

Carrera de Posgrado Especialización en Clínica Médica

“Vasculitis cutánea, revisión de casos en un hospital
de tercera complejidad”



Autor:

Mariana Orive

Tutor:

Dr. Roberto Parodi

Índice:

Página 3. Introducción

Página 4. Objetivos

Página 5. Materiales y métodos

Página 8. Resultados

Página 16. Discusión

Página 17. Conclusión

Página 19. Bibliografía

Introducción:

Las vasculitis son procesos inflamatorios que afectan la pared vascular, produciendo como consecuencia lesión tisular, hemorragia o isquemia ⁽¹⁾. Generalmente el vaso afectado es una vénula poscapilar, y el proceso esta desencadenado por depósito de complejos antígeno-anticuerpo que se generan a nivel local o sistémico ⁽²⁾.

Las vasculitis con expresión cutánea son la Panarteritis Nodosa (PAN), la enfermedad de Kawasaki y las de pequeño vaso. En el grupo de las vasculitis de pequeño vaso ⁽³⁾ se agrupan las asociadas a ANCA (Poliangeítis microscópica o PAM, Enfermedad de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss y vasculitis ANCA positivas inducidas por drogas), Schönlein-Henoch, Crioglobulinemia, vasculitis urticariana hipocomplementémica, o las asociadas a lupus eritematoso sistémico, a artritis reumatoide, a síndrome de Sjogren, a Behcet; así como las secundarias a infección, enfermedad inflamatoria intestinal, a carcinomas, a síndrome linfoproliferativo o mieloproliferativo e inducida por drogas.

A nivel cutáneo las vasculitis pueden manifestarse como púrpura palpable, mácula eritematosa, vesículas, nódulos, livedo, úlceras o gangrena ⁽³⁾.

Las vasculitis cutáneas (VC) pueden tener solo compromiso cutáneo aislado, pero en ocasiones puede reflejar enfermedades sistémicas.

El diagnóstico se confirma con la anatomía patológica. Otro elemento de gran utilidad diagnóstica es la inmunofluorescencia de la pieza cutánea, especialmente para el diagnóstico de lupus y Schönlein-Henoch ⁽⁴⁾.

En general las VC son enfermedades poco frecuentes, aunque su incidencia no está bien estudiada. El Schönlein-Henoch en Argentina tiene una incidencia estimada en

10.22 /100.000 por año ⁽⁶⁾. La incidencia de otros tipos de vasculitis es desconocida. En

el caso de la PAM se estima una incidencia anual de 1/100.000 habitantes. En el caso de la PAN, los casos no asociados con VHB son infrecuentes, por lo tanto la incidencia de la misma es mayor en poblaciones con más pacientes con VHB.

En cuanto a la causa de la VC su frecuencia varía según la población analizada. En una serie de casos india ⁽⁷⁾ de 61 pacientes, la causa más frecuente fue la vasculitis por hipersensibilidad (37%), seguida del Schönlein-Henoch (27%). En otras series de casos los resultados fueron diferentes, por ejemplo en una de Chile ⁽⁸⁾ de 32 pacientes se observó un porcentaje alto de VC idiopáticas (37%), seguido en frecuencia por vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo (AR, LES y esclerodermia). En una serie de casos mexicana ⁽⁹⁾ de 59 pacientes, las vasculitis asociadas con enfermedades del tejido conectivo fueron las más comunes (49%); especialmente por lupus eritematoso sistémico (30%) y el segundo lugar correspondió a las vasculitis cutáneas idiopáticas (15%).

El hecho de no contar con información sobre las causas de VC en nuestro medio hospitalario, motiva la realización del análisis de esta casuística.

Objetivos:

Describir los casos de VC en un hospital de tercer nivel.

Objetivo secundario: analizar en que pacientes se diagnosticaron enfermedades sistémicas a partir del diagnóstico de la VC.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo y descriptivo. Realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. El mismo es un hospital de tercer nivel que cuenta con 183 camas de internación. El estudio se realizó en el lapso de tiempo comprendido entre enero de 2006 hasta agosto de 2013 inclusive.

Se incluyeron pacientes con hallazgos clínicos y confirmación anatómico patológica de vasculitis cutáneas atendidos por el Servicio de Dermatología del mencionado Hospital.

