

# Vasculitis leucocitoclásticas

V. Jovaní-Casano, C. Fernández-Carballido, I. Ibero-Díaz.  
Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

## CONCEPTO

La vasculitis se define como la inflamación o necrosis de los vasos sanguíneos que puede destruir la pared del vaso y ocasionar hemorragia y/o isquemia. Las vasculitis leucocitoclásticas (VL), también denominadas vasculitis por hipersensibilidad, afectan los 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 así como 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) Angéitis 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) Poliangeítis 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.

### **Criterios EULAR/PRINTO/PRES 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 2010 se publicaron los criterios clasificación referentes a las vasculitis de la infancia<sup>(5)</sup>. Se recurrió al tamaño vascular al igual que en la conferencia de consenso de Chapel Hill, con las vasculitis de los adultos. Sólo se consideraron en este caso las enfermedades pediátricas.

Estos son los nuevos criterios de clasificación de la púrpura de Schönlein-Henoch: Púrpura palpable o petequia (criterio necesario) con predominio en piernas y al menos uno de los siguientes:

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

### 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. El 40% de los casos son idiopáticos, el 20% son secundarios a reacciones adversas a fármacos, el 22% secundarios a infecciones, el 12% se asocian a enfermedades del tejido conectivo, el 5% a vasculitis sistémicas y el 1% debidos 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 presentación, 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 cutáneas 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, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los diuréticos son los más frecuentemente implicados. Pero estas vasculitis se han descrito con el uso muchos medicamentos: antivirales, antifúngicos, vacunas, antitiroideos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, beta-bloqueantes, IECAs, anticoagulantes, inmunosupresores, hipouricemiantes, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, anti-depresivos, simpaticomiméticos, opiáceos, anti-TNF, etc<sup>(11,12)</sup>.

Esta vasculitis por fármacos, por lo general, afecta a la piel y en raras ocasiones al riñón y pulmón. La suspensión precoz del fármaco causante suele resolver el cuadro.

Se han descrito casos graves de VL por naproxeno. Un caso ocasionó nefritis y neuropatía periférica y otro gangrena isquémica digital bilateral en ambos pies requiriendo amputación<sup>(13,14)</sup>.

Los tuberculostáticos ocasionan frecuentemente reacciones cutáneas pero es raro que provoquen VL, aunque hay casos descritos<sup>(15)</sup>. También se han publicado recientemente casos de VL secundarias a insulina aspart<sup>(16)</sup>, interferon beta-1b<sup>(17)</sup> y a cinacalcet para el tratamiento de hipercalcemia en un paciente en diálisis<sup>(18)</sup>.

Otros fármacos que han provocado VL son tres casos descritos por rituximab<sup>(19)</sup>, dos casos de VL secundario a fanciclovir<sup>(20)</sup>, otros dos casos de amlodipino<sup>(21)</sup>, talidomida<sup>(22)</sup>, leuprolide<sup>(23)</sup>, paroxetina<sup>(24)</sup>, omeprazol<sup>(25)</sup>, bosentan<sup>(26)</sup>, ticlodipina<sup>(27)</sup> y exemestano, un inhibidor de la aromatasa utilizado para el tratamiento de la neoplasia de mama<sup>(28)</sup>.

El creciente uso de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral- $\alpha$  en diferentes enfermedades ha hecho que progresivamente se detecte la aparición de fenómenos autoinmunes. En una revisión de la literatura se describe que de los 223 casos detectados la mitad son vasculitis, la mayoría leucocitoclásticas y la púrpura la manifestación cutánea más frecuente<sup>(29)</sup>.

Tabla 1: **Vasculitis primarias**

**Vasculitis de pequeño vaso**

*Mediadas por inmunocomplejos*

- Vasculitis leucocitoclástica
- Púrpura de Schölein-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
- Poliangeítis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss

**Vasculitis de vaso mediano**

- Poliarteritis nodosa (sistémica y cutánea)
- Enfermedad de Kawasaki

**Vasculitis de vaso grande**

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

El propiltiouracilo puede provocar una vasculitis cutánea MPO ANCA+ y se han comunicado múltiples casos en la literatura<sup>(30)</sup>. Entre un 20 y un 64% de pacientes en tratamiento con propiltiouracilo desarrollan ANCA positivos pero solo una pequeña proporción de estos desarrollará vasculitis.

Los ANCA inducidos por fármacos muestran un patrón de fluorescencia perinuclear (p-ANCA) y positividad a varios antígenos (MPO, catepsina G, PR3, azuricida, proteína BPI, lactoferrina y HNE). Esta característica los diferencia de las vasculitis sistémicas ANCA+ que generalmente se dirigen contra un solo antígeno (MPO o PR3). En un trabajo se comparó las manifestaciones clínicas de las vasculitis ANCA+ con la vasculitis inducida por antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol). La vasculitis cutánea fue más frecuente en la inducida por antitiroideos al contrario que la afectación renal que predominó en las vasculitis sistémicas. Hubo algunos fallecimientos en el grupo de sistémicas y ninguno en el grupo de antitiroideos<sup>(31)</sup>.

