

Patologías que imitan vasculitis sistémicas primarias: pseudovasculitis

A. Rueda Cid; C. Campos Fernández; E. Beltrán Catalá; M.D. Pastor Cubillo; M.I. González-Cruz Cervellera; J. Calvo Catalá.

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

CONCEPTO

Las pseudovasculitis representan un grupo heterogéneo y relativamente frecuente de trastornos que son capaces de aparentar vasculitis primarias autoinmunes. También se conocen como síndromes vasculitis-like (similares), vasculitis look-alikes (parecidos) o vasculitis mimics (imitadoras). Ante la sospecha de vasculitis primaria sistémica (VSP) es importante considerar y realizar un diagnóstico diferencial con gran variedad de procesos de diversa causa. Estas patologías pueden compartir con las VSP características clínicas, analíticas, radiológicas e histopatológicas. El conocimiento de los procesos que pueden imitar a una VSP es esencial ya que un diagnóstico erróneo o tardío puede ser fatal en algunos casos, además de evitar el inicio de terapias innecesarias y potencialmente nocivas como los agentes inmunosupresores y los tratamientos corticoesteroides, que también pueden retrasar en otros casos el diagnóstico correcto. Por lo tanto es imprescindible realizar una exhaustiva anamnesis y exploración clínica, unas pruebas complementarias adecuadas y considerar el gran número de patologías que pueden tener características similares y llegar a confundirnos⁽¹⁾.

La lista de trastornos capaces de fingir una VSP es extensa y la patogenia de estas entidades es muy variada y difícil de clasificar, no obstante, todas comparten la afectación del vaso sanguíneo que provoca las diferentes manifestaciones clínicas. Mientras que las VPS se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos, en estos procesos el daño del vaso sanguíneo no va asociado forzosamente a una inflamación. Hay diversos cuadros que obstruyen el vaso sin producir inflamación en sus paredes, como puede ocurrir cuando se produce una hemorragia o una oclusión. La *pseudovasculitis hemorrágica* se debe a la disfunción de la pared del vaso afectado que puede estar relacionado con diversos factores o a trastornos de la coagulación. Por otra parte la oclusión del vaso sanguíneo

Tabla 1: **Causas de afectación del vaso sanguíneo**

Hemorragia (disfunción vascular y trastornos de la coagulación):

- Depósito de sustancias en la pared vascular (amiloide, calcio)
- Deficiencias nutricionales (escorbuto)
- Púrpura inflamatoria no vasculítica (dermatitis purpúrica pigmentada)
- Picadura de artrópodos, virus o fármacos
- Trombocitopenia

Embolismo (mixoma auricular, émbolos de colesterol, endocarditis infecciosa)

Trombosis (síndrome antifosfolípídico, púrpura trombótica trombocitopénica, fármacos como la warfarina)

Vasoespasmos (fármacos como los derivados de la ergotamina, cocaína, otras drogas simpaticomiméticas)

Trauma vascular (displasia fibromuscular, "síndrome del martillo hipotenar")

Enfermedad de la pared del vaso (calcifilaxis, angiopatía amiloide, arteriopatía por radiación)

puede ser por émbolos, trombos, patología no inflamatoria de la pared del vaso, fármacos, infecciones (Tabla 1). Entre estos trastornos existe un grupo importante que tiene como órgano diana fundamental la piel, las pseudovasculitis cutáneas. Las lesiones que se producen son variadas (*livedo reticularis*, petequias, púrpura, equimosis, úlceras digitales, necrosis, gangrena, nódulos o úlceras), con frecuencia recurrentes y obligan a la minuciosa búsqueda de factores condicionantes de su presencia. En todos estos casos la biopsia de la piel debe valorarse ya que es un elemento de apoyo diagnóstico importante^(2,3,4) (Figuras 1, 2 y 3).



Figura 1. **Livedo reticularis**



Figura 2. **Púrpura en extremidades inferiores**



Figura 3. **Púrpura en nalgas**

DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS TRASTORNOS QUE PUEDEN IMITAR A UNA VASCULITIS PRIMARIA SISTÉMICA

Embolias por ateroma o colesterol

Es la entidad más susceptible de ser confundida con VSP. Se produce por la oclusión de pequeñas arterias por cristales de colesterol originados en la mayoría de los casos en placas ateromatosas de la aorta o en las arterias de las extremidades inferiores, produciendo una reacción inflamatoria en el sitio de la oclusión. Normalmente se asocian a la manipulación arterial (cateterismos, cirugía vascular), pero también se ha relacionado con el uso de anticoagulantes o fibrinolíticos⁽⁴⁾.

Hay un predominio en varones de edad avanzada. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar una isquemia periférica o una afectación multisistémica (riñón, gastrointestinal, ocular y neurológica). Habitualmente las manifestaciones cutáneas son las primeras (cianosis, gangrena, *livedo reticularis*, púrpura)⁽⁵⁾. En la mayoría de los casos solo se observan en los pies, aunque también se han descrito casos en el tronco y extremidades superiores. En la analítica destaca leucocitosis, eosinofilia, hipocomplementemia, aumento de reactantes de fase aguda y ANCA negativos.

El diagnóstico se hace en base a la sintomatología que presenta el paciente y se confirma con la biopsia del órgano afectado (fundamentalmente piel y riñón). Las biopsias cutáneas son diagnósticas en un 90% de los casos. Debido a las técnicas de preparación histológica, no se observan los cristales pero si la imagen que éste ha dejado, son fisuras en forma de aguja en las arteriolas. Los cristales son en forma de aguja, biconvexos y están situados en varios sentidos. El pronóstico es bueno si solo se produce isquemia periférica, aunque a veces se requiere amputación de uno o varios

Otra forma de clasificarlas puede ser por su frecuencia, aunque esta cambia según las series de casos revisadas y de la especialidad del médico que la publique (Tabla 2).

También es orientativa la clasificación por el tamaño del vaso sanguíneo al que perjudican (Tabla 3), por la sintomatología que producen o por la VPS a la que se asemejan (Tabla 4).

Las patologías que imitan VSP presentan síntomas y hallazgos que se asemejan mucho a las VPS, aunque hay una serie de características que cuando se presentan nos deben hacer pensar en ellas, como son: isquemia periférica o de partes acras con pulsos periféricos conservados ("síndrome de los dedos azules" Tabla 5), *livedo reticularis*, soplo cardíaco, ausencia de reactantes de fase aguda, lesiones vasculares aisladas en estudios angiográficos, biopsias no concluyentes, arteriosclerosis significativa, además de otros detalles de la historia clínica como: hábitos alimentarios anómalos⁽³⁾, riesgo de algunas enfermedades infecciosas, presencia de enfermedades hereditarias, profesión del paciente, consumo de drogas y uso de algunos fármacos.