Los pacientes fueron evaluados de forma ambulatoria, o mediante interconsulta en el caso de encontrarse internados, tanto en sala general como en Unidad de Terapia Intensiva. Se incluyeron tanto niños como adultos, sin límites etarios, los cuales tuvieron una biopsia cutánea con hallazgos concluyentes de vasculitis; el material fue analizado por un único dermatólogo, perteneciente al servicio de anatomía patológica de la facultad de ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

La clasificación de los distintos tipos de vasculitis se realizó mediante el Consenso Internacional de Chapel Hill del año 2012, donde se establece la siguiente nomenclatura de las vasculitis ⁽⁵⁾. A continuación se exponen las nomenclaturas de las vasculitis que se encontraron en la casuística.

Poliangiitis microscópica (PAM): vasculitis necrosante con poco ó ningún depósito de complejos inmunes, que afectan preferentemente vasos pequeños (capilares, vénulas o arteriolas). Ocasionalmente, se describe compromiso de vasos medianos. Es frecuente la asociación con glomerulonefritis y capilaritis pulmonar. Es típica la ausencia de inflamación granulomatosa.

Vasculitis por IgA o Schönlein-Henoch: Vasculitis con depósitos IgA que afectan vasos sanguíneos pequeños. Generalmente comprometen piel y tracto gastrointestinal y

causan artritis. También puede asociarse a glomerulonefritis por IgA. El compromiso de tracto gastrointestinal es predominantemente, de intestino delgado. La vasculitis por IgA puede ocurrir como una vasculitis de un solo órgano (si afecta solo piel o riñón) o sistémica.

Vasculitis Asociada a enfermedad sistémica: Ejemplos de ello son las asociadas a medicamentos, asociadas a hepatitis B ó hepatitis C y las neoplasias hemato-linfoides.

Vasculitis cutánea de pequeño: También llamada Angeítis cutánea leucocitoclástica, es una vasculitis por hipersensibilidad que afecta pequeños vasos dando una vasculitis cutánea aislada sin vasculitis sistémica y sin glomerulonefritis. Se incluye en la categoría de las vasculitis que afectan un solo órgano.

Panarteritis Nodosa (PAN): es arteritis necrosante de las arterias medianas ó pequeñas sin glomerulonefritis ó vasculitis de arteriolas, capilares ó vénulas, sin asociación con ANCA.

Se excluyeron todos aquellos pacientes a los que no se les realizó biopsia de las lesiones, sin importar el motivo de esto, o a quienes se les realizó la misma, cuyo informe fue no concluyente.

Se recolectaron las historias clínicas para realizar el análisis estadístico descriptivo de las siguientes variables:

- **Edad**
- **Sexo**

- **Lesión elemental**
- **Informe anatomopatológico:** definiéndose **vasculitis leucocitoclástica** a aquella vasculitis que afecta vasos pequeños, en general vénulas poscapilares, en los que se encuentra destrucción típica de leucocitos polinucleares con fragmentación de sus núcleos en forma de polvillo nuclear con daño de la pared vascular depósitos de células fragmentadas, residuos necróticos y fibrina en los vasos. Se define la histopatología de la **Panarteritis Nodosa** como una inflamación necrotizante de arterias de mediano o pequeños calibre sin glomerulonefritis ⁽¹⁵⁾.
- **Inmunofluorescencia directa** (en los casos en los cuales fue realizada)
- **Exámenes complementarios** (velocidad de eritrosedimentación o VES , Factor antinuclear o FAN, Complemento, Factor reumatoide, Criglobulinemia, Ac anti citoplasma de neutrófilos o ANCA, Ac Anticardiolipinas, Serologías para Virus de hepatitis C, B y serología HIV)
- **Diagnóstico etiológico**
- **Síntomas acompañantes**
- **Tratamiento**
- **Recidiva de la vasculitis**
- **Evolución**

Los datos se analizaron utilizando el programa EPI INFO 7.0. Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA. Se valoraron medidas de tendencia central.

Resultados:

Se incluyeron inicialmente 35 pacientes, en base al registro de biopsias del servicio. Se descartaron aquellos casos en los cuales no se encontró la historia clínica, o la misma estaba incompleta. Luego de esto 18 pacientes fueron validados.

El rango de edad fue de 11 años a 67 años, con una mediana de 26 años; 13 pacientes eran mujeres. Un solo paciente era pediátrico.

La anatomía patológica confirmó 17 vasculitis leucocitoclástica y una vasculitis tipo Panarteritis Nodosa.