La cocaína puede causar pseudovasculitis y en ocasiones plantea problemas de diagnóstico diferencial. Algunos autores responsabilizan al levamisol, un adulterante, como el responsable del daño en los

Tabla 2: **Vasculitis leucocitoclásticas secundarias**

**Inducidas por fármacos**

- Antimicrobianos y vacunas: antibióticos (beta-lactámicos, macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos), antivirales y antifúngicos.
- Inmunosupresores: azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, interferones, D-penicilamina, sulfasalazina, anti-TNF.
- Antihipertensivos, antiarrítmicos y anticonvulsivantes: diuréticos (furosemida, hidroclorotiacida, espironolactona, clortalidona), beta-bloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralacina, amiodarona, carbamacepina, fenitoína.
- Otros: AINE, alopurinol, colchicina, opiáceos, antitiroideos (propiltiouracilo), heparina, warfarina, tamoxifeno, isotretinoína, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, amitriptilina, diacepam, fluoxetina, metformina, simpaticomiméticos.

**Infecciones**

- Virus: Hepatitis A, B, C, VIH, Parvovirus B 19, Herpes simple, Influenza, Epstein Barr, Cytomegalovirus, Varicela-Zóster, Rubéola, Sarampión, Adenovirus.
- 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.
- Espiroquetas: Treponema Pallidum, Borrelia burgdorferi.
- Hongos: Candida albicans, Nocardia, Aspergillus, Histoplasma, Criptococo.
- Parásitos: Plasmodium malariae, Schistosoma, Ascaris, Achantamoeba, Microfilariae y Strongyloides stercoralis.

**Enfermedades autoinmunes sistémicas**

- AR, LES, síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias.
- Vasculitis sistémicas, especialmente las ANCA positivas.

**Paraneoplásicas**

- Neoplasias hematológicas: linfoma, leucemias, mieloma múltiple.
- Tumores sólidos: pulmón, próstata, mama, colon, páncreas, cabeza y cuello, riñón.

**Otras enfermedades**

- Enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria.
- Sarcoidosis, fibrosis quística, síndrome de derivación gastrointestinal.

casos que cursan con trombosis microvascular y neutropenia<sup>(32)</sup>. Esta pseudovasculitis se caracteriza por púrpura palpable y bullas con afectación de los pabellones auriculares, artralgias, leucopenia y ANCA positivos a título alto. Las lesiones destructivas de la línea media por la cocaína entran en el diagnóstico diferencial de la granulomatosis de Wegener, de infecciones y de procesos linfoproliferativos. La distinción con la granulomatosis de Wegener aún puede ser más difícil por la positividad de los ANCA en ambas patologías. El papel de los ANCA en la patogenia de la enfermedad se desconoce. Los ANCA inducidos por consumo de cocaína muestran un patrón de fluorescencia perinuclear (p-ANCA) y positividad a los antígenos lactoferrina y elastasa neutrófila humana<sup>(33)</sup>. En un estudio se demostró que un 84% de pacientes con lesiones destructivas de la línea media por cocaína presentaban ANCA positivos con especificidad para elastasa neutrófila humana mientras que ningún paciente con Wegener presentó esta especificidad. Estos hallazgos sugieren que los ANCA específicos para elastasa neutrófila humana pueden ser útiles para diferenciar la afectación por cocaína de la granulomatosis de Wegener<sup>(34)</sup>.

Dado que estas vasculitis causadas por fármacos mejoran con su retirada es importante la sospecha diagnóstica. El algoritmo de Naranjo es un método para estimar la probabilidad de las reacciones adversas farmacológicas<sup>(35)</sup>. Tras una serie de preguntas se puntúa y según el resultado se concluye si el efecto adverso por una medicación es dudoso, posible, probable o definitivo.

### 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, bacterias, espiroquetas, hongos y parásitos. En ocasiones es difícil conocer si la vasculitis es causada por una determinada infección o por el antibiótico utilizado para tratarla.

Recientemente se han descrito casos de *Brucella* presentándose como púrpura de Schölein-Henoch<sup>(36)</sup>.

En su patogenia probablemente intervienen una combinación de varios mecanismos fisiopatológicos: la formación de inmuno-complejos (virus de la hepatitis B, C, VIH), el daño endotelial directo (citomegalo-

virus), la activación directa del sistema del complemento (*Candida* spp.) o la formación de autoanticuerpos<sup>(37)</sup>.

La biopsia demuestra pústulas neutrofilicas subcorneas, intraepidérmicas y subepidérmicas, neutrofilia tisular, depósitos vasculares de IgA y menos eosinófilos y linfocitos que la VL idiopática y la inducida por fármacos,

La vasculitis séptica está causada por endocarditis séptica y septicemia. En la biopsia se observa vasculitis neutrofilica de vasos pequeños y musculares con afectación de vasos subcutáneos y dermis profunda y fibrina perivascular o trombos de fibrina y pocos detritus nucleares. En la sepsis meningocócica aguda la tinción de Gram demuestra los diplococos gram negativos en las células endoteliales y leucocitos polimorfonucleares.

