiarrítmicos (amiodarona, carbamacepina, fenitoína), diuréticos (furo-

Tabla 1: **Vasculitis primarias**

#### Vasculitis de pequeño vaso

*Mediadas por inmunocomplejos*

- Vasculitis leucocitoclástica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis urticariforme
- Eritema elevatum diutinum

#### Vasculitis de vaso mediano y pequeño

*Mediadas por inmunocomplejos*

- Crioglobulinemia
- Vasculitis asociadas a enfermedad del tejido conectivo
- Vasculitis séptica

*Vasculitis asociadas a ANCA*

- Granulomatosis de Wegener
- Poliangiitis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss

#### Vasculitis de vaso mediano

- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

#### Vasculitis de vaso grande

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

Tabla 2: **Vasculitis leucocitoclásticas secundarias**

<b>Fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos (beta-lactámicos, macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos), antivirales, antifúngicos, vacunas,</li> <li>• Antihipertensivos: diuréticos (furosemida, hidroclorotiacida, espironolactona, clortalidona), beta-bloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralacina,</li> <li>• Inmunosupresores: azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, interferones, D-penicilamina, sulfasalazina, anti-TNF</li> <li>• Otros: AINE, agentes antitiroideos (propiltiouracilo), anticonvulsivantes/antiarrítmicos (amiodarona, carbamacepina, fenitoína), heparina, warfarina, alopurinol, colchicina, tamoxifeno, isotretinoína, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, amitriptilina, diacepam, fluoxetina, metformina, simpaticomiméticos, opiáceos, etc.</li> </ul>
<b>Infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus: Hepatitis A, B, C, VIH, parvovirus B 19, Herpes simple, Influenza, Epstein Barr, Cytomegalovirus, Varicela-Zóster, Rubéola, Sarampión, Adenovirus.</li> <li>• Bacterias: Streptococcus Beta hemolítico, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, M. pneumoniae, Legionella, Yersinia, Salmonella, Brucella, Rickettsias, Mycobacterium leprae y tuberculosis.</li> <li>• Espiroquetas: Treponema Pallidum, Borrelia burgdorferi.</li> <li>• Hongos: Candida albicans, Nocardia, Aspergillus, Histoplasma, Criptococo.</li> <li>• Parásitos: Plasmodium malariae, Schistosoma, Ascaris, Achantamoeba, Microfilariae y Strongyloides stercularis.</li> </ul>
<b>Enfermedades autoinmunes sistémicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AR, LES, Sjögren, miopatías inflamatorias.</li> <li>• Vasculitis sistémicas, especialmente las ANCA positivas.</li> </ul>
<b>Paraneoplásicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias hematológicas: linfoma, leucemias, mieloma múltiple.</li> <li>• Tumores sólidos: pulmón, próstata, mama, colon, páncreas, cabeza y cuello y riñón.</li> </ul>
<b>Otras enfermedades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria.</li> <li>• Sarcoidosis, fibrosis quística, síndrome de derivación gastrointestinal.</li> </ul>

semida, hidroclorotiacida, espironolactona, clortalidona), beta-bloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralacina, heparina, warfarina, alopurinol, colchicina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, interferones, D-penicilamina, sulfasalazina, tamoxifeno, isotretinoína, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, amitriptilina, diacepam, fluoxetina, metformina, simpaticomiméticos, opiáceos, anti-TNF, etc...<sup>(11, 12)</sup>.

### Infecciones

Las infecciones son la causa del 20% de los casos de este tipo de vasculitis. Las más frecuentes son las que afectan al tracto respiratorio superior (causadas por estreptococo beta-hemolítico), las hepatitis virales A, B y C, la infección por VIH, el parvovirus B 19

y la endocarditis bacteriana subaguda entre otras. Sin embargo, prácticamente cualquier microorganismo puede ser el origen de una VL. Así, se han descrito casos secundarios a una gran variedad de virus (Herpes simplex, Influenza, Epstein Barr, Cytomegalovirus, Varicela-Zóster, Rubéola, Sarampión, Adenovirus), bacterias (Streptococcus B, Staphylococcus aureus, Neisserias, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, Yersinia, Salmonella, Rickettsias, Mycobacterium leprae y tuberculosis), espiroquetas (Treponema Pallidum, Borrelia burgdorferi), hongos (Candida albicans, Nocardia, Aspergillus, Histoplasma, Criptococo) y parásitos (Plasmodium malariae, Schistosoma, Ascaris, Achantamoeba, Microfilariae y Strongyloides stercularis). En ocasiones es difícil conocer si la vasculitis es causada por una determinada infección o por el antibiótico utilizado para tratarla.