La Inmunofluorescencia directa (IFD) de la biopsia cutánea fue realizada en solo 4 pacientes por la escasa disponibilidad de esta técnica en el medio hospitalario. En 2 pacientes mostró depósito de IgA. Estos pacientes fueron diagnosticados de Schönlein-Henoch, ya que además presentaban un cuadro de angina abdominal y hematuria. Una de ellos tuvo una vasculitis mesentérica. En una paciente, finalmente diagnosticada de PAM, la IFD mostró depósito de IgG y escaso C3, y en la cuarta paciente que fue diagnosticada de vasculitis por hipersensibilidad por cocaína (o sus excipientes) la IFD no tuvo un patrón característico.

La lesión elemental más frecuentemente hallada fue la púrpura palpable (gráfico 1- imagen 1).

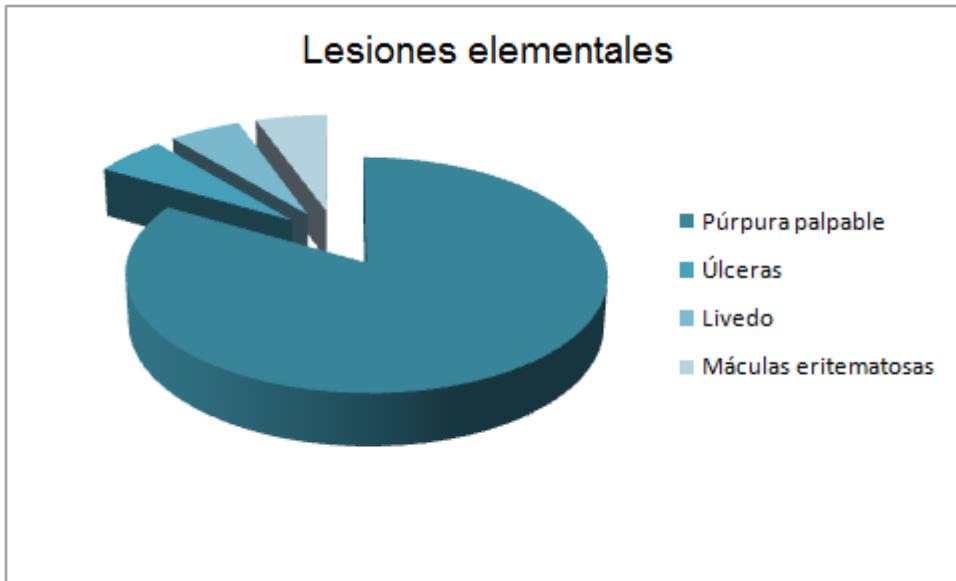


Gráfico 1: Lesiones elementales.



Imagen 1: Fotografía paciente número 1, vasculitis secundaria a infección por VHC.

La causa más frecuente de VC fue por hipersensibilidad (6 casos), seguida de PAM (4 casos). (Ver gráfico2)

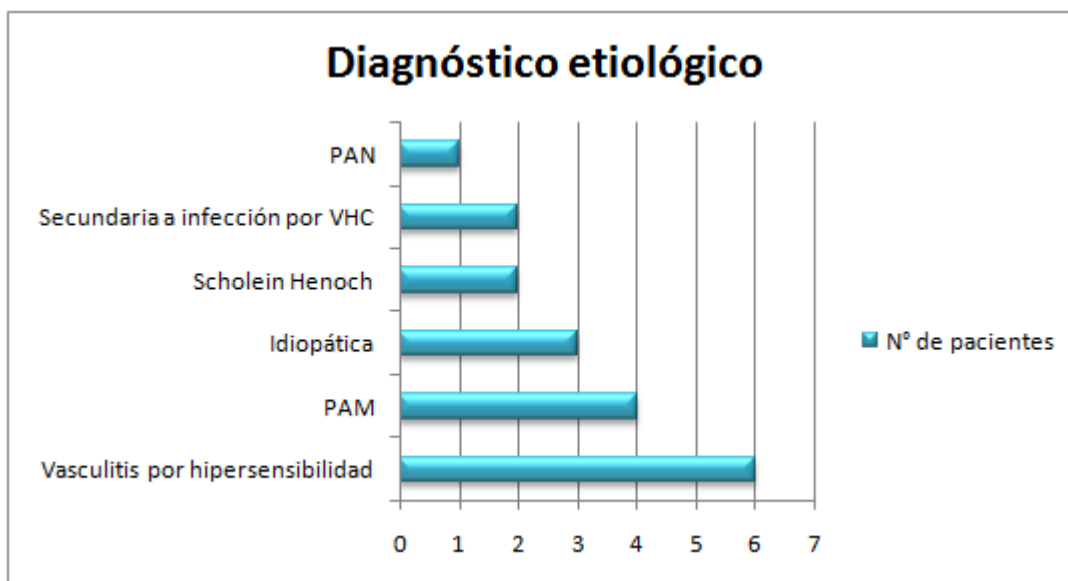


Gráfico 2: Causas de vasculitis cutáneas.