### 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, y con menos frecuencia dermatomiositis, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa clásica y las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, poliangeítis 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.

En general, las vasculitis asociadas a las enfermedades del tejido conectivo afectan a vasos pequeños y musculares. Las arteriolas y las vénulas postcapilares son las más afectadas y se manifiesta con púrpura, lesiones vesicobullosas, urticaria y hemorragias en astilla. Se debe sospechar afectación arterial si aparecen úlceras cutáneas, nódulos, gangrena digital, lédedo en racimos, cicatrices acras o pioderma gangrenoso. En general estos pacientes tienen alta probabilidad de vasculitis visceral. La coexistencia en el mismo fragmento de biopsia de vasculitis de vaso pequeño y muscular es característica de vasculitis de las enfermedades del tejido conectivo.

### 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, mico-



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

sis fungoides, linfosarcoma y mieloma múltiple) o de tumor sólido (pulmón, mama, colon, próstata, riñón, páncreas, neoplasias de cabeza y cuello, etc). En estos casos la vasculitis puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de la neoplasia y la actividad de ambas enfermedades puede evolucionar de forma paralela. En dos trabajos se evidencia que las vasculitis paraneoplásicas más frecuentes son las vasculitis leucocitoclásticas y los tumores más frecuentes son los hematológicos. Dentro de las neoplasias sólidas son más frecuentes las de tracto urinario, pulmón y gastrointestinal. La vasculitis mejora con el tratamiento de la neoplasia y empeora con la recidiva o progresión de la misma. Hay que tener en cuenta que en la vasculitis recurrente o crónica con mala respuesta al tratamiento habitual, especialmente en personas mayores, hay que descartar una neoplasia<sup>(38,39)</sup>. Las vasculitis paraneoplásicas, relacionadas fundamentalmente con las neoplasias hematológicas, pueden producirse por la invasión directa de la pared vascular, la formación de inmunocomplejos o la estimulación directa de la inmunidad celular por antígenos tumorales<sup>(40)</sup>.

#### 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.

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 fibrinolisis 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. Las diversas morfologías reflejan el tamaño de los vasos afectados y la extensión del lecho vascular, variando desde una vasculitis que afecta a pequeños vasos superficiales y se manifiesta como petequias, a una vasculitis extensa pan-dérmica que ocasiona bullas hemorrágicas o a una vasculitis de vasos musculares que ocasiona nódulos con lívido en racimos<sup>(41)</sup>.

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. Hay descritos pocos casos de una variante anular con la misma histopatología y se llama vasculitis leucocitoclástica anular<sup>(42)</sup>.

Pueden aparecer otros síntomas como artralgias, mialgias, edema e hinchazón de tobillos, fiebre y malestar general. El clínico debe interrogar sobre manifestaciones sistémicas como dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, tos, hemoptisis, sinusitis, parestesias, debilidad o hematuria. Asimismo, hay que preguntar por antecedentes de drogas intravenosas, hepatitis, transfusiones, viajes, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades del colágeno. Menos de un 20% de vasculitis cutáneas presentarán vasculitis extracutánea. Excepcionalmente podrían aparecer manifestaciones sistémicas renales, gastrointestinales, hepáticas, pulmonares, cardíacas, del sistema nervioso central o periférico. El desenlace fatal ocurre en menos del 7% de los pacientes.

Como ejemplos se han descrito, afectación por vasculitis leucocitoclástica en todo el tracto gastrointestinal en un niño con púrpura de Schönlein-Henoch que mejoró con corticoides<sup>(43)</sup>, el caso de un niño de dos meses con un cuadro de VL asociado a afectación cardíaca severa, infartos hepáticos y hemorragia pulmonar que evolucionó bien con corticoides y azatioprina<sup>(44)</sup> o una paciente con disnea, diagnosticada de vasculitis leucocitoclástica pulmonar y cutánea tras haber descartado otras causas<sup>(45)</sup>. Otro caso grave ocurrió en un niño que desarrolló vasculitis leucocitoclástica cerebral, renal, gastroin-

testinal, pulmonar y cutánea tras una picadura<sup>(46)</sup>. Las manifestaciones oculares asociadas a VL son raras. Se ha descrito epiescleritis bilateral asociada a VL que respondió a ciclofosfamida<sup>(47)</sup>. También se han notificado queratitis, panuveítis y retinitis multifocal<sup>(48)</sup>.

Por otro lado, se han publicado algunos casos de VL asociada a colitis ulcerosa que mejoró con mesalazina<sup>(49,50)</sup> y enfermedad de Crohn<sup>(51)</sup>.