### Enfermedades autoinmunes sistémicas

Las enfermedades autoinmunes sistémicas ocasionan el 10-15% de los casos de vasculitis cutáneas. Las que las originan con mayor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa clásica y las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg Strauss). También se observan VL en las enfermedades inflamatorias intestinales, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, síndrome de derivación intestinal, hepatitis crónica autoinmune, fibrosis quística y anemia hemolítica.

### Neoplasias

Las neoplasias ocurren en menos del 1% de las vasculitis cutáneas y preferentemente aparecen en enfermedades linfoproliferativas como la tricoleucemia, aunque pueden verse en cualquier tipo de neoplasia hematológica (leucemia linfocítica crónica, leucemia de células T, otros tipos de leucemia, linfomas, micosis fungoides, linfosarcoma y mieloma múltiple) o de tumor sólido (pulmón, mama, colon, próstata, riñón, páncreas, neoplasias de cabeza y cuello, etc...).

### PATOGENIA

La vasculitis por hipersensibilidad representa un proceso de enfermedad por inmunocomplejos / reacción de hipersensibilidad tipo III, ya que más de un 80% de los exámenes de inmunofluorescencia directa son positivos para el depósito vascular de inmunoglobulinas y/o complemento<sup>(5)</sup>.

Los anticuerpos citotóxicos como los ANCA aparecen en una minoría de casos en las vasculitis cutáneas, siendo más propios de las vasculitis sistémicas.

En la vasculitis por inmunocomplejos la lesión vascular se produce por la formación local de complejos antígeno-anticuerpo o por el depósito en la pared vascular de inmunocomplejos circulantes. Los antígenos, muy variados, pueden ser de origen endógeno (autoanticuerpos, antígenos tumorales) o exógeno (alimentos, fármacos, vacunas, proteínas heterólogas o microorganismos).

Los inmunocomplejos depositados en el endotelio vascular activan las células endoteliales, el proceso de fibrinólisis y la cascada del complemento. Todo ello aumenta la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, así como de moléculas de

adhesión, enzimas hidrolíticas y radicales libres de oxígeno. De este modo, se produce el daño de la pared vascular, la extravasación de hematíes y la fragmentación de los neutrófilos, núcleo central del cuadro histopatológico de las VL.

### SÍNDROMES CLÍNICOS

#### **Vasculitis por hipersensibilidad**

La manifestación más frecuente es la púrpura palpable que predomina sobre todo en los miembros inferiores, zonas glúteas y espalda, pero puede aparecer en cualquier localización (figura 1). Las lesiones son papulares y no se blanquean con la presión. La púrpura resulta de la extravasación de hematíes a los tejidos a través de las paredes vasculares dañadas. También pueden aparecer otras alteraciones cutáneas como vesículas, bullas, pústulas, úlceras superficiales, máculas y hemorragias en astilla. Frecuentemente, estas lesiones aparecen combinadas.

Puede ser asintomática o cursar con picor, quemazón y dolor leve. Las lesiones miden entre 1 y 3 mm y pueden formar placas confluentes. Las lesiones cutáneas aparecen por episodios, duran una semana y suelen dejar hiperpigmentación residual. El inicio puede ser agudo tras la exposición al agente etiológico, aunque habitualmente tarda en aparecer entre 7 y 21 días. La mayoría de los pacientes tiene un único episodio que se resuelve espontáneamente en varias semanas.

Pueden aparecer otros síntomas como artralgias, mialgias, edema e hinchazón de tobillos, fiebre y malestar general. Excepcionalmente podrían aparecer manifestaciones sistémicas renales, gastrointestinales, hepáticas, pulmonares, cardíacas, del sistema nervioso central o periférico.

#### **Vasculitis urticariforme**

También conocida como urticaria-vasculitis, engloba una serie de cuadros que pueden limitarse a la piel o presentar síntomas sistémicos. Clínicamente, cursa con urticaria que dura más tiempo que las urticarias simples, a menudo más de 48 horas y se resuelve dejando una pigmentación residual. Los pacientes sienten más quemazón que prurito. Se acompaña de síntomas generales como febrícula, angioedema, artralgias, artritis y dolor abdominal. En los casos más graves pueden aparecer serositis, alteraciones renales, pulmonares y oculares. Se clasifica en dos subgrupos, los que cursan con disminución del complemento y los que tienen niveles de complemento normales.