Las drogas que más frecuentemente se identificaron como posibles desencadenantes de las VC por hipersensibilidad fueron las cefalosporinas de primera generación y el ibuprofeno (Gráfico 3).

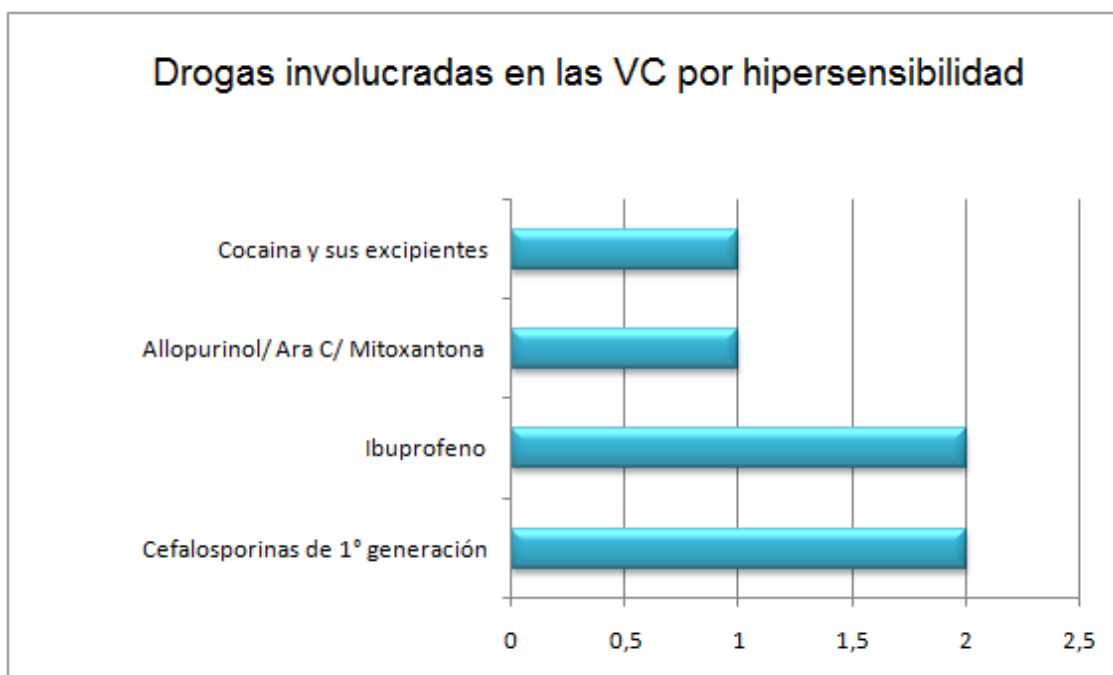


Gráfico 3. Vasculitis por Hipersensibilidad.

La existencia de enfermedad sistémica fue demostrada en 9 pacientes, siendo la más frecuente la vasculitis asociada a ANCA (Gráfico 4).