### Vasculitis urticariforme

La 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 cuyas lesiones duran más tiempo que las urticarias simples en la misma localización, a menudo más de 48 horas y se resuelven 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.

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>(52)</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 ó 4 años, pero los pacientes hipocomplementémicos tienen peor pronóstico y pueden desarrollar edema laríngeo agudo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>(53)</sup>.

El tratamiento es empírico y puede incluir según la gravedad de cada caso AINE, antihistamínicos, corticoides, colchicina, hidroxicloroquina o dapsona<sup>(54)</sup>. En casos resistentes o con afectación sistémica grave se han empleado azatioprina, ciclosporina A o ciclofosfamida.

### **Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)**

#### *Epidemiología*

Es la vasculitis más frecuente en niños y tiene una incidencia de 10-20 casos por 100.000 por año<sup>(55)</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>(56)</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, aunque también se ha relacionado con otras bacterias, virus, parásitos, vacunas y picaduras de insectos. 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>(57)</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. Varios estudios sugieren que el déficit de galactosa IgA1 es reconocido por los anticuerpos antiglicanos llevando a la formación de inmunocomplejos circulantes y a su depósito mesangial que induce el daño renal<sup>(58)</sup>.

#### *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 preceder 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 aparición de la nefritis puede retrasarse semanas o meses con respecto a los otros síntomas. Se debe realizar análisis de orina semanalmente mientras la enfermedad esté activa y, posteriormente, de forma mensual hasta pasados 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 anormalidades urinarias persistentes durante meses o años, pero sólo un 1-3% de los casos progresan a enfermedad renal terminal.

#### *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. En niños con síndrome nefrótico, hipertensión arterial y fallo renal al inicio de la enfermedad tienen peor pronóstico<sup>(59)</sup>. Los niños con compromiso renal significativo al inicio y/o proteinuria persistente, deberían seguir revisiones de la tasa de filtración glomerular al menos hasta 5 años después del episodio agudo. 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 síndrome de Schönlein-Henoch es más severo, con una frecuencia superior de diarrea y afectación renal, con una estancia hospitalaria más larga y precisa de un tratamiento más agresivo<sup>(60,61)</sup>.

### *Tratamiento*

El tratamiento inicial incluye hidratación, reposo y alivio sintomático del dolor con analgésicos y antiinflamatorios. La mayoría de los casos solo requerirán tratamiento sintomático. Un estudio demostró que la prednisona durante dos semanas era capaz de reducir la severidad y duración de las artralgias y del dolor abdominal pero no fue eficaz para la púrpura, prevención de nefritis, acortamiento de la enfermedad o prevención de recaídas<sup>(62)</sup>.

Se han publicado varias estrategias de tratamiento para prevenir complicaciones como la enfermedad renal con diferentes resultados. Chartapisak et al realizaron una revisión sistemática de todos los estudios randomizados y controlados para la prevención o tratamiento de la afectación renal en la PSH. Este metanálisis evaluó el tratamiento con prednisona al inicio de la PSH y no halló diferencia significativa en el riesgo de desarrollar o persistir afectación renal tras 1, 3, 6 ó 12 meses de tratamiento con prednisona comparado con placebo<sup>(63)</sup>.

En casos de PSH con nefritis severa el tratamiento con ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo ha demostrado eficacia<sup>(64-68)</sup>.

Se ha descrito un efecto beneficioso de Rituximab en unos pocos pacientes<sup>(69)</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.

En pacientes con progresión a enfermedad renal terminal se puede realizar trasplante renal, pero en ocasiones la glomerulonefritis recidiva.

En resumen, en los pacientes con nefritis severa hay poca evidencia que indique cual es el mejor tratamiento, pero en general se recomienda tratamiento con corticoides y un inmunosupresor como azatioprina, ciclosporina A, micofenolato o ciclofosfamida<sup>(70)</sup>.

### **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

coexistencia de vasculitis de vaso pequeño pandémica y la vasculitis de vasos musculares subcutáneos habitualmente apunta a enfermedad del tejido conectivo, vasculitis asociada a ANCA, enfermedad de Behcet o vasculitis asociada malignidad<sup>(71)</sup>. 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**

Un 5% de todos los pacientes con vasculitis cutánea tendrán vasculitis sistémicas ANCA+. Los pacientes con granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica presentan a menudo VL y en la inmunofluorescencia directa se observan escasos depósitos inmunorreactivos. La sintomatología sistémica de estas enfermedades facilitará su reconocimiento con relativa facilidad.

### **Eritema elevatum diutinum**

Es una forma de vasculitis neutrofilica limitada a la piel. Cursa con pápulas, placas y nódulos que aparecen simétricamente sobre las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y región glútea. Raramente puede afectar al ojo en forma de queratitis ulcerativa periférica<sup>(72)</sup>. 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.

Se considera una forma de vasculitis leucocitoclástica fibrosante crónica, por lo que en las lesiones antiguas será posible encontrar un grado variable de fibrosis perivascular y dérmica.