Tabla 2. **Frecuencia de los síndromes pseudovasculíticos**^(2,3)

Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
<ul style="list-style-type: none"> • Ateromatosis • Émbolos de colesterol • Infecciones (endocarditis infecciosa) • Enfermedad de Buerger • Síndrome antifosfolipídico • Síndrome de Sweet 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia fibromuscular • Perniosis • Amiloidosis • Síndrome del martillo hipotenar • Púrpura trombocitopénica trombótica • Tromboangieitis obliterante 	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotismo • Mixoma auricular • Enfermedad de Ehlers-Danlos • Neurofibromatosis • Pseudoxantoma elasticum • Escorbuto • Enfermedad de Kölmeier-Degos

Tabla 3. **Clasificación según el tamaño del vaso afectado**

Afectación de vaso de gran tamaño	Afectación de vaso de tamaño mediano	Afectación de vasos de tamaño pequeño
<ul style="list-style-type: none"> • Causas infecciosas agudas (aneurisma micótico con embolización, endocarditis) o crónicas (sífilis, TBC, VIH, lepra) • Aterosclerosis • Causas congénitas (coartación congénita aortica) • Trastornos hereditarios (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Loey-Dietz, y pseudoxantoma elástico) • Displasia fibromuscular • Vasculopatía inducida por radiación 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociadas a Infecciones virales (VHB, VHC, VIH, virus del herpes simple) • Otros procesos infecciosos (endocarditis infecciosa, aneurisma micótico) • Aterosclerosis • Neoplasias (linfoma, leucemia) • Displasia fibromuscular • Arteriólisis medial y segmentaria (SAM) • Trastornos hereditarios (síndrome de Ehlers-Danlos, Neurofibromatosis, síndrome de Grange) • Estados de hipercoagulación (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolipídico) 	<ul style="list-style-type: none"> • Abuso de cocaína (lesiones de la línea media nasal) • Enfermedades linfoproliferativas • Infecciones

Tabla 4: **Clasificación según a la VPS a la que se asemejan o imitan**

Vasculitis primaria sistémica	Imitadoras de vasculitis
Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática	Amiloidosis, infecciones (VIH, herpes virus, CMV, candida albicans, rickettsia richettsii, fiebre Q), linfomas, aterosclerosis
Poliarteritis nodosa (PAN)	Síndrome antifosfolipídico, mixoma cardiaco, émbolos de colesterol, ergotismo, displasia fibromuscular, SAM, trastornos hereditarios, endocarditis infecciosa, síndrome de Sneddon
Vasculitis leucitocástica	Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sweet
Granulomatosis de Wegener	Abuso de cocaína

Tabla 5: ***Pseudovasculitis que pueden cursar con el “síndrome de dedo azul”***

- Embolias por ateroma o colesterol
- Endocarditis infecciosa
- Síndrome vascular acral paraneoplásico
- Acrocianosis
- Perniosis
- Ergotismo
- Calcifilaxis
- Síndrome del martillo hipoténar
- Síndrome antifosfolípido
- Síndrome de Sneddon
- Mixoma auricular
- Tromboangeitis obliterante (enfermedad de Buerger)

dedos (35-40%), sin embargo si hay afectación multisistémica el pronóstico es malo. El tratamiento es sintomático y se basa en detener la progresión de la enfermedad con medidas de soporte agresivo y la eliminación de la causa de la embolización por vía quirúrgica si es posible.

Mixoma cardíaco

es el tumor cardíaco primario más frecuente, en la mayoría de los casos afecta a la aurícula izquierda (75%), se produce en adultos de la 3ª a la 6ª década de la vida y es más frecuente en mujeres. Puede ser silente o producir la tríada clásica que consiste en problemas cardíacos obstructivos (disnea, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca derecha y síncope), síndrome constitucional (fiebre, artromialgias, malestar general, pérdida de peso) y embolias. Los fenómenos embólicos ocurren en el 30-40% de los casos afectando al sistema nervioso central, a las arterias retinianas o al nivel periférico. En el diagnóstico pueden ser claves las manifestaciones extracardíacas como las cutáneas que incluyen cianosis digital, máculas eritematosas, pápulas, *livedo reticularis* y telangiectasias.

El diagnóstico se establece por ecografía y el tratamiento es quirúrgico. Presenta una tasa de mortalidad menor del 3% y las recurrencias alcanzan el 5%, sobre todo en los pacientes afectados por el *complejo de Carney* (mixomas, endocrinopatías y alteraciones cutáneas)^(4,5,6). Las manifestaciones clínicas que producen los procesos embólicos y el síndrome constitucional pueden inducir un error diagnóstico al confundir éstas con signos de enfermedad del tejido conectivo, endocarditis infecciosa, fiebre reumática o poliarteritis nodosa^(2, 7, 8).

Endocarditis Infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana del endocardio (principalmente de las válvulas), en la mayoría de los casos de origen bacteriano. La incidencia es difícil de estimar debido a que la definición de cada caso clínico ha cambiado de una década a otra; en los países desarrollados varía entre 1,5 y 6,2 casos anuales por 100.000 habitantes⁽⁹⁾. Hay un predominio del varón sobre la mujer que varía según las series. Con el paso de los años se ha convertido en una enfermedad de personas mayores. Una gran variedad de microorganismos puede producirla; pero el *Staphylococcus* y el *Streptococcus* representan la mayoría de los casos.

Las manifestaciones clínicas extracardíacas se producen por fenómenos embólicos o son mediadas por inmunocomplejos secundarios a la respuesta inmune prolongada, provocando en tal caso una verdadera vasculitis. La endocarditis bacteriana puede sugerir una vasculitis sistémica por la presencia de fiebre y síntomas constitucionales que se hallan presentes en prácticamente la totalidad de los enfermos y por la aparición de fenómenos isquémicos debido a la liberación de émbolos. Los eventos embólicos provocan múltiples lesiones en órganos internos: cuando es del lado izquierdo afectan principalmente al cerebro, al bazo y al riñón; cuando está implicado el lado derecho habitualmente produce embolia pulmonar séptica y síntomas típicos de neumonía o pleuritis. La reacción inmune sistémica que además se produce es la responsable de glomerulonefritis (15%) y artritis aséptica. También es frecuente la presencia de artralgiyas y mialgias, que son comunes en pacientes con vasculitis sistémica primaria, o una lumbalgia intensa o un síndrome parecido a una polimialgia reumática⁽¹⁰⁾.

Es importante la afectación de la piel. Las petequias son la manifestación cutánea más común aunque no son específicas, pueden presentarse en la piel, (generalmente en las extremidades), en las mucosas (la mucosa bucal o la del paladar) y en la conjuntiva palpebral. Además pueden haber hemorragias en astilla (en el lecho subungueal proximal); también *lesiones de Janeway* (lesiones eritematosas no dolorosas en palmas y plantas, consecuencia de eventos embólicos), *nódulos de Osler* (nódulos violáceos dolorosos en pulpejos de dedos de pies y manos) y *manchas de Roth* (hemorragias de la retina con centro pálido) que son más específicas⁽¹¹⁾. La tríada de esplenomegalia, soplo cardíaco e insuficiencia cardíaca es característica de endocarditis.