Figura 1. **Púrpura palpable en miembros inferiores de paciente con vasculitis leucocitoclástica**

La vasculitis urticariforme normocomplementémica se considera un subtipo de vasculitis leucocitoclástica y es habitualmente autolimitada. En la biopsia se observa un infiltrado perivascular superficial de linfocitos y eosinófilos, asociado a edema endotelial, extravasación de eritrocitos y, raramente, polvillo nuclear<sup>(13)</sup>. Si se cronifica se debe realizar el diagnóstico diferencial con la urticaria neutrofílica que no es una vasculitis.

La vasculitis urticariforme hipocomplementémica se observa en un tercio de los casos, predomina en el sexo femenino y es más severa. En la biopsia cutánea se observan infiltrados neutrofílicos difusos. En la inmunofluorescencia directa, el test de la banda lúpica resulta positivo. Puede asociarse con otras enfermedades del colágeno, sobre todo con el lupus eritematoso y vasculitis sistémicas, con neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedades infecciosas, enfermedad del suero, con el uso de determinados fármacos o con deficiencias adquiridas de la fracción sérica de algunos factores del complemento (C 1q, C 2, C 3, C 4 y CH 50).

La mayoría de los pacientes con vasculitis urticariforme evolucionan de forma benigna durante 3 o 4 años, pero los pacientes hipocomplementémicos tienen peor pronóstico y pueden desarrollar edema laríngeo agudo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>(14)</sup>.

El tratamiento es empírico y puede incluir según la gravedad de cada caso AINE, antihistamínicos,

corticoides, colchicina, hidroxiclороquina o dapsona. En casos resistentes o con afectación sistémica grave se han empleado azatioprina, ciclosporina A o ciclofosfamida.

### **Púrpura de Schönlein-Henoch**

#### *Epidemiología*

Es la vasculitis más frecuente en niños y tiene una incidencia de 10 casos por 100.000 por año<sup>(15)</sup>. La edad media de aparición es de 6 años y es más frecuente en varones. Un 70% de casos aparecen en otoño e invierno<sup>(16)</sup>. Esta aparición en los meses más fríos se relaciona con un desencadenante infeccioso. Las infecciones se han descrito como factor precipitante en un 50% de los casos, sobre todo las del tracto respiratorio superior. El germen más frecuentemente aislado es el Estreptococo  $\beta$ -hemolítico. También los fármacos se han implicado como desencadenantes, pero con menor frecuencia que en las vasculitis por hipersensibilidad del adulto. La púrpura de Schönlein-Henoch representa aproximadamente el 10% de todas las vasculitis cutáneas<sup>(17)</sup>. El 90% de los casos aparecen en niños y el resto en adultos.

#### *Etiopatogenia*

La etiopatogenia es desconocida pero la IgA desempeña un importante papel en la patogenia y esto queda evidenciado en el aumento de IgA en suero, los inmunocomplejos circulantes que contienen

IgA y el depósito de IgA en las paredes vasculares y en el mesangio renal. La biopsia demuestra una vasculitis leucocitoclástica y la inmunofluorescencia directa detecta, como ya se ha comentado, depósitos de IgA en la pared de los vasos pequeños y en el glomérulo renal.

### *Manifestaciones Clínicas*

Las principales manifestaciones clínicas son:

- Púrpura palpable (100%). Predomina en las nalgas y miembros inferiores. Son lesiones purpúricas palpables, de entre 2 y 10 mm de diámetro. Aparecen en episodios y tienen una distribución simétrica.
- La artritis aparece en el 75 % de los casos, predominantemente en grandes articulaciones de los miembros inferiores, es migratoria, no deformante y a menudo cursa con hinchazón periarticular dolorosa pero sin observarse derrame o eritema. Habitualmente no deja secuelas. Puede preceder a la púrpura en una semana.
- El dolor abdominal ocurre en un 65% de los pacientes. Es un dolor de tipo cólico, acompañado de vómitos y sangrado gastrointestinal. Puede anteceder a la púrpura hasta en dos semanas y debutar como enfermedad inflamatoria o quirúrgica abdominal. La causa es la púrpura visceral o peritoneal que produce extravasación de sangre mucosa y submucosa, lo que puede conducir a la ulceración de la mucosa intestinal y producción de sangrado. La complicación gastrointestinal más frecuente es la invaginación intestinal de predominio en el intestino delgado y que se debe diagnosticar con ecografía.
- La afectación renal ocurre en la mitad de los pacientes. Lo más frecuente es la hematuria microscópica seguida de la proteinuria. La nefritis puede retrasarse semanas o meses tras la aparición de los otros síntomas. Se debe realizar análisis de orina semanalmente mientras la enfermedad esté activa y, posteriormente, de forma mensual hasta tres meses. Si todos los análisis son normales es poco probable que aparezca la nefritis con posterioridad.
- Entre un 30 y 50% de los pacientes con nefritis pueden tener anomalías urinarias persistentes durante meses o años pero sólo un 1-3% de los pacientes progresa a enfermedad renal terminal. El seguimiento a largo plazo es importante tanto en adultos como en niños ya que la afectación renal puede verse años después del diagnóstico.