El tratamiento habitualmente es la dapsona, pero se requiere su administración a largo plazo, dado que la enfermedad recurre al retirarlo<sup>(73)</sup>.

### **Síndrome de Sweet**

La inclusión del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica aguda febril) dentro de las VL es discutible en la actualidad. No obstante, se ha observado



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>(74)</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.

### **Edema agudo hemorrágico del lactante**

Es un cuadro clínico que aparece en niños menores de dos años tras una infección respiratoria o urinaria, tras administración de algunas vacunas o fármacos. Aparecen de forma brusca placas en escarapela, de tonalidad eritematopurpúrica, de localización facial o en áreas distales de los miembros. Es típica la triada de fiebre, lesiones cutáneas dolorosas y edema en cara, orejas y extremidades. Pueden evolucionar a ampollas y a necrosis. La histología es una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso asociada a edema de la dermis. Hoy en día no se considera un subtipo de púrpura de Schönlein-Henoch, debido a la infrecuente afectación visceral y ausencia de depósito de IgA en las paredes vasculares, así como por su mejor pronóstico. El diagnóstico diferencial es con el eritema exudativo multiforme, la enfermedad de Kawasaki, meningococemia y el síndrome de Sweet. Habitualmente no precisa tratamiento ya que es una manifestación benigna con buen pronóstico y la mejoría sucede en menos de tres semanas<sup>(75,76)</sup>.

### **Vasculitis asociada al ejercicio**

Este tipo de vasculitis se ha descrito en personas sanas tras caminar o tras esfuerzo físico importante especialmente con tiempo cálido. No se relaciona con insuficiencia venosa. Cursa con placas urticariformes, purpúricas o eritematosas en piernas. La histología demuestra vasculitis leucocitoclástica. Remite tras unos días y suele recurrir al realizar ejercicio de nuevo. En algunos casos se puede prevenir con medidas de compresión, fármacos venoactivos y corticoides tópicos<sup>(77)</sup>. Otros autores sugieren que esta entidad debe ser llamada vasculitis

del jugador de golf ya que puede aparecer en estos jugadores<sup>(78)</sup>.

### **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 sistémica, infección, neoplasia o enfermedad del colágeno.

En una publicación reciente se describe el algoritmo de Kawakami para realizar el diagnóstico diferencial de las vasculitis cutáneas<sup>(79)</sup>.

En este artículo, el autor recomienda ante una vasculitis cutánea realizar la determinación de los ANCA, crioglobulinemia, anticuerpos antifosfolípidos y estudio de inmunofluorescencia en la biopsia cutánea. La positividad de los MPO-ANCA orienta hacia el síndrome de Churg-Strauss o la PAN microscópica. Si son positivos los PR3-ANCA es más probable la granulomatosis de Wegener. En caso de que la determinación de crioglobulinas resulte positiva se sospechará vasculitis crioglobulinémica primaria o secundaria (hepatitis B o C, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren). Si la inmunofluorescencia directa de la biopsia cutánea demuestra depósito de IgA con afectación de vasos se sospechará púrpura de Schönlein-Henoch. Por último, la presencia en plasma del complejo anticuerpos antifosfatidilserina-protrombina y/o anticoagulante lúpico junto con histopatología de vasculitis necrotizante en la dermis superior y media indica vasculitis leucocitoclástica, mientras que si la vasculitis necrotizante afecta a la dermis inferior y/o grasa subcutánea hay que pensar en panarteritis nodosa cutánea.