El diagnóstico se basa principalmente en una apropiada anamnesis y examen físico junto con las pruebas complementarias (hemocultivos y ecocar-

diografía⁽¹²⁾). Ante la sospecha de una vasculitis sistémica primaria, es recomendable descartar una endocarditis bacteriana.

Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno de hipercoagulabilidad que se caracteriza principalmente por trombosis de repetición, tanto venosas como arteriales, y comorbilidad obstétrica, fundamentalmente abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad, asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)⁽¹³⁾. Los AAF conocidos son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I (B2GPI).

Los fenómenos trombóticos más frecuentes son las trombosis en las venas profundas de las extremidades inferiores, que a menudo se complica con tromboembolias pulmonares, seguido de las trombosis en las arterias cerebrales, aunque cualquier territorio puede afectarse. La *livedo reticularis* es la manifestación cutánea más frecuente (la que tiene una asociación más clara con el SAF), además se presentan úlceras cutáneas (localizadas preferentemente en piernas), hemorragias en astilla, lesiones purpúricas recurrentes, nódulos, eritema palmo-plantar y lesiones de isquemia digital que pueden evolucionar a gangrena⁽¹⁴⁾. Ocasionalmente en algunos pacientes se muestra como un cuadro agudo de múltiples trombosis (afectación renal, pulmonar, cardíaca y neurológica) de curso muy grave que se denomina *síndrome antifosfolipídico catastrófico*.

El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones trombóticas y de AAF. Puede ser primario o asociado a otra enfermedad autoinmune subyacente, principalmente al lupus eritematoso sistémico, en el cual aparece en hasta un 20-30% de ocasiones. El tratamiento se basa en la anticoagulación en los pacientes que han tenido un episodio trombótico. Este síndrome imita a las VSP porque puede presentarse de forma multisistémica o con una serie de manifestaciones cutáneas sugerentes de VSP. Por otra parte las oclusiones arteriales en un paciente con manifestaciones sistémicas o que tenga una enfermedad autoinmune puede sugerir la presencia de una vasculitis, sin embargo los fenómenos trombóticos son más frecuente en las venas que en las arterias en el SAF, por lo que esto representa un dato clínico importante para llegar al diagnóstico correcto. Los AAF también están presentes en pacientes con auténticas vasculitis, aunque en menor frecuencia, y además pueden agravar los fenómenos oclusivos propios de éstas⁽¹²⁾.

Síndrome de Sneddon

Afecta a mujeres de mediana edad. De etiología desconocida. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una *livedo reticularis* intensa (que suelen anteceder en años a la isquemia cerebral) y accidentes vasculares cerebrales isquémicos^(3,4). También pueden presentarse crisis comiciales, trombocitopenia e insuficiencia mitral. Las lesiones vasculares son de tipo isquémico y aunque se localizan en todos los territorios vasculares generalmente lo hacen en la arteria cerebral media. Habitualmente se diagnostica cuando aparece la clínica neurológica.

Se detectan anticuerpos antifosfolipídicos, cuya presencia varía según las series de casos desde 0 a 85%, por lo que está en discusión el papel que juegan en esta patología así como si este síndrome forma parte del SAF. Es importante realizar biopsia cutánea, ya que los datos histopatológicos encontrados en los pequeños vasos del sistema nervioso central y en la piel son superponibles. El tratamiento es sintomático.

Amiloidosis

La amiloidosis es una tesaurismosis proteica que se caracteriza por el depósito de una proteína anómala. La amiloidosis sistémica primaria (AL) puede simular una VSP y acompañarse de síntomas de pseudopoli-mialgia reumática o pseudoarteritis de células gigantes⁽¹⁵⁾. La AL puede presentar afectación del estado general con astenia, pérdida de peso, mialgias, cefalea e incluso claudicación mandibular^(16,17). Hay que tener presente que la claudicación mandibular no es patognomónica de la arteritis temporal de células gigantes y valorar una amiloidosis primaria cuando la arteritis de la temporal sea resistente al tratamiento corticoide. En algún caso esporádico, el diagnóstico de amiloidosis se ha obtenido mediante las tinciones adecuadas en la arteria temporal. Sin embargo, durante el curso de la AL aparecen manifestaciones más características que no suelen presentar los pacientes con vasculitis: proteinuria sin hematuria, edemas, hepatomegalia, esplenomegalia e insuficiencia cardíaca⁽¹²⁾.

Calcifilaxis

La calcifilaxis es un trastorno vascular poco frecuente y grave caracterizado por la progresiva calcificación de la media de las arteriolas, que conduce a la isquemia y a la necrosis de la piel y de los tejidos blandos. Es más común en pacientes con enfermedad renal crónica que están en hemodiálisis o después de un trasplante renal reciente, aunque también se han descrito casos en ausencia de afectación renal, relacionada con hiperparatiroidismo primario y enferme-

dad de Crohn entre otras. Se calcula que la prevalencia en pacientes en hemodiálisis es del 4,1%⁽¹⁸⁾.

Las lesiones cutáneas que aparecen son violáceas, dolorosas y con un patrón inicial de *livedo reticularis*. Por lo general se desarrollan en zonas con mayor adiposidad (incluye el abdomen, las nalgas y los muslos). Inicialmente aparecen placas purpúricas y posteriormente nódulos, que progresan a úlceras isquémicas, necrosándose y llevando a la gangrena y en muchos casos a la amputación. Hay dos formas de presentación clínica. La calcifilaxis acra o distal es la forma más frecuente, afecta a las piernas, a los pies y a los dedos. La tipo proximal, menos frecuente y de peor pronóstico, afecta al abdomen, las nalgas y los muslos.

La patogénesis aún es desconocida; aunque se han involucrado en la génesis de la lesión múltiples factores, el hiperparatiroidismo y la posterior alteración del metabolismo fosfocálcico son los más destacados. Múltiples estudios han identificado los principales factores clínicos y condiciones de comorbilidad que pueden ayudar a reconocer una situación de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis en pacientes tanto con enfermedad renal terminal como no. El sexo femenino, la obesidad (IMC>30), hiperparatiroidismo secundario, el incremento en los niveles de calcio en sangre, la elevación del producto calcio-fósforo, los niveles bajos de albúmina sérica, la administración de diferentes medicamentos (warfarina, metabolitos activos de la vitamina D, hierro intravenoso, corticoides sistémicos), los traumatismos, la deficiencia de proteína C y S, la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, la dislipemia y la presencia de enfermedades autoinmunes: polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido^(19,20). Todos estos factores tienen como consecuencia final una afectación vascular.

