

Vasculitis leucocitoclástica cutánea como marcador de enfermedades sistémicas

ERNESTO MACOTELA-RUIZ*
MARÍA GUADALUPE CORONA-RODRIGUEZ

Se estudiaron 58 pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea. La lesión dermatológica más frecuente fue púrpura, seguida de púrpura palpable. El estudio histopatológico de piel confirmó la lesión vascular inflamatoria: se encontraron dos patrones diferentes del infiltrado celular: 1) con predominio de neutrófilos y 2) con predominio de linfocitos como manifestación de la evolución dinámica del proceso inflamatorio. De acuerdo a las enfermedades general asociadas se agruparon los pacientes en los siguientes grupos: enfermedades autoinmunes, reacción por medicamentos, neoplasias, infecciones e idiopáticas.

CLAVES: vasculitis, púrpura, vasculitis leucocitoclástica.

SUMMARY

Fifty-eight patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis were evaluated. The most frequent cutaneous manifestation was purpura, followed by palpable purpura. Vascular inflammation was confirmed by skin-biopsy: two distinct patterns of cellular infiltrate were found, a neutrophilic-predominant and a mononuclear-predominant type, as a manifestation of the dynamic evolution of the process. On the basis of the associated disease we grouped our cases as follows: autoimmune disease, reaction, malignancy, infection and idiopathic.

KEY WORDS: vasculitis, purpura, leukocytoclastic vasculitis.

* Académico titular.

Ambos autores: Servicio de Dermatología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción

En 1933 Gougerot y Eliaschew¹ describieron seis pacientes que reúnen las características clínicas de nódulos, pápulas eritematosas y manchas purpúricas, y denominaron a esta entidad *Enfermedad trisintomática*. En todos ellos coincidían los siguientes hallazgos histopatológicos: edema del endotelio de los vasos, depósito de material fibrinoide en la pared e infiltrado inflamatorio de polimorfocitos, tanto intactos como pectónicos. Esta fue la primera descripción de vasculitis leucocitoclástica.

Gougerot consideró estos cambios como la forma más leve de reacción de defensa cutánea o "alergide", de la cual la poliarteritis nodosa era la forma más severa, y las denominó *alergides cutáneas*. En 1950 insistió en que la presencia de fragmentos de cromatina (polvo nuclear) dentro de la lesión, debería considerarse como elemento diagnóstico en favor de *alergides*.²

Siete años más tarde Ruitter³ propuso el término de *Arteriolitis alérgica cutis superficialis* para un grupo de lesiones cutáneas, entre las que se encontraba incluido el trisíndrome de Gougerot, y las que a pesar de su polimorfismo clínico tenían el mismo sustrato histopatológico mencionado previamente.

La vasculitis es un proceso clinicopatológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, que se expresa con síndromes clínicos diversos. Esta inflamación puede potencialmente afectar cualquier tejido del organismo; cuando el proceso inflamatorio y necrosante se localiza en vénulas y capilares, particularmente los de la piel, se trata de vasculitis leucocitoclástica, denominada así por la presencia de fragmentos nucleares o clastos.^{2,4,5}

La mayoría de las vasculitis se asocian directa o indirectamente con mecanismos inmunológicos,⁶ y en especial la vasculitis leucocitoclástica con el depósito de complejos inmunes en la pared de los vasos sanguíneos.^{7,8}

A las vasculitis leucocitoclásticas se les ha denominado también vasculitis alérgicas y vasculitis por hipersensibilidad. El término de vasculitis por hipersensibilidad deriva de la observación clínica donde la respuesta inflamatoria se atribuye a antígenos que pueden ser medicamentos, proteínas extrañas, microorganismos, antígenos endógenos, etc. De esta variedad de antígenos implicados en la vasculitis resulta la diversidad de síndromes clínicos que se pueden desarrollar, mismos que podemos agrupar en grupos tales como: enfermedades autoinmunes, neoplasias, reacciones por medicamentos, infecciones y enfermedad del suero entre otras.^{4,9}

La vasculitis leucocitoclástica constituye un patrón de reacción caracterizado histológicamente por necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos pequeños de la dermis, edema del endotelio, infiltrado de polimorfocitos, leucocitoclasia o polvo nuclear y extravasación de eritrocitos.^{10,11}

Las manifestaciones clínicas incluyen un grupo polimorfo de lesiones que se pueden ver a cualquier edad, pero predominan de la tercera a la quinta década de la vida. La lesión clásica es la púrpura palpable. También se pueden observar pápulas, petequias, úlceras y, con menor frecuencia, vesículas, bulas, urticaria, eritema polimorfo, nódulos y livedo reticular.^{5,12}

Material y método

Se revisaron los expedientes de pacientes estudiados en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, de marzo de 1986 a octubre de 1989 con diagnóstico clínico de vasculitis, confirmado mediante el estudio histopatológico de piel. Se recopilaron las características clínicas y se revisaron las laminillas.

De entre 12 615 estudios histopatológicos procesados en el Servicio de Patología del Hospital en el mismo periodo, 1367 correspondieron a piel. De ellos 65 casos fueron clasificados como vasculitis pero sólo 58 llenaron los requisitos para este estudio.

Resultados

De los 58 pacientes, cuarenta y seis (79%) eran mujeres y doce (21%) hombres. Sus edades variaron entre 18