### **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:

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

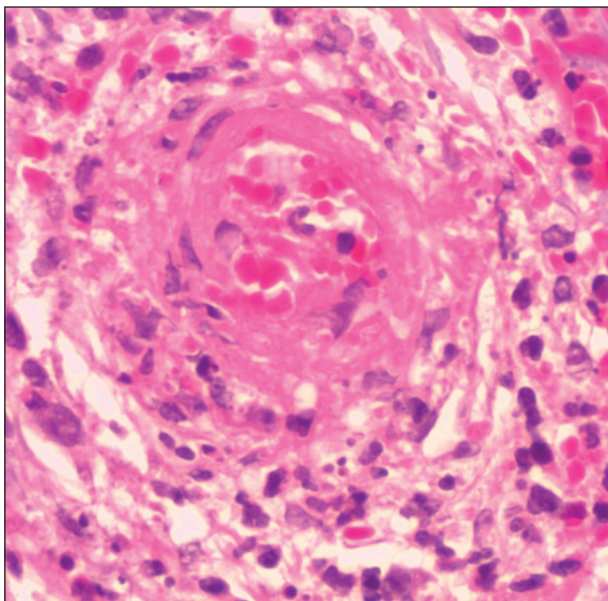


Figura 2. x400

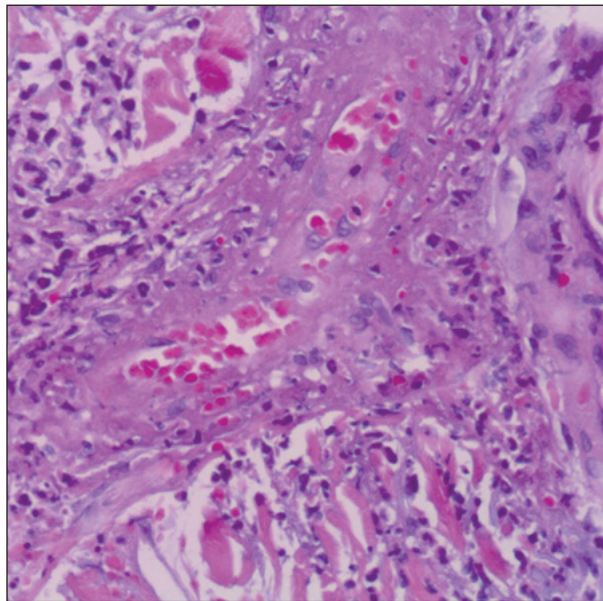


Figura 3. x200

- Vasculitis de pequeños vasos, de vasos medios y de grandes vasos.
- Afectación superficial perivascular versus pandérmica/subcutánea.
- Afectación neutrofílica, eosinofílica, linfocítica o granulomatosa.

En la vasculitis por hipersensibilidad se observan infiltrados inflamatorios de localización transmural en los pequeños vasos (vénulas postcapilares, capilares y arteriolas), necrosis fibrinoide (figuras 2-4), destrucción de las paredes de los vasos por el infiltrado inflamatorio, eritrocitos extravasados, 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. También los patrones de inmunofluorescencia se ven afectados por el tiempo de la biopsia en el caso de vasculitis mediada por inmunocomplejos (IC). Si la biopsia se realiza en las primeras 48 horas los IC se detectan en el 100% de los casos, tras 48 horas el 70% será positivo y después de 72 horas las inmunoglobulinas no serán detectadas, pero el complemento aún puede verse en la mitad de los casos.

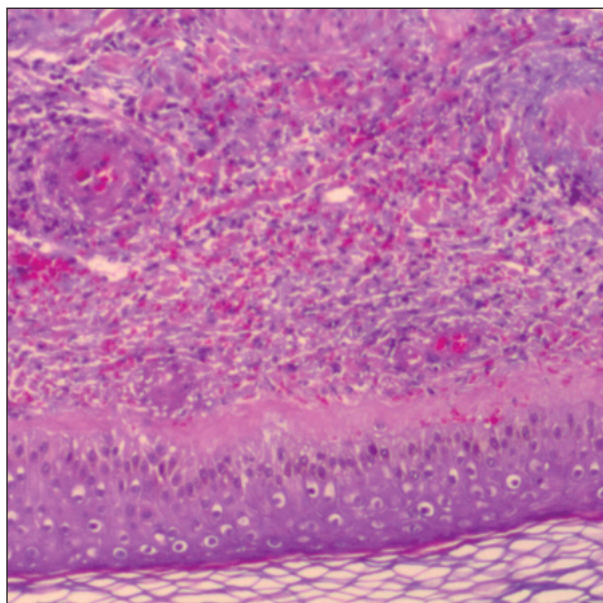


Figura 4. x100

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>(80)</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 solicitaran los anticuerpos correspondientes (Factor reumatoide, ANA, anti-DNA, anti-ENA, anticoagulante lúpico, anti-fosfolípidos, beta-2-glicoproteína 1, c-ANCA, p-ANCA, crioglobulinemia, CH50, C3 y C4).

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 hipocomplementémica 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 dermatosis purpúrica pigmentada o la púrpura trombocitopénica severa. La fragilidad capilar se puede observar en los ancianos y en los corticoides dependientes<sup>(81)</sup>.

### PRONÓSTICO

El pronóstico de la vasculitis exclusivamente cutánea suele ser bueno, exceptuando la existencia de

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

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>(82)</sup>. La mayoría de los 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>(83)</sup>.

Y por último, en otro estudio de un grupo heterogéneo de 160 pacientes con vasculitis leucocitoclástica en los que se analizaron datos histopatológicos y clínicos se observó que la fiebre, las parestesias y la lesión cutánea no dolorosa eran factores de riesgo de asociación a vasculitis sistémica<sup>(84)</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 evitar 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 hidroxycloquinina. 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>(85)</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>(86)</sup>.

Hay pocos estudios de eficacia de la dapsona y la mayoría son casos clínicos y series cortas<sup>(87)</sup>.

La combinación de corticoides y ciclofosfamida se puede utilizar en casos de vasculitis sistémica. En casos de vasculitis refractaria se puede considerar la plasmáferesis y la terapia con inmunoglobulinas.