Las manifestaciones clínicas de la calcifilaxis son similares a los de un número importante de otros trastornos, lo que a veces confunde el diagnóstico. Éstos incluyen: la embolia de colesterol, la crioglobulinemia, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el mixoma cardíaco, la arteritis por radiación y las vasculitis.

El diagnóstico se sospecha por la anamnesis y el examen físico y se confirma con el estudio radiológico e histológico. En lo posible se debe evitar la biopsia de la lesión cutánea por el riesgo de ulceración y posterior infección. El pronóstico es malo con una mortalidad notable y casi siempre la causa final de la muerte es la séptica. Otras complicaciones son la necrosis peneana y la necrosis lingual.

Lo más importante es que en un paciente con insuficiencia renal crónica no desemboque en esta situación y para ello se deben controlar precozmente los posibles factores de riesgo, realizando el control del calcio y el fósforo y del hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento es de soporte: quelación adecuada del fósforo, uso de bifosfonatos⁽²¹⁾, control de la infección, paratiroidectomía y amputación de las extremidades en caso necesario.

Perniosis

La perniosis (sabañones) es una enfermedad vascular producida por el frío. Se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas en forma de pápulas, parches o placas eritematovioláceas, dolorosas y pruriginosas. Suelen aparecer después de la exposición al frío. Suele afectar a ambos sexos pero aparece preferentemente en mujeres. Las lesiones suelen ser bilaterales y se localizan en las partes acras, como los dedos de manos y pies, la nariz y el pabellón auricular. A veces pueden tener un curso crónico, con la aparición de ampollas y úlceras. Se asocia a otros fenómenos relacionados con el frío como la acrocianosis y el fenómeno de Raynaud.

El diagnóstico se realiza por la clínica y el antecedente de la exposición al frío es clave. El estudio de la perniosis puede llevarnos al diagnóstico de alguna enfermedad sistémica como el lupus eritematoso sistémico (perniosis lúpica). Las lesiones cutáneas severas deben diferenciarse de las vasculitis (por aspecto inflamatorio y por la aparición de úlceras necróticas) y de las embolias por cristales de colesterol. El tratamiento consiste en medidas de protección del frío y de la humedad. Se utilizan vasodilatadores y glucocorticoides tópicos.

Escorbuto

El escorbuto se produce por una carencia de vitamina C (ácido ascórbico), debido a un déficit de esta en la dieta ya que el ser humano no es capaz de sintetizarla⁽²²⁾. Actualmente es una enfermedad infrecuente en los países desarrollados. Los grupos de riesgo son ancianos, niños en el segundo semestre de la vida, alcohólicos, personas institucionalizadas, dietas macrobióticas, pacientes con malabsorción y con trastornos psiquiátricos y/o alimentarios. Debemos pensar en esta enfermedad básicamente en pacientes con alteraciones del hábito nutricional. Los síntomas se deben, sobre todo, a alteraciones de la formación del tejido conectivo maduro con la consecuente fragilidad capilar y aumento de la permeabilidad vascular.

Las manifestaciones clínicas iniciales son hemorragias cutáneas (petequias y equimosis perifolicula-

res localizada en miembros inferiores). Posteriormente aparece hiperqueratosis con folículos pilosos congestivos, gingivitis que suele ser hemorrágica, síndrome seco, hematomas musculares, hemartros dolorosos, artralgias y mialgias e incluso afectación pulmonar y renal⁽²³⁾.

El diagnóstico de presunción se realiza al observar el exantema característico. En la analítica están disminuidas las concentraciones de vitamina C en plasma y leucocitos. La biopsia de la piel puede ser de ayuda. La administración de la vitamina C (200-500 mg/día) da lugar a una mejoría de los síntomas en el transcurso de varios días. Las manifestaciones clínicas, fundamentalmente las cutáneas, obligan a incluirlo en el diagnóstico diferencial de las vasculitis o pseudovasculitis cutáneas⁽⁵⁾.

Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda)

El síndrome de Sweet forma parte de las dermatosis neutrofílicas, que es el grupo de procesos cutáneos asociados con mayor frecuencia a enfermedades de los órganos internos. Se caracteriza por lesiones cutáneas de aparición brusca en forma de placas, nódulos o pápulas eritematosas y dolorosas más o menos generalizadas, que principalmente afectan a cara, cuello y extremidades^(3,12). En un número significativo de casos pueden aparecer síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, artralgias con o sin mialgias. Las artralgias se describen en un 1/3 a 2/3 de los casos, según las series, suelen ser asimétricas, episódicas y oligoarticulares, suelen afectar a grandes articulaciones y generalmente aparecen de forma conjunta a las lesiones cutáneas. Hay casos más raros de artritis, miositis y osteítis secundarias al infiltrado neutrófilo que afecta también a estos órganos.

En la analítica básica existe elevación de los reactantes de fase aguda y una leucocitosis con marcada neutrofilia, además pueden estar presentes los p-ANCA y en la biopsia cutánea hay un denso infiltrado dérmico de neutrófilos maduros que adoptan una distribución perivascular sin vasculitis.

El tratamiento se basa en los glucocorticoides, aunque también se han utilizado colchicina, indometacina e yoduro potásico. La forma de presentación, la fiebre y la leucocitosis pueden hacer pensar en una vasculitis o en una celulitis.

El síndrome de Sweet puede ser idiopático o asociarse a tumores hematológicos o sólidos, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, vasculitis sistémicas), enfermedad intestinal inflamatoria (Crohn y colitis ulcerosa), enferme-

dades infecciosas, fármacos, entre otras y que obliga a un estudio detallado para descartar otros procesos^(24,25).

Enfermedad de Köhlmeier-Degos o papulosis atrófica maligna

Es una vasculopatía poco frecuente. Se caracteriza por el estrechamiento y oclusión de la luz debido a la proliferación de la íntima y trombosis, lo que conduce a la isquemia y al infarto en los órganos y sistemas involucrados. Se manifiesta principalmente en la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso⁽²⁶⁾. Se caracteriza por la presencia de un conjunto de pápulas blanquecinas circulares, bien delimitadas, de borde eritematoso y centro atrófico que aparecen en el tronco y parte superior de los brazos.

Histológicamente se ha observado atrofia epidérmica, hiperqueratosis, proliferación íntima y trombosis en los vasos dérmicos. Es de etiología desconocida. En algunos casos se ha objetivado la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos. Su rareza y su rápida progresión mortal, hace que la enfermedad sea un reto para el diagnóstico y el tratamiento. El pronóstico es malo, excepto en las formas puramente cutáneas de la enfermedad.

Displasia fibromuscular

Es una enfermedad infrecuente que aparece en mujeres jóvenes principalmente. Consiste en una vasculopatía sin aterosclerosis ni inflamación, presente en los vasos de mediano y pequeño calibre, especialmente en la capa media de las arterias (80% de los casos)⁽²⁾. Se caracteriza por alteraciones histológicas heterogéneas en la pared vascular, de manera segmentaria y multifocal, que en última instancia conducen a un estrechamiento arterial. La prevalencia verdadera es desconocida, en parte por el hecho de que está infradiagnosticada en muchos pacientes. Su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido la implicación de factores genéticos y hormonales.