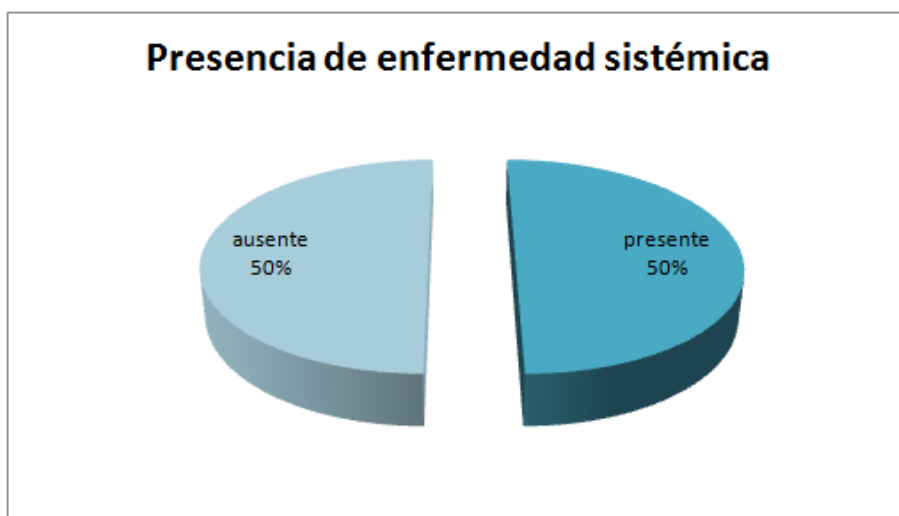


Gráfico 4. Presencia de enfermedad sistémica

El hallazgo del laboratorio más frecuente fue la elevación de la velocidad de eritrosedimentación a valores superiores a 20mm en la primera hora. El resto de los hallazgos se describen en la tabla 1.

Parámetros de Laboratorio	N° pacientes
VES elevada	11
FAN positivo (titulo mayor 1:80)	3
ANCA- P positivo	4
Complemento disminuido	1
Crioglobulinas positivas	0
Ac Anticardiolipinas positivos	0
Factor reumatoide positivo	0
VHC positivo	2
VHB positivo	0
HIV positivo	0

Tabla 1. Hallazgos del laboratorio

En cuanto al tratamiento que se instauró en los pacientes, fue diferente según el tipo de vasculitis. El reposo en cama se indicó en todos los casos. En los pacientes con vasculitis por hipersensibilidad inducida por fármacos el tratamiento fue la suspensión de la droga. De los pacientes con PAM hubo 2 que presentaban concomitantemente con el compromiso cutáneo afectación sistémica: una paciente presentó una hemorragia alveolar y otra paciente una glomerulonefritis rápidamente progresiva que la llevó a hemodiálisis. A estos dos pacientes se les realizó un pulso de metilprednisolona, continuando luego con tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresoras y ciclofosfamida. Los otros dos pacientes que presentaron diagnóstico de PAM no tenían manifestaciones de enfermedades sistémicas graves al momento del diagnóstico de la vasculitis cutánea y fueron medicados solo con corticoides a dosis inmunosupresoras. Los pacientes con diagnóstico de Schönlein-Henoch recibieron tratamiento con corticoides, uno a dosis de 0.5mg/kg/d y la paciente que presentó la vasculitis mesentérica a 1 mg/kg/d. Los pacientes que presentaron vasculitis secundarias a VHC fueron derivados a gastroenterología para valorar requerimiento de tratamiento para VHC. La paciente diagnosticada de PAN, sin manifestaciones sistémicas fue medicada con dosis inmunosupresoras de corticoides. Los casos de VC idiopática no recibieron una terapéutica específica, solo control evolutivo. (Tabla 2).

Diagnóstico	N° pacientes	Tratamiento
-------------	--------------	-------------

Secundaria a VHC	2	Reposo y derivación a gastroenterología
PAM	2	Reposo y CTC 1mg/k/día
	2	Reposo y CTC 1mg/k/día y CFM
Schönlein-Henoch	1	Reposo y CTC 0.5mg/k/día
	1	Reposo y CTC 1mg/k/día
Hipersensibilidad	6	Reposo y suspensión del fármaco
Idiopáticos	3	Reposo y control evolutivo
PAN	1	Reposo y CTC 1mg/k/día

Tabla 2: Tratamiento

Los síntomas acompañantes más frecuentemente hallados fueron la astenia, las mialgias y las artralgias (gráfico 5).