### *Pronóstico*

El pronóstico en general es excelente. La enfermedad suele autolimitarse en cuatro semanas pero un tercio de los pacientes tienen síntomas recurrentes que ceden en seis meses.

El pronóstico a largo plazo, si hay afectación renal, depende de la severidad de ésta. Los niños con síndrome nefrótico, hipertensión arterial y fallo renal al inicio de la enfermedad, tienen peor pronóstico. Los adultos con púrpura por encima de la cintura y aumento de la velocidad de sedimentación globular tienen más riesgo de desarrollar una glomerulonefritis IgA.

Dos estudios que comparan las características de la enfermedad en niños y en adultos concluyen que en adultos el Schönlein-Henoch es más severo, con una frecuencia superior de diarrea y afectación renal, con más larga estancia hospitalaria y precisa tratamiento más agresivo<sup>(18, 19)</sup>.

### *Tratamiento*

El tratamiento inicial incluye hidratación, reposo y alivio sintomático del dolor con analgésicos y antiinflamatorios.

Hay dos estudios recientes prospectivos, randomizados y controlados con placebo, de tratamiento de la púrpura de Schönlein-Henoch con prednisona oral, al inicio de la enfermedad. Unos autores concluyen que el tratamiento temprano no reduce el riesgo de afectación renal ni gastrointestinal<sup>(20)</sup>. En el otro estudio encuentran que la prednisona no previene el desarrollo de la afectación renal pero es efectiva en el tratamiento de los síntomas renales, que se resuelven en el 61% del grupo tratado versus el 34% del grupo placebo. También es efectiva en reducir la intensidad del dolor articular y abdominal<sup>(21)</sup>.

En el caso de afectación renal severa con marcada proteinuria e insuficiencia renal, está indicado realizar una biopsia renal ya que la alteración histológica condiciona el pronóstico.

Un estudio prospectivo no controlado de tratamiento con bolos de metilprednisolona utilizados precozmente y seguido por corticoides orales fue efectivo en prevenir la progresión de la nefropatía y el daño glomerular irreversible<sup>(22)</sup>. Otro estudio de azatioprina y corticoides también fue efectivo<sup>(23)</sup>. Hay varios trabajos no controlados con tratamiento combinado de prednisolona, ciclofosfamida y dipiridamol con resultados variables, en general, buenos. En pacientes con progresión a enfermedad renal terminal se puede realizar trasplante renal, pero en ocasiones recidiva.

En resumen, en los pacientes con nefritis severa se recomienda tratamiento con pulsos de metilprednisolona durante tres días, seguidos de corticoides orales y un inmunosupresor como azatioprina o ciclofosfamida.

### **Crioglobulinemia**

Esta entidad se estudia ampliamente en otro capítulo de este libro.

### **Vasculitis leucocitoclásticas asociadas a conectivopatías**

Además de la VL suelen aparecer síntomas de la enfermedad de base (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, esclerodermia o dermatomiositis). Se presentan con disminución del complemento y aumento de los títulos de ANA. En la biopsia cutánea predomina el infiltrado de linfocitos. La inmunofluorescencia directa demuestra depósito de IgG y C3 alrededor de los vasos.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras vasculitis linfocíticas como son las dermatosis purpúricas pigmentadas, que cursan con máculas purpúricas pequeñas que se resuelven con hiperpigmentación residual y tienen un dato histológico común, la capilaritis linfocítica. La vasculitis linfocítica presenta menos ruptura de la arquitectura de los vasos sanguíneos que la vasculitis leucocitoclástica y casi siempre se limita a los pequeños vasos de la dermis capilar superficial.

### **Vasculitis leucocitoclásticas asociadas a vasculitis sistémicas ANCA-positivas**

Los pacientes con granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeitis microscópica presentan a menudo VL y en la inmunofluorescencia directa se observan escasos depósitos inmunorreagentes. La sintomatología sistémica de estas enfermedades facilitará su reconocimiento con relativa facilidad.

### **Eritema elevatum diutinum**

Es una forma de vasculitis neutrofílica limitada a la piel. Cursa con pápulas, placas y nódulos que aparecen simétricamente sobre las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y región glútea. La histología es una vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de inmunoglobulinas y complemento.

Se asocia a enfermedades del tejido conectivo, artritis reumatoide, vasculitis sistémicas, virus de

inmunodeficiencia humana y paraproteinemias.