Suele afectar a los riñones y a las arterias cervicocraneales (principalmente la carótida) aunque puede verse dañado todo el lecho arterial. Con frecuencia también se ven dañados otros vasos como la iliaca, la subclavia y los viscerales. Harrison y McCormark en 1971, establecieron una clasificación de los posibles cambios histológicos que se habían observado en esta enfermedad, basándose en la capa de la pared arterial afectada: la íntima (<10%), media (75-80%) y adventicia (10-15%). A su vez estos se correlacionan con imágenes angiográficas⁽²⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas dependen del territorio arterial implicado. Así, cuando afecta a las arterias renales la presentación más común es la hiper-

tensión arterial. Cuando afecta a las arterias carótidas o vertebrales, se manifiesta como un accidente isquémico transitorio o disección arterial. De esta forma en esta patología la arteriopatía puede producir estenosis con disminución de la perfusión, embolias, trombosis, disección y aneurismas.

En series recientes hay un número creciente de pacientes que son asintomáticos y sólo se descubre por casualidad cuando la imagen radiológica se realiza por alguna otra razón o por la detección de un soplo arterial asintomático, que en una mujer joven puede ser el signo de alarma. Por tanto, los síntomas pueden ser banales, tales como cefaleas y vértigos, hasta graves o potencialmente mortales como accidentes vasculares transitorios, infartos, hemorragia cerebrales. También puede presentarse en forma de abdomen agudo cuando hay afectación de las arterias viscerales abdominales, por isquemia intestinal o rotura de un aneurisma.

Las pruebas de diagnóstico no invasivas incluyen la ecografía, angiografía por resonancia magnética y angiografía por tomografía computarizada. La prueba diagnóstica de elección es la angiografía por catéter pero este procedimiento invasivo se suele reservar para pacientes en los que está indicada la revascularización durante el mismo procedimiento. Cuando afecta a la capa media de las arterias el patrón angiográfico característico es la imagen en "cuentas de rosario" o "pila de monedas" (la zona afectada tiene mayor diámetro que la zona íntegra). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con las vasculitis ya que puede presentarse como una enfermedad multisistémica que imita a una vasculitis necrotizante según el segmento arterial involucrado, el grado de estenosis, y el tipo de afectación. También puede confundirse la imagen de la arteriografía con la de algunas vasculitis, especialmente con la enfermedad de Takayasu debido a su distribución.

Por la ausencia de inflamación no suele haber las alteraciones analíticas típicas de las vasculitis, aunque en la fase aguda del ictus pueden aparecer reactivos de fase aguda alterados. También hay que tener presente que cuando se producen microaneurismas en territorios viscerales se puede sugerir una poliarteritis nodosa^(12,28). Además cuando la displasia fibromuscular se presenta en forma de abdomen agudo por la ruptura de un aneurisma también puede sugerir un proceso vasculítico⁽²⁹⁾. Por tanto hay que ser prudentes a la hora de realizar un diagnóstico de vasculitis, valorar todas las posibilidades y no confiar únicamente en la imagen radiológica, ya que el tratamiento corticoideo puede ser nocivo para la pared del vaso⁽³⁰⁾.

La displasia fibromuscular debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de una persona joven con un soplo cervical, un sonido "silbante" en el oído, un ataque isquémico transitorio, un accidente cerebrovascular, una disección de una arteria o en personas de edad ≤ 35 años hipertensión arterial. El diagnóstico diferencial incluye además estenosis aterosclerótica y estenosis vascular asociada a síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV), síndrome de Williams, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Alport, necrosis quística de la media y la coartación de la aorta.

El tratamiento de elección es la angioplastia percutánea con balón y el control de la tensión arterial. Los pacientes con aneurismas deben ser tratados con una reparación cubierta quirúrgica tipo stent o abierta. Para los individuos asintomáticos el tratamiento consiste en tratamiento antiagregante⁽³¹⁻³⁴⁾.

Ergotismo

En la antigüedad el ergotismo (denominado también como *fuego de San Antonio*, *mal del pan maldito*, entre otros) se debía a la contaminación del centeno y otras gramíneas por un hongo parásito (Conerzuelo de centeno: *Claviceps purpurea*), infrecuente en la actualidad. Ahora el ergotismo se produce por el uso de derivados de la ergotamina, fármacos que se utilizan en el tratamiento de la migraña y de las hemorragias postparto, que son potentes vasoconstrictores (vasoespasmos en el músculo liso vascular), pueden causar isquemia periférica iatrogénica tanto en extremidades inferiores como superiores (aunque puede actuar a cualquier nivel arterial) y no se diferencia de las arteriopatías oclusivas. Hay fármacos que pueden potenciar el grado de vasoespasmo que produce los ergóticos por diferentes mecanismos como los macrólidos, el propranolol, el sumatriptán, la ampicilina, la nicotina y los anticonceptivos orales.

Las manifestaciones vasculares son las predominantes. La afectación de miembros inferiores es la más frecuente, con palidez, frialdad, pulsos disminuidos o ausentes y clínica de claudicación intermitente, que pueden agravarse hasta producir dolor de reposo y gangrena de partes acras. La arteriografía pone de manifiesto una oclusión de los vasos, cuyas paredes aparecen muy finas. El diagnóstico se realiza por la anamnesis y por la reversibilidad de las lesiones al suspender el tratamiento. Se produce una rápida desaparición del fármaco en sangre aunque se mantienen los efectos en el árbol arterial, esto indica que tanto la separación del fármaco de su receptor como la presencia de metabólicos activos prolongan la vasoconstricción.

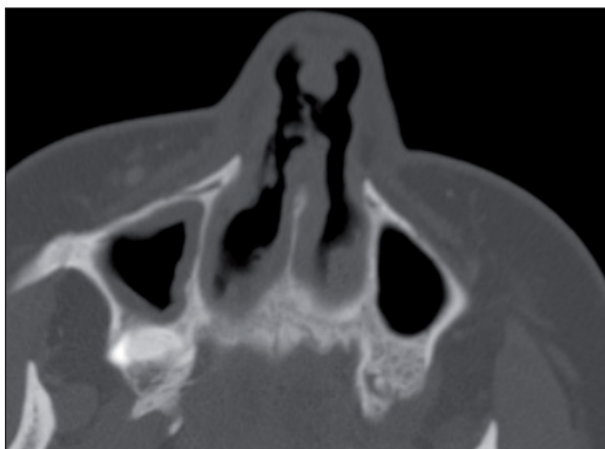


Figura 4. **Tomografía computarizada craneofacial, corte axial: perforación septal en paciente consumidor de cocaína**