La terapia biológica con fármacos anti-TNF $\alpha$  y rituximab ha demostrado eficacia en algunos casos de vasculitis sistémicas y también puede tener un lugar en el tratamiento de casos resistentes de vasculitis cutánea, pero todavía no se dispone de datos suficientes para poder hacer una recomendación al respecto; por lo tanto su uso debe ser individualizado<sup>(88-92)</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 estudio analítico 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. En estos casos habrá que elegir empíricamente uno de los fármacos disponibles a tal efecto.

**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, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1108-13.
3. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 72-8.

4. Jenette J, Falk R, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al: Nomenclature of systemic vasculitis: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
5. Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schölein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
6. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 414-29.
7. Ekenstam Eaf, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120: 484-9.
8. Carlson JA, Chen K. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 486-506.
9. Wolkenstein P, Revuz J. Drug induced severe skin reactions: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995; 13: 56-68.
10. García-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Lazaro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in north-western Spain. *J Rheumatol* 1999; 26: 1942-4.
11. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.
12. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röbert J et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486-91.
13. Brown K, Martin J, Zito S. Severe leukocytoclastic vasculitis secondary to the use of a naproxen and requiring amputation: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4:204.
14. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 242-4.
15. Kim JH, Moon JI, Kim JE, Choi GS, Park HS, Ye YM, Yim H. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 55-8.
16. Marusic S, Vlahovic-Palcevski V, Ljubanovic D. Leukocytoclastic vasculitis associated with insulin aspart in a patient with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 603-5.
17. Szilasiová J, Gdovinová Z, Jautová J, Baloghová J, Ficová M, Bohus P. Cutaneous vasculitis associated with interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 301-3.
18. Giannikopoulos G, Zorzou MP, Stamoulis I, Panagi G, Sitaras P, Georgopoulos I, Hadjileontis C, Malakos I, Kyriazis J. Cinacalcet-induced leukocytoclastic vasculitis. *Am J kidney Dis* 2009; 54: e5-8.
19. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work. *J Dermatol* 2009; 36: 284-7.
20. Te CC, Le V, Allee M. Famciclovir-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1323-6.
21. Meissner M, Kaufmann R. Annular leukocytoclastic vasculitis after the administration of an amlodipine generic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 238-9.
22. Yildirim ND, Ayer M, Kukukaya RD, Alpay N, Mete O, Yenerel MN, et al. Leukocytoclastic vasculitis due to thalidomide in multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:704-7.
23. Turk BG, Dereli T, Dereli D, Akalin T. Leuprolide acetate-induced leukocytoclastic vasculitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 892-3.
24. Welsh JP, Cusack CA, Ko C. Urticarial vasculitis secondary to paroxetine. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 1012-4.
25. Odeh M, Lurie M, Oliven A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with omeprazole. *Postgrad Med J* 2002; 78: 114-5.
26. Glasser S, Kuhn M, Speich R. Severe necrotising leukocytoclastic vasculitis in a patient taking bosentan. *BMJ* 2004; 329(7463): 430.
27. Pintor E, Sanmartin M, Azcona L, Hernandez R, Fernández-Cruz A, Macaya C. Leukocytoclastic vasculitis associated with ticlodipine. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 114-6.
28. Santoro S, Santini M, Pepe C, Tognetti E, Cortelazzi C, Ficarelli E, et al. Aromatase-inhibitor induced skin adverse reactions: exemestane-related cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:596-8.
29. Ramon-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242.
30. Morais P, Baudrier T, Mota A, Cunha AP, Alves M, Neves C et al. ANCA positive cutaneous leukocytoclastic vasculitis induced by propylthiouracil confirmed by positive patch test: a case report and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol* 2011; 30: 147-53.
31. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANC vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1072-R1081.
32. Walsh NMG, Green PJ, Burlingame RW, Pasternak S, Hanly JG. Cocaine related retiform purpura: evidence to incriminate the adulterant, levamisole. *J Cutan Pathol.* 2010; 37: 1212-9.