El tratamiento habitualmente es la dapsona, pero se requiere su administración a largo plazo, dado que la enfermedad recurre al retirarlo<sup>(24)</sup>.

### **Enfermedad del suero**

Los síntomas principales de este síndrome mediado por inmunocomplejos son la fiebre, erupción cutánea (morbiliforme, urticariana o purpúrica), artralgias o artritis, edemas, linfadenopatías, esplenomegalia y glomerulonefritis. Puede aparecer 1 a 3 semanas tras el uso de múltiples fármacos (influximab, rituximab, globulina antitumoral, minociclina, cefaclor, bupropión, etc...) o de proteínas heterólogas/antisueros (tétanos, botulismo, difteria, antisueros utilizados para tratar las picaduras de serpientes, etc...). Los síntomas generales y la VL suelen resolverse espontáneamente tras la eliminación del antígeno exógeno.

### **Síndrome de Sweet**

La inclusión del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril) dentro de las VL es discutible en la actualidad. No obstante, se ha observado recientemente en una serie de 31 pacientes con este síndrome, que el 74% tenían evidencia histológica de VL, a pesar de que siempre se haya pensado que la existencia de vasculitis era un criterio de exclusión para el síndrome de Sweet<sup>(25)</sup>. Se manifiesta por fiebre alta, placas eritematosas, confluentes y bien delimitadas, localizadas en la cara, cuello, hombros y parte superior del tórax, asociadas con leucocitosis y neutrofilia. Sus características histopatológicas son edema de la dermis papilar e infiltración difusa de la dermis por polimorfonucleares neutrófilos maduros, acompañada de vasculitis y fenómenos de leucocitoclasia. Su respuesta a los corticoides (prednisona, 0,5-1 mg/Kg/día) suele ser buena en pocos días y las lesiones cutáneas desaparecen en 1 a 3 semanas. También se han empleado como alternativas terapéuticas de segunda elección el yoduro potásico y la colchicina.

### **DIAGNÓSTICO**

Un diagnóstico definitivo de vasculitis cutánea requiere la confirmación histológica, asociada con una historia clínica, exploración física y datos de laboratorio compatibles. Hay que descartar manifestaciones sistémicas que sugieran otra enfermedad como vasculitis necrotizante, infección, neoplasia o enfermedad del colágeno.

### Biopsia

El estudio completo de vasculitis cutánea incluye microscopía óptica e inmunofluorescencia directa. Lo ideal es realizarla en las primeras 24-48 horas de aparición de la lesión. Si la sospecha es de vasculitis de vaso pequeño es suficiente con una biopsia punch, pero si se intuye la posible existencia de vasculitis de vasos musculares (mediano calibre) es necesaria una biopsia excisional.

En la biopsia se valora el tamaño del vaso afectado, la extensión de la vasculitis y las células inflamatorias predominantes. Así tendremos:

- Vasculitis de pequeño vaso, de vaso medio y de vaso grande.
- Afectación superficial perivascular versus pandérmica/subcutánea.
- Afectación neutrofílica, eosinofílica, linfocítica o granulomatosa.

En la vasculitis por hipersensibilidad se observa inflamación de los pequeños vasos sanguíneos, sobre todo en vénulas postcapilares, capilares y arteriolas. Se puede observar necrosis fibrinoide de la pared del vaso (figura 2-4), inflamación transmural, fragmentación de neutrófilos produciendo “polvillo nuclear” (leucocitoclasia) e infiltrados ricos en neutrófilos en las áreas perivasculares. Si la biopsia se realiza en las primeras 24 horas predominan los polimorfonucleares, mientras que si es más tardía suele haber un predominio de mononucleares.

El estudio con inmunofluorescencia directa detecta inmunoglobulinas y complemento depositados en la membrana basal, sugestivos de depósito de inmunocomplejos. En la púrpura de Schönlein-Henoch se observan depósitos de IgA.

El aumento de eosinófilos en una biopsia cutánea con VL puede orientar hacia el síndrome de Churg-Strauss o a vasculitis de pequeño vaso causada por fármacos<sup>(26)</sup>.

### Laboratorio

En cuanto a los estudios analíticos es preciso realizar un hemograma, VSG, PCR, bioquímica ordinaria con función renal y hepática, electroforesis de proteínas, inmunoglobulinas, crioglobulinas, análisis de orina, estudio de sangre oculta en heces y serología viral.

En pacientes con sospecha de enfermedad del tejido conjuntivo asociada, se solicitarán los anticuerpos correspondientes (Factor reumatoide, ANA, anti-DNA, anti-ENA, anticoagulante lúpico, anti-Cardiolipinas, c-ANCA, p-ANCA, CH50, C3 y C4).