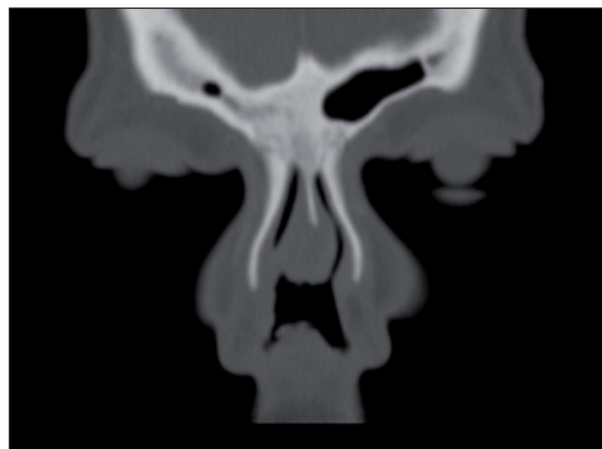


Figura 5. **Tomografía computarizada craneofacial, corte transversal: perforación septal en paciente consumidor de cocaína**

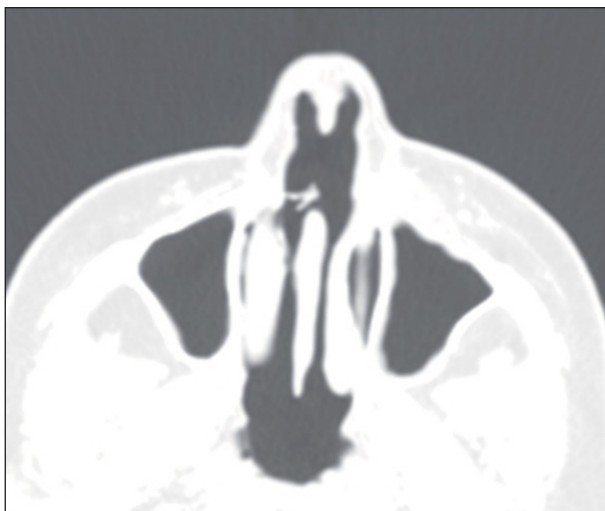


Figura 6. **Tomografía computarizada craneofacial, corte axial: perforación septal en paciente consumidor de cocaína**

El tratamiento será principalmente la retirada del agente causal y la vasodilatación sin que exista una pauta consensuada a seguir. Se han utilizado prostaglandinas intravenosas en casos graves. El tratamiento quirúrgico quedara reservado para ergotismo crónico muy evolucionado como complemento si hay una gran zona de necrosis. Otros fármacos que pueden producir ergotismo o acrocianosis son ritonavir, indinavir, anfotericina B deoxicalato, eritromicina, gemcitabina, imipramida, mesilato de pergolina y el interferón alfa-2A^(4,35).

Consumo de cocaína

La cocaína (benzoilmetilecgonina) es un alcaloide que se extrae de la hoja de la coca (*Erythroxylum coca*), una planta originaria de la región de los Andes

(Colombia, Perú, Bolivia). Es la segunda droga ilegal más consumida en Europa y la más frecuentemente mencionada en los servicios de urgencias. Se puede consumir en forma de polvo (clorhidrato de cocaína) esnifada o inyectada, que es la manera más habitual, en forma de pasta que se consume inhalada y como base (base libre o el *crack*) que se fuma. La cocaína es tóxica por su elevado potencial vasoconstrictor, a lo que se suman los efectos dañinos de los diferentes adulterantes, diluyentes e impurezas orgánicas con los que se mezcla, que representan un 60%, y que dificultan en un número determinado de casos el conocimiento de la sustancia causante de la patología que se produce.

El consumo de cocaína se asocia a una gran variedad de manifestaciones patológicas^(36,37,38). Por su gravedad o su frecuencia cabe destacar las complicaciones en el tracto naso-sinusal, los efectos cardiovasculares y las manifestaciones neurológicas. Además se han descrito casos de rhabdomiolisis, efectos renales, pulmonares y digestivos, entre otros. La destrucción de la línea media facial en pacientes que consumen cocaína esnifada es consecuencia de la vasoconstricción severa que se produce junto con el trauma local repetido por la inhalación y la irritación química por los adulterantes, que originan isquemia, necrosis y destrucción del tabique nasal e incluso del paladar óseo. Primero se produce isquemia de la mucosa, luego del cartílago y finalmente del hueso. Además estas lesiones constituyen un campo idóneo para la sobreinfección. Pueden aparecer rinitis crónicas o sinusitis (Figuras 4, 5, 6). Los efectos cardiovasculares son variados en cuanto a frecuencia y severidad, las complicaciones más importantes son la isquemia miocárdica y el infarto agudo de miocardio, también se han reporta-

do arritmias, hipertensión arterial, endocarditis, miocardiopatía dilatada y rotura aórtica. Los efectos neurológicos descritos son los accidentes cerebrovasculares incluyendo hemorragia subaracnoidea, hemorragias cerebrales, infartos cerebrales, accidentes isquémicos transitorios, convulsiones, vasculitis cerebral y múltiples manifestaciones psiquiátricas.

Ante un paciente con necrosis de la línea media facial debemos hacer un diagnóstico diferencial con los procesos que producen un cuadro similar como las enfermedades sistémicas, las neoplasias y las infecciones. En este caso es relevante el papel del otorrinolaringólogo, ya que probablemente sea el primero en atender al paciente, para identificar las características clínicas y morfológicas de las lesiones con la ayuda de la exploración endoscópica y de las pruebas complementarias, como la tomografía computarizada cráneo-facial y la biopsia del tejido nasal (análisis histológicos habituales y técnicas de inmunohistoquímica). La granulomatosis de Wegener (GW) es la primera entidad en la que debemos pensar para realizar el diagnóstico diferencial con la destrucción de la línea media facial por cocaína. La GW es una vasculitis granulomatosa de pequeño vaso con inicio más sistémico (afectación pulmonar y renal) y en lo que respecta a las lesiones en las vías respiratorias superiores la afectación suele limitarse al septo nasal y es menos llamativa, y es excepcional la destrucción ósea del cornete inferior o del paladar. Se acompaña de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) detectados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) con especificidad antigénica PR3 (60%). Los pacientes consumidores de cocaína pueden presentar ANCA positivos por IFI a títulos altos, aunque los antígenos que reconocen suelen ser diferentes como la elastasa de los neutrófilos humanos, aunque en algunas ocasiones también se detectan PR3. No se han detectado ANCA anti-elastasa en la GW. La biopsia en la GW presenta granulomas y microabscesos sin embargo en las lesiones por cocaína muestra fenómenos reparativos no específicos, sin granulomas, vasculitis ni infiltrados neoplásicos. Hay que recordar que pueden aparecer manifestaciones sistémicas y lesiones cutáneas características de vasculitis leucocitoclástica en ambas, que un pequeño porcentaje de pacientes con vasculitis son ANCA negativos, al igual que estos pueden ser positivos en los consumidores de cocaína, que la historia de abuso de drogas no descarta una vasculitis y que la biopsia nos puede proporcionar el diagnóstico aunque esta aporta datos histopatológicos no concluyentes en buena parte de los casos, todo esto hace

más difícil el diagnóstico diferencial y obliga a evaluar detalladamente cada caso⁽³⁹⁻⁴⁶⁾.