33. 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: 43-8.
34. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2954-2965.
35. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30:239-245.
36. Massaso D, Gibson K. Brucellosis mimicking Henoch-Schölein purpura. *Med J Aust* 2007; 186: 602-3.
37. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2011; doi:10.1016/j.ad.2011.06.001.
38. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57:1473-80.
39. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeon-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008; 35:294-304.
40. Cañueto J, Meseguer-Yebra C, Román-Curto C, Santos-Briz A, Fernández-López E, Fraile C, et al. Leukemic vasculitis: a rare pattern of leukemia cutis. *J Cutan Pathol*. 2011; 38: 360-4.
41. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; 56: 3-23.
42. Imanishi H, Tsuruta D, Ishii M, Kobayashi H. Annular leukocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e120-2.
43. Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch-schonlein purpura-a case report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010: 597648.
44. Hung JT, Yang IH, Hsiao CH, Yu HH, Lee JH, Wang LC et al. Leukocytoclastic vasculitis with severe cardiac involvement in an infant: a case report. *Clin Rheumatol* 2008;27:945-7.
45. Skjodt NM, Elliot TL, Puttagunta L, Yacyshyn EA, Tron VA. Immunological diagnosis of cutaneous-pulmonary hypersensitive vasculitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1935-6.
46. Soyulu A, Kavubku S, Erdur B, Demir K, Turkmen MA. Multisystemic leukocytoclastic vasculitis affecting the central nervous system. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 289-91.
47. Bollinger K, Medina C, Perez VL. Bilateral episcleritis as a manifestation of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 23-5
48. Li Yim JF, Agarwal PK, Fern A. Leukocytoclastic vasculitis presenting as bilateral marginal keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 288-90.
49. Tripodi Cutra F, Salerno R, Lo Schiavo A, Gravina AG, Romano M, Ruocco E. Ulcerative colitis associated with leukocytoclastic vasculitis of the skin. *Dig Liver Dis* 2009; 41: e42-4.
50. Martin D, Handler T, Mc Dermott J. Leukocytoclastic vasculitis in severe ulcerative colitis. *Mil Med* 2011; 176: 581-3.
51. Plaza Santos R, Jaquotot Herranz M, Froilan Torres C, Poza Cordon J, Casdo Verrier B, de Tena Diaz-Agero FL et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 433-5.
52. Lee J, Loh T, Seow S, Tan SH. 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: 994-1005.
53. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 183-213.
54. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, Calzavara-Pinton P. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 166-70.
55. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007; 369: 976.
56. Calviño M, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JR, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain. A 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279-90.
57. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-28.
58. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:19-26.
59. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:916-920.
60. 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.
61. García-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Coucelo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32:149-56.

62. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149:241–247.
63. Chartapisak W, Opastirakul S, Willis N, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94:132–137.
64. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a systematic review. *Scientific World Journal* 2007; 7:20–30.
65. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1901–1911.
66. Bogdanovic R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatr* 2009; 98:1882–1889.
67. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harminen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P et al. Cyclosporine A versus methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 2011; in press.
68. Muzaffar M, Taj A, Sethi N, Kaw D. Rapidly progressing glomerulonephritis secondary to Henoch-Schölein purpura treated with mycophenolate mofetil: a case report with atypical etiology and presentation. *Am J Ther* 2010; 17:e163-6.
69. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, Noqueira JB, Saeed SA, Askenazi DJ et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2009; 155:136–139.
70. Saulsbury FT. Henoch-Schölein Purpura. *Current Opinion Rheumatol* 2010; 22:598-602.
71. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:71-92.
72. Lekhanont K, Patarakittam T, Mantachote K, Waiyawattjamai P, Yongthongsri A. Progressive keratolysis with pseudopterygium associated with erythema elevatum diutinum. *Ophtalmology* 2011; 118:927-33.
73. Woody CM, Lane JE, Davis LS. Erythema elevatum diutinum in the setting of connective tissue disease and chronic bacterial infection. *J Clin Rheumatol* 2005; 11:98-104.
74. 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.
75. Karremann M, Jordan AJ, Bell N, Witsch M, Duken M. Acute hemorrhagic edema of infancy: report of 4 cases and review of the current literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009; 48: 323-6.
76. Stewart LC, Leech SN, Ulmann D, Sloan P, Abinun M. Acute haemorrhagic oedema of infancy -a case of benign cutaneous leucocytoclastic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:1604-1606.
77. Ramelet AA. Exercise-induced vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:423-7.
78. Kelly RI, Opie J, Nixon R. Golfer's vasculitis. *Australas J Dermatol*. 2005; 46:11-4.
79. Kawakami T. New algorithm (Kawakami algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 2010; 37:113-24.
80. Bahrami S, Mallone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2006; 142:155-61.
81. Kluger N, Francès C. Cutaneous vasculitis and their differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:124-38.
82. 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; 102:186-91.
83. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiological aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:292-308.
84. Sais G, Vidaller A, Jucglà, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:309-15.
85. Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Synergistic effects of pentoxifylline and dapsone in leukocytoclastic vasculitis. *Lancet* 1994; 343:491.
86. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Gallardo F, Peyri J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131:1399-402.
87. Fredenberg M, Malkinson F. Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:772-8.
88. Chung L, Funke A, Chakravarty E, Callen JP, Fiorentino DF. Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol* 2006; 142:1407-10.
89. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S66.
90. Swaminath A, Magro CM, Dwyer E. Refractory urticarial vasculitis as a complication of ulcerative colitis successfully treated with rituximab. *J Clin Rheumatol* 2011; 17:281-3.
91. Uthman IW, Touma Z, Sayyad J, Salman S. Response of deep cutaneous vasculitis to infliximab. *J Am Academy Dermatol* 2005; 53: 353-4.
92. Schafranski MD, Campanari GD. Infliximab for Idiopathic Deep Cutaneous Vasculitis Refractory to Cyclophosphamide. *International J Vascular Med* 2010, Article ID 951850, doi:10.1155/2010/951850