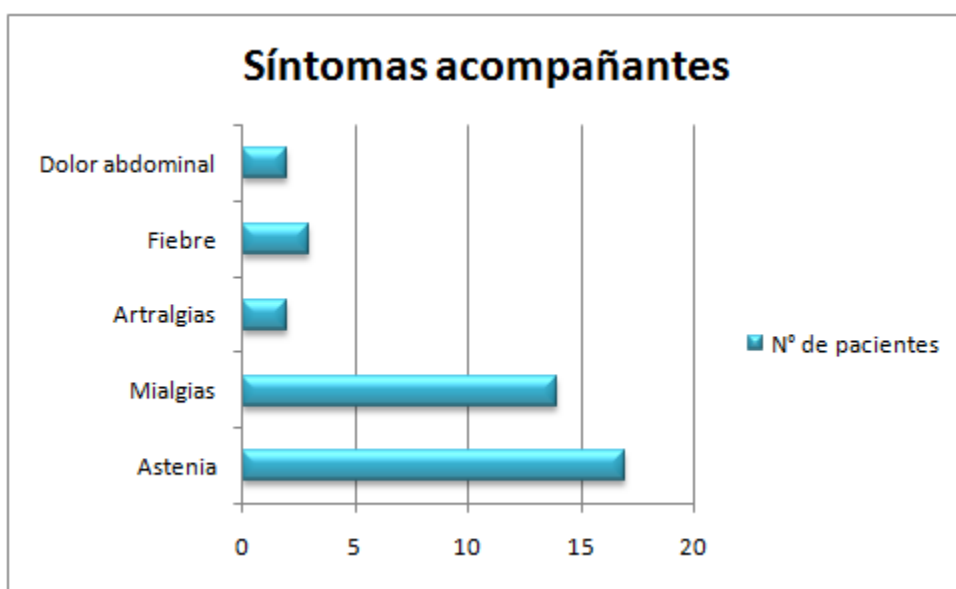


Gráfico 5: Síntomas acompañantes

El episodio de vasculitis que motivó la biopsia de estos pacientes fue el primer episodio de VC en 14 pacientes. Los pacientes restantes referían haber tenido previamente una dermatosis similar pero no habían sido estudiados y no tenían diagnóstico etiológico

(Gráfico 6).

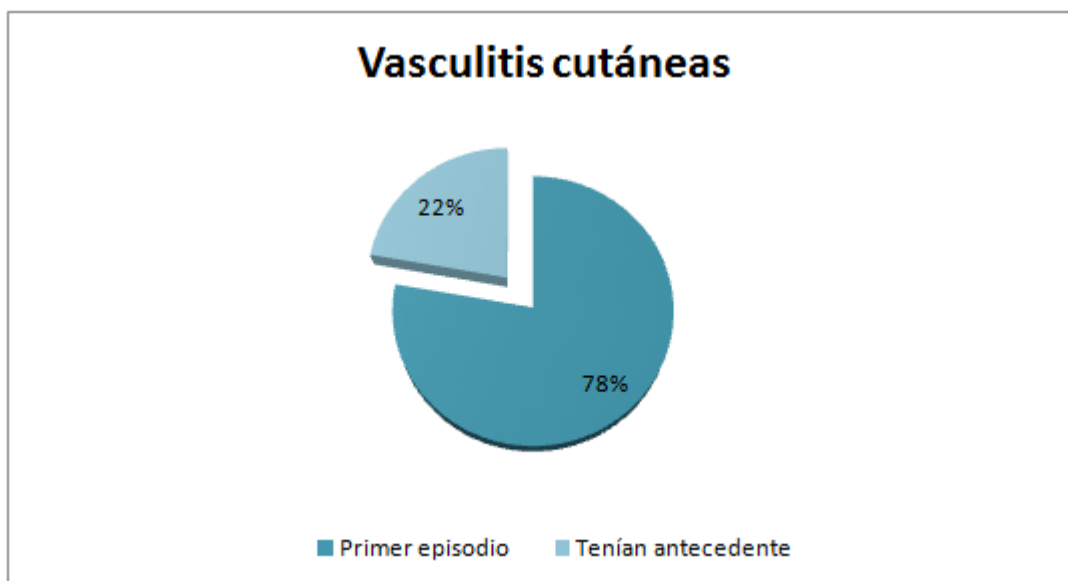


Gráfico 6: Porcentaje de primer episodio de VC

Cuatro pacientes se internaron nuevamente a causa de sus vasculitis (gráfico 7):

- Los 2 pacientes con Schönlein-Henoch, uno por una recidiva cutánea (imagen 2) y otra por vasculitis mesentérica. Los 2 pacientes tuvieron finalmente buena evolución.



Imagen 2: Paciente 11, Schönlein-Henoch con recidiva cutánea

- Una paciente con PAM fue readmitida por una hemorragia alveolar y falleció por complicaciones de dicho cuadro.

Otra paciente con PAM falleció, no como consecuencia directa de la vasculitis, sino por

una sepsis asociada al catéter de hemodiálisis.