Síndrome del martillo hipotenar

El síndrome del martillo hipotenar (SMH) es una entidad poco frecuente y considerada como una enfermedad profesional. Se ha observado en trabajadores manuales (personas que utilizan la palma de la mano como martillo) y en algunos deportistas. Se produce por un traumatismo directo repetitivo en la eminencia hipotenar que produce una lesión en la porción terminal de la arteria cubital, dando lugar a aneurismas cubitales de los cuales se desprenden trombos que embolizan las arterias digitales.

La clínica suele ser de isquemia digital unilateral en el flujo sanguíneo de la arteria cubital, que va del tercer al quinto dedo, después aparece palidez e incluso necrosis. Además también puede manifestarse en forma de fenómeno de Raynaud. En esta ocasión los pulsos cubitales estarán abolidos y el test de Allen será positivo. Estudios recientes señalan que existe una displasia arterial predisponente en la mayoría de los pacientes. Ante la presencia de fenómeno de Raynaud e isquemia digital de miembros superiores el diagnóstico diferencial que hay que realizar es amplio. Además hay que diferenciar el SMH de la patología que sufren los trabajadores que usan máquinas vibratorias. La angiografía es la prueba de referencia. También son válidas la Angio-RM o angio-TAC que proporcionan información detallada de la morfología y extensión de la lesión de los vasos. Cuando el aneurisma es permeable, el tratamiento es quirúrgico, realizándose la exéresis del mismo. Cuando está trombosado, se recomienda tratamiento conservador (analgesia, antiagregantes y prostaglandinas intravenosas)^(3,4,47,48).

Neoplasias

Las neoplasias son grandes simuladoras y forman parte del diagnóstico diferencial de las vasculitis sistémicas primarias. En especial las hematológicas (leucemias y linfomas). La manifestación más frecuente es la vasculitis leucocitoclástica cutánea. Por otra parte los tumores sólidos pueden simular una vasculitis por su capacidad de producir malestar general, pérdida de peso y en ocasiones fiebre^(12,41,42).

Enfermedades hereditarias que afectan a medianos y grandes vasos

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, no relacionadas, que entre sus manifestaciones clínicas incluyen afectación de

vasos de mediano y gran tamaño y además pueden producir fenómenos isquémicos. Estas patologías deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de las vasculitis de grandes vasos. Entre ellos se encuentran el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Darlos tipo 4, el síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de Grage, neurofibromatosis y el pseudoxantoma elástico^(2,41,42,49).

Infecciones

En el diagnóstico diferencial de las vasculitis sistémicas primarias es importante excluir las infecciones ya que el tratamiento inmunosupresor las empeora. Hay infecciones (VHC, VHB, VIH, VHS) que se asocian a vasculitis y otras patologías infecciosas como la sífilis, tuberculosis e infecciones por hongos que pueden dar síntomas similares, con extensión multiorgánica e incluso serología positiva para ANCA^(41,42,44). Algunas infecciones inducen la aparición de PR3-ANCA como la endocarditis bacteriana subaguda, la infección por parvovirus B19 asociada a artritis, la infección crónica por VHC y la sobreinfección por *Staphylococcus aureus*⁽⁴³⁾.

Arteriopatía por irradiación

En pacientes con historia de irradiación en el cuello, cabeza o mediastino. La irradiación puede producir la estenosis, la oclusión, la rotura arterial y la formación de aneurismas, que suelen afectar a las válvulas cardíacas y arterias coronarias del epicardio. En la angiografía aparece una estenosis limitada a la zona de la irradiación^(3,42).

Patologías del sistema nervioso central que imitan vasculitis

Las patologías del sistema nervioso central (SNC) que pueden imitar una vasculitis del SNC son muy variadas y suponen un reto para el médico porque requieren un conocimiento extenso de todos los trastornos que pueden afectar al SNC. El diagnóstico diferencial con las vasculitis del sistema nervioso central es amplio y laborioso. Es precisa una evaluación y exploración clínica minuciosa, además de pruebas complementarias (análisis del líquido cefalorraquídeo, angiografía, biopsia cerebral). La angiografía y la biopsia pueden conducir a errores diagnósticos por lo que en el momento de realizar un juicio clínico hay que aprovechar los recursos disponibles y valorar todas las posibilidades diagnósticas^(40,41) (Tabla 6).

Tabla 6: **Patologías del sistema nervioso central que imitan vasculitis**

- Otras patologías inflamatorias sistémicas (sarcoidosis, síndrome de Susac's)
- Infecciones
- Neoplasias (linfoma del SNC, glioma, linfoma angiocéntrico)
- Trastornos que producen vasoespasmo (Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, drogas)
- Patología arterial (arteriosclerosis, displasia fibromuscular, disección)
- Estados de Hipercoagulación (SAF, purpura trombótica trombocitopenica)
- Otros Síndromes (síndrome de CADASIL, enfermedad mitocondrial, enfermedad de Fabry, síndrome de Sneddon)
- Leucoencefalopatías (leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de leucoencefalopatía posterior progresiva)
- Hemorragia cerebral (hipertensión, aneurismas, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Moya-Moya)
- Enfermedades embolizantes (trombos, colesterol, mixoma, endocarditis)

CONCLUSIONES

Hay una gran variedad de procesos que pueden presentarse con síntomas y hallazgos que se asemejan a las vasculitis sistémicas primarias, por lo que es necesario su conocimiento para no cometer errores diagnósticos que puedan comprometer la situación clínica del paciente. En definitiva, siempre que se sospeche una VPS solo debe ser diagnosticada después de considerar cuidadosamente toda la información pertinente y realizar un diagnóstico diferencial minucioso, para ello es necesario el conocimiento de todas las patologías y otras circunstancias que pueden confundirse con una VSP y llevarnos a un diagnóstico erróneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roland Staud, W. Bruce Yancey, Jr, Ralph C Williams Jr. "Vasculitis Look-Alike" Clinical Syndromes. *Journal of Clinical Rheumatology* 1996; (24):203-208.
2. Rafael Grau, MD. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatology Reports* 2002;4:83-89.