Tabla 3: *Pseudovasculitis*

- Síndrome antifosfolípido
- Émbolos de colesterol
- Púrpura fulminante
- Endocarditis infecciosa
- Mixoma cardíaco
- Dermatitis purpúrica pigmentada
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Amiloidosis
- Escorbuto
- Displasia fibromuscular
- Abuso de cocaína

En pacientes con sospecha de neoplasia se deben determinar los principales marcadores tumorales y ante sospecha de infección los estudios de cultivo y serológicos correspondientes.

### Estudios complementarios

La radiografía de tórax y probablemente una ecografía abdominal se recomiendan desde el inicio en todos los casos. El electrocardiograma y el estudio oftalmológico para descartar el síndrome de ojo seco también son recomendables en todos los pacientes. Las pruebas de función respiratoria se realizarán en caso de vasculitis urticariforme hipocomplementemica o siempre que exista sintomatología pulmonar. En pacientes con fiebre y soplo sistólico se realizarán hemocultivos y ecocardiografía para descartar endocarditis bacteriana. En casos de hemograma o extensión de sangre periférica anormal y/o adenopatías patológicas se debe valorar la realización de punción o biopsia de la médula ósea, para descartar hemopatías malignas. La biopsia renal se realizará en pacientes con manifestaciones glomerulares severas y, los estudios digestivos pertinentes, en caso de manifestaciones gastrointestinales.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realizará con el resto de vasculitis sistémicas que puedan presentarse como vasculitis leucocitoclástica (tabla 1), con las formas secundarias de vasculitis (tabla 2) y con las pseudovasculitis (tabla 3).

La biopsia con hallazgos característicos de VL nos ayuda a descartar otras patologías que pueden simular una vasculitis cutánea como el escorbuto, la dermatitis purpúrica pigmentada o la púrpura trombocitopénica severa.



Figura 2-4. *Imágenes de anatomía patológica de paciente con vasculitis leucocitoclástica a diferentes aumentos*

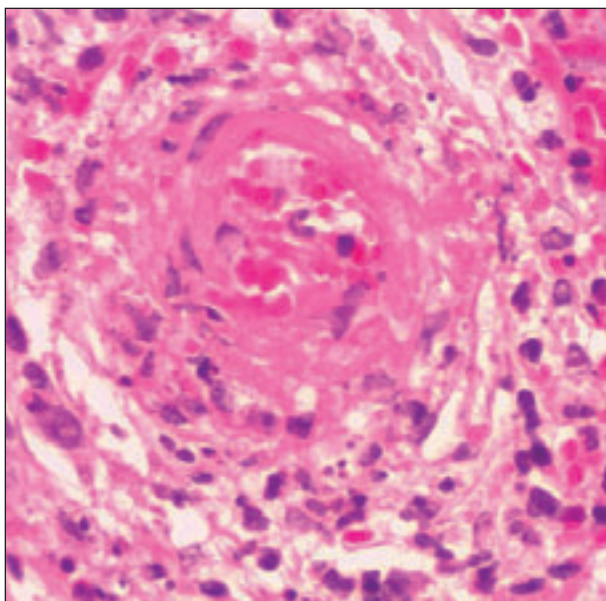


Figura 2. **x400**

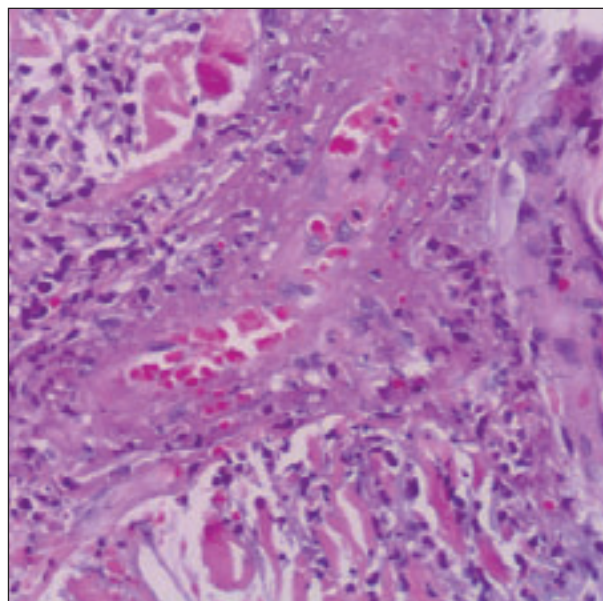


Figura 3. **x200**

### PRONÓSTICO

El pronóstico de la vasculitis exclusivamente cutánea suele ser bueno, exceptuando la existencia de algunos casos recidivantes o de evolución crónica. Si la afectación cutánea es la manifestación de una vasculitis sistémica, el pronóstico dependerá del tipo y severidad de ésta.