En 11 pacientes no se pudo realizar seguimiento de su evolución ya que no concurrieron a control (tabla 3).

En cuanto a los casos de vasculitis por hipersensibilidad, solo se pudo hacer seguimiento de 3 pacientes, que mejoraron con la suspensión del fármaco. Una de ellos falleció a causa de su enfermedad de base (leucemia).

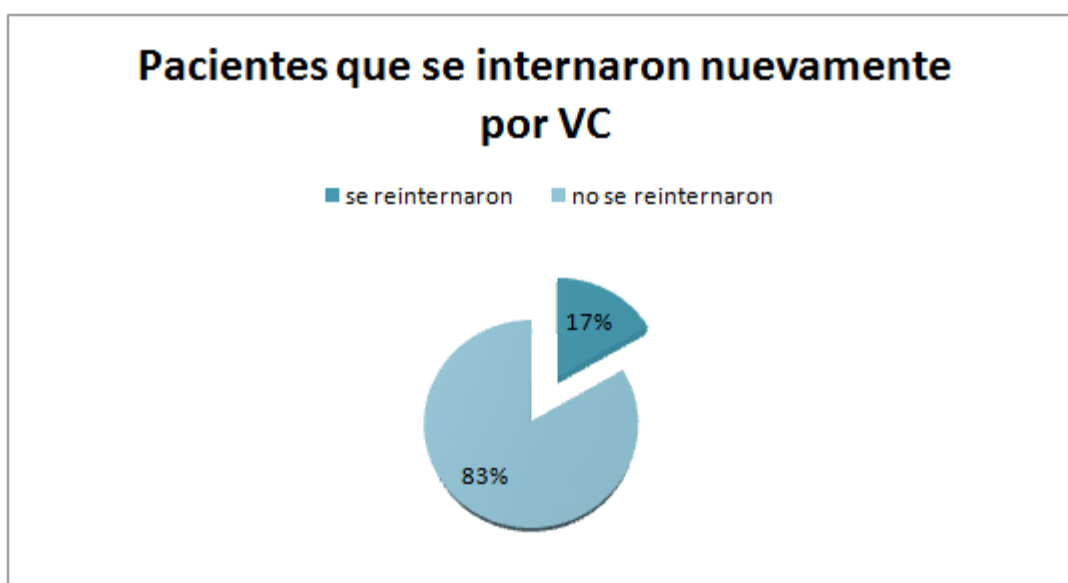


Gráfico 7: Pacientes que requirieron reinternarse por su vasculitis

Patología	Seguimiento /evolución	Nº de pacientes
Otros*	Se desconoce	11
Vasculitis por hipersensibilidad	Mejora con suspensión fármaco sin recidivas	3
PAM	Hemorragia alveolar / fallece	1
PAM	GMN RP diálisis /fallece por sepsis	1
Schönlein-Henoch	Vasculitis mesentérica, luego mejora	1
Schönlein-Henoch	Recurrencia de la vasculitis, luego mejora	1

Tabla 3: Evolución

*Otros: 3 casos de vasculitis por hipersensibilidad, 3 casos idiopáticos, 2 casos de PAM, 2 casos asociados a VHC, 1 caso de PAN.

Discusión

En esta casuística la causa más frecuente fue la vasculitis por hipersensibilidad. Las drogas involucradas en las vasculitis por hipersensibilidad fueron con mayor frecuencia el ibuprofeno y las cefalosporinas de 1° generación, siendo más frecuentemente descrita en la literatura la asociación con otras drogas (penicilinas, aminopenicilinas, allopurinol, etc) (1). Esto pudiera deberse al uso menor de la penicilina y aminopenicilinas en nuestro medio por la alta resistencia bacteriana y al creciente uso sin prescripción de analgésicos no esteroides.

Una paciente en particular con leucemia mieloide aguda estaba recibiendo allopurinol y quimioterapia. En esta paciente no se puede establecer con seguridad si es secundaria a drogas o a su neoplasia, aunque las lesiones remitieron con la supresión de la medicación y el cambio de agente quimioterápico.

En 9 casos se encontró enfermedades sistémicas subyacentes, lo cual reviste gran importancia por su gravedad. La más frecuente fue la PAM. La PAM tiene manifestación cutánea solo en el 40% de los casos (3). En las revisiones sobre el tema las vasculitis cutáneas asociadas a ANCA representan solo el 5% de los casos (1). En esta casuística la frecuencia fue mayor. No se conoce con seguridad el motivo de esta frecuencia elevada. Podría tener relación con el hecho de que este hospital es un centro de derivación de pacientes provincial.