3. Olivé A. Síndromes pseudovasculíticos. *Med Clin (Barc)*2003; 120(7):272-277.
4. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, Castellví I. Síndrome del dedo azul. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12(1):2-9.
5. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* 2007;29:44-55.
6. Pinede L, Duhaault P, Loire R. Clinical presentation of left atrial myxoma: a series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:159-172.
7. Reynen K. Cardiac Myxomas. *N Engl J Med* 1995;333:1610-1617.
8. Bousset K, Moalla m, Blondeau P, et al: Embolization of cardiac myxoma masquerading as polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1991;18:283-285.
9. Karchmer AW. Endocarditis Bacteriana. En: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L.Longo, eds. *Harrison*. 2005. Principios de Medicina Interna. 16ª edición. Vol I. Pag.820-830.
10. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez Gay MA, Llorca Crespo F, Garcia-Porrua C, Correiduria J. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts: a 12 year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:9-19.
11. Alegría Barrero A., Azcárate P.M., Castaño Rodríguez S.. Endocarditis Bacteriana. *Medicine*. 2009;10(41):2775-2781.
12. Cid Xutgla M.C., Herrero Mateu C., Grau Junyent J.M. Síndromes pseudovasculíticos. En: Eliseo Pascual Gomez, Vicente Rodriguez Valverde, Jordi Carbonell Abelló, Juan J. Gómez-Reino Carnota. *Tratado de Reumatología*. ARAN ediciones, 1998 Vol I, pag 751-761.
13. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Ingelmo M. Diagnostico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. 4ª edición. Síndrome antifosfolipídico. *Caduceo Multimedia*, Barcelona, 2010 Pág. 45-59.
14. Fernández-Espartero MC. Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolipídico. *Medicine*. 2009;10(32):2128-2135.
15. Graña Gil J, Galdo Fernández, F. Enfermedad de Behçet. Otras vasculitis. Procesos que simulan vasculitis sistémicas. En: A. Alonso Ruiz, J.Mª Alvaro-García Álvaro, J.L Andreu Sánchez et al. *Manual S.E.R de las Enfermedades Reumáticas*. 3ª edición. 2000. Pag.377-387.
16. Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, et al. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1621-1626.
17. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis: clinical y laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58:665-683.
18. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calcifilaxis en pacientes en hemodiálisis: un estudio de prevalencia. *Cirugía* 1997; 122:1083.
19. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:569.
20. Polaina Rusillo M, Sánchez Martos MD, Biechy Baldan MM, Liebana Cañada A. Calcifilaxis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10(4): 124-127.
21. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:817-824.
22. Robert M. Russell. Deficiencias y excesos de vitaminas y oligoelementos. En: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L.Longo, et al editors. *Harrison*. 2005. 16ª edición. Pag: 452-460.
23. S. Herranz, M. Duran, R.Trallero y M. Monteagudo. Escorbuto: una causa inusual de púrpura, equimosis y artralgias. *Rev Clin Esp*. 2007; 207(9):477-481.
24. Del Pozo Losada J. Síndrome de Sweet. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2008;9:174-183.
25. Calvo Catalá J, Pérez Silvestre J, Campos Fernández C, Sánchez Carazo J, Rueda Cid A, González-Cruz MI, Pastor Cubillo MD. Síndrome de Sweet. Revisión de 27 casos. *Rev Soc.Val.Reumatología*, 2011; 4: 13-18.
26. Burton JL. Livedo reticularis, porcelain-white scars and cerebral thrombosis. *Lacet* 1988;1:1263-1265.
27. Harrison EG, McCormack LJ. Pathological classification of renal arteries disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1971;46:161-177.
28. Ribi, C, Mauge D, Egger JF, Khatchatourian G, Villad J. Pseudovasculitis and corticosteroid therapy. *Clin Rheumatol*. 2005;24:539-543.
29. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:41-47.
30. Ortiz-Fandiño J, Terré-Boliart R, Orient-López F, Guevara-Espinosa D, Ramón-Rona S, Bernabeu-Guitard M. Accidente vascular cerebral isquémico secundario a displasia fibromuscular: a propósito de un caso. *Angiología* 2004; 56(5):505-511.
31. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011 Mar; 53 (3) :826-836.
32. Olin JW, Pierce M. Contemporary management of fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Cardiol* 2008 Nov; 23 (6) :527-536.
33. Plouin PF, Perdu J, La Batide Alanore-A, Boutouyrie P, Giménez-Roqueplo AP, X Jeunemaitre. Fibromuscular Dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 28.
34. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia. *NEJM*. 2004;350 (18): 1862-1871.
35. Dilmé-Muñoz JF, Barreiro-Veiguela J, Yeste-Campos M, et al. Ergotismo: revisión de la bibliografía y presentación de casos. *Angiología* 2003,55(4):311-321.

36. Campos Franco J, Gonzalez Quintelo A, Alende Sixto MR. Complicaciones médicas del uso de cocaína. *Jano*. 2-8 Abril 2004. Vol LXVI N°1.515:38-50.
37. Larrousse Morellón M, Nogué Xarau S, Larrousse Morellón E. Complicaciones cardiovasculares asociadas al consumo de cocaína. *Hipertensión* 2002;19 (8):359-366.
38. Iglesias ML, Epelde F, Berenguer A, Solernou X, Mariñosa M, Campderrich E. Necrosis aséptica de la fascia graso-cutánea tras administración de cocaína intravenosa. *Rev Clin Esp*. 2011;211(10):e63-e65.
39. Sanchez-Jara JL, Martiño MI, Gavilanes J, Lavilla MJ, Collazo T, Martín G. Trastornos Adictivos. 2010;12(3):98-101.
40. Plaza G, Espinosa A, Ferrando J, Pinedo F. Granulomatosis de Wegener y lesiones destructivas de la línea media facial por cocaína: diagnostico diferencial. *Carta al Editor/Med Clin (Barc)*. 2009;133(6):237-238.
41. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:29-34.
42. Batemen H, Rehman A, Valeriano-Marcet, J Vasculitis-Like Syndromes. *Current Rheumatology Reports* 2009;11:422-429.
43. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:43-48.
44. Zazuela Montiel B, Flores Suárez L. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin*. 2011;7(S3):51-56.
45. Beltrán Rodríguez Cabo OE, Tona Acedo G. Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primaria. *Reumatol Clin*. 2011; 7(S3):S7-S11.
46. Peikert T, Finkielman JD, Hummel AM, McKenney ME, Gregorini G, Trimarchi M, Specks U. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1546-1551.
47. Villalba-Munera. V, Vázquez-Medina C. Síndrome del martillo hipotenar con aneurisma de la arteria cubital. *Angiología* 2009;61(5):265-269.
48. Vilanova JC, Barceló J, Capdevila A, Lluís Dolz J, Villalón M. Angio-RM en el sistema osteomuscular. *Radiología* 2004; 46(6):333-44.
49. Badawi RA, Brent LH, Feinstein DE. Mimics of vasculitis: vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as polyarteritis nodosa. *J Rheumatol*. 2009 Aug; 36(8):1845-1847.
50. Rebollo Álvarez-Amandi, M. Livedo reticularis y vasculopatía trombótica. *Med Clin (Barc)*. 2008;130 (5):177-178.