En general hay tres patrones de evolución:

- Episodio agudo autolimitado, de menos de seis meses de duración, generalmente asociado a infección o fármacos (60%).
- Episodios recurrentes con períodos libres de enfermedad que se observan más frecuentemente en la púrpura de Schönlein-Henoch y en las enfermedades del tejido conectivo, aunque también en las VL cutáneas (20%).
- Enfermedad crónica y persistente, que suele asociarse a crioglobulinemia y neoplasias (20%).

Un grupo español evaluó 95 casos de vasculitis por hipersensibilidad, excluyendo las secundarias<sup>(27)</sup>. 54 pacientes no precisaron tratamiento, 24 recibieron AINEs y 14 corticoides. A los 16 meses 93 pacientes se habían recuperado totalmente y 2 de ellos tenían un discreto compromiso renal. Los autores concluyeron que la vasculitis por hipersensibilidad es benigna y con excelente pronóstico.

En otro estudio español con 267 vasculitis diagnosticadas durante un período de 10 años, el pronóstico de las vasculitis por hipersensibilidad también fue bueno<sup>(28)</sup>.

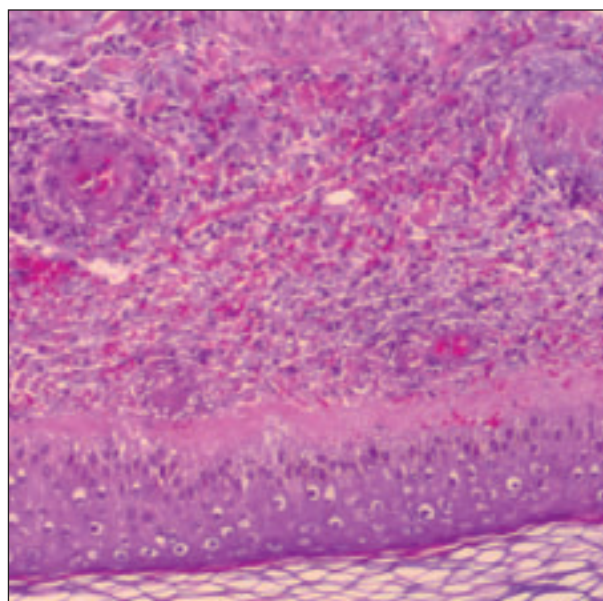


Figura 4. **x100**

Finalmente, en otro estudio de un grupo heterogéneo de 160 pacientes con vasculitis leucocitoclástica en los que se analizan datos histopatológicos y clínicos se observó que la fiebre, las parestesias y la lesión cutánea no dolorosa son factores de riesgo de asociación a vasculitis sistémica<sup>(29)</sup>. La detección de crioglobulinas con artralgias y con aumento del factor reumatoide son los factores de riesgo más relevantes para predecir la vasculitis cutánea crónica.

### TRATAMIENTO

---

#### Medidas generales

La mayoría de pacientes con vasculitis por hipersensibilidad suelen tener un episodio único que se resuelve espontáneamente en varias semanas y sólo un 20% tendrán recurrencias. En ausencia de enfermedad sistémica, el tratamiento de la enfermedad es sintomático. Identificar y tratar la causa de la vasculitis en las formas secundarias (fármacos, alérgenos alimentarios, infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno) es el modo más efectivo de tratamiento. Evitar la bipedestación prolongada, la exposición al frío, la ropa ajustada y descansar con las piernas elevadas también son medidas básicas a recomendar en todos los casos.

#### Manifestaciones cutáneas

Las formas leves suelen responder a un tratamiento conservador que incluya reposo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos y corticoides tópicos. Las formas moderadas requieren tratamiento corticoideo en dosis medias (prednisona 0,5 mg/kg/día). También puede añadirse colchicina (0,5 mg/12 horas) o hidroxicloroquina. Las formas graves pueden llegar a requerir dosis altas de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día), dapsona (100 mg/día), azatioprina, metotrexato, ciclosporina A e incluso ciclofosfamida. El uso de estos inmunosupresores es empírico, puesto que no existen ensayos clínicos adecuadamente diseñados que avalen su eficacia.

Si la enfermedad cutánea es recurrente se pueden utilizar colchicina o dapsona. También se ha mostrado eficaz en estos casos la combinación de dapsona y pentoxifilina<sup>(30)</sup>.