En una paciente se realizó el diagnóstico de PAN. Menos del 3% de los pacientes con VC son por poliarteritis nodosa (3), el hecho de no estar asociada a infección por VHB lo constituye un caso infrecuente.

En 3 pacientes no se logro identificar el desencadenante, asumidas como idiopáticas. La frecuencia de vasculitis idiopáticas de esta serie fue menor que en otras.

En 2 pacientes el único hallazgo patológico fue la presencia de infección por VHC, no pudiendo demostrarse la presencia de enfermedad por crioglobulinas.

En coincidencia con la literatura las lesiones cutáneas más frecuentemente presentadas fueron la púrpura palpable ⁽²⁾.

Conclusiones

Esta casuística de VC tuvo una mediana de edad de 26 años. La mayoría fueron mujeres.

La manifestación cutánea más frecuente fue la púrpura palpable. La anatomía patológica en la mayoría de los casos mostró una vasculitis leucocitoclástica.

La causa más frecuente fue la vasculitis por hipersensibilidad inducida por drogas, siendo el ibuprofeno y las cefalosporinas de 1° generación las halladas como desencadenantes. La segunda causa en frecuencia fue la PAM, seguida de las VC de causa idiopática.

La fortaleza de esta casuística es recordar que las VC pueden ser manifestación de graves enfermedades sistémicas, halladas este estudio en el 50% de los casos. Las VC pueden ser la primera o única manifestación de diferentes entidades patológicas.

Identificar los casos en donde existe una enfermedad sistémica de base es de gran importancia diagnóstica y terapéutica. . El número de pacientes de esta casuística es bajo, pero debe recordarse que es una patología poco común.

Como desventaja de esta casuística la muestra es pequeña por lo que los datos obtenidos no tienen validez estadística. Sería interesante, ampliar la muestra, tal vez con estudios multicéntricos, a fin de aumentar los casos, para poder hallar asociaciones estadísticamente significativas.

Bibliografía

1. Ko-Ro Chen. J. A. Carlson. Clinical Approach to Cutaneous Vasculitis. American Journal of Clinical Dermatology, 2008.
2. Wolf K., Goldsmith L.A. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 7° ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana;2008.
3. J. C. Jennette, R. J. Falk. Small-Vessel Vasculitis. N Engl J Med 1997.
4. Leyva-Sartori, V. Delgado-Gonzáles. Utilidad de la inmunofluorescencia directa en kas enfermedades del tejido conectivo. Dermatol Peru, 2006.
5. Jennette JC, Falk RJ. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. International Chapel Hill Consensus Conference. Perlas clínicas en Medicina Interna [Internet]. Dic 2014. Disponible en:
http://jrminterna.blogspot.com.ar/2012/12/guias-americanas-2012-consenso-de_14.html
6. MC Mazas. Púrpura de Schönlein Henoch – Qué hay de nuevo? Rev. argent. Dermatol, 2011.
7. P. Khetan, G. Sethuraman. An aetiological & clinicopathological study on cutaneous vasculitis. The Indian Journal of Medical Research, 2012.
8. D. López de Maturana. Vasculitis cutánea de vasos pequeños. Revisión clínica en 32 casos. Rev. méd. Chile, 2004.
9. A.L. Ruelas Villavicencio, L. García Hidalgo. Causas de vasculitis cutánea en 59 pacientes mexicanos. Experiencia de un centro de tercer nivel. Dermatología Rev Mex 2011

10. Arip, M. Mohammad. Immunofluorescence (IF) Pattern, Autoantigens of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) and Their Clinical Associations. *Journal Sains Kesihatan Malaysia*, 2010.
11. D. Pacheco, M.E Álvarez. Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Rev. méd. Chile*, 1999.
12. S. Gupta, S. Handa. Cutaneous vasculitides: Clinico-pathological correlation. *Indian Journal of dermatology, venereology and leprology*, 2009.
13. MA. Barnadas, E. Pérez. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol*. 2004.
14. Gaffo A. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin Nirth Am*, 2010.
15. J. Ferrer, M. A. Linari. Clasificación histopatológica de las vasculitis. *Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio*. [Internet]. 2008. Disponible:
<http://www.villavicencio.org.ar/pdf08/160.pdf>