Un estudio prospectivo, randomizado y controlado de tratamiento con colchicina en VL concluyó que la colchicina no tenía efecto terapéutico. Sin embargo el hallazgo de que tres pacientes respondedores recidivaron al retirar la colchicina sugiere que ésta puede ser efectiva en algunos sujetos aislados<sup>(31)</sup>. Además, los resultados de este estudio han sido cuestionados debido a que se incluyeron pacientes con cierto sesgo (con vasculitis-urticaria, vasculitis por hepatitis C y casos de VL resistentes a fármacos como la dapsona).

Hay pocos estudios de eficacia de la dapsona y la mayoría son casos clínicos y series cortas<sup>(32)</sup>.

Una reciente publicación demostró la eficacia de rituximab en dos casos de vasculitis cutánea crónica de pequeño vaso, de etiología desconocida, y refractarios a otros tratamientos<sup>(33)</sup>.

La terapia biológica con fármacos anti-TNF $\alpha$

también puede tener un lugar en el tratamiento de estas vasculitis, pero todavía no se dispone de datos suficientes<sup>(34)</sup>.

#### Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales graves deben ser tratadas con ayuno absoluto, inhibidores de la bomba de protones, antieméticos, analgésicos, corticoides intravenosos y, en ocasiones, con pulsos de corticoides, inmunosupresores y cirugía.

#### Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones viscerales graves (renales, pulmonares, cardíacas, hepáticas, del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico) deben ser tratadas del mismo modo que en las vasculitis sistémicas.

### CONCLUSIONES

---

**1)** Ante una vasculitis cutánea las decisiones clínicas no se deben retrasar hasta obtener el resultado de la biopsia.

**2)** Tras la realización de la historia clínica, exploración física y de laboratorio se pueden identificar posibles factores etiológicos como fármacos, infecciones, enfermedades del tejido conectivo, vasculitis sistémicas o neoplasias. Con ello, ya se puede iniciar un tratamiento adaptado a las necesidades del paciente.

**3)** En general, la VL es una enfermedad benigna y autolimitada, pero ocasionalmente las lesiones cutáneas pueden ser recidivantes o crónicas, siendo resistentes al tratamiento corticoideo.

**4)** De forma excepcional pueden aparecer manifestaciones sistémicas graves que requieren un tratamiento más agresivo con corticoides e inmunosupresores.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and hypersensitivity. *Am J Pathol* 1948,24:889.
2. Calabrese L, Michael B, Bloch D et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990, 33:1108.
3. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA et al. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders.

- J Rheumatol 1992,19:721.
4. Jenette J, Falk R, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitis: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37:187.
  5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006,65:936.
  6. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clinics in Dermatology* 2006,24:414.
  7. Ekenstam Eaf, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984,120:484.
  8. Carlson JA, Chen K. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006,28:486
  9. Wolkenstein P, Revuz J. Drug induced severe skin reactions: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995;13:56.
  10. García-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Lazaro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in north-western Spain. *J Rheumatol* 1999, 26:1942
  11. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002,36:130.
  12. Lee HH, Song IH, Friedrich M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007,56:486.
  13. Lee J, Loh T, Seow S, et al. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2007,56:994.
  14. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004,24:183.
  15. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007,369:976.
  16. Calviño M, Llorca J, García-Porrúa C et al. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain. A 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2001,80:279.
  17. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005,27:504.
  18. Uppal SS, Hussain MAS, Al-Raqum HA et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006,24(suppl41):S26.
  19. García-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002,32:149.
  20. Huber AM, King J, McLaine P et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. *MBC Med* 2004,2:7.
  21. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houkala M et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006,149:241.
  22. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. - *Pediatr Nephrol* 1998,12:238.
  23. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998,49:9
  24. Woody CM, Lane JE, Davis LS. Erythema elevatum diutinum in the setting of connective tissue disease and chronic bacterial infection. *J Clin Rheumatol* 2005,11:98.
  25. Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, Zelger B. Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:125-33.
  26. Bahrami S, Mallone JC, Webb KG. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2006,142:155.
  27. Martínez-Taboada VM, Blanco R, García-Fuentes M, Rodríguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997,102:186.
  28. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiological aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999,78:292.
  29. Sais G, Vidaller A, Jucglà et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1998,134 :309.
  30. Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Synergistic effects of pentoxifylline and dapsone in leukocytoclastic vasculitis. *Lancet* 1994,343:491.
  31. Sais G, Vidaller A, Jucglà A. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995,131:1399.
  32. Fredenberg M, Malkinson F. Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987,16:772.
  33. Chung L, Funke A, Chakravarty E. Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol* 2006,142:1407.
  34. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007,25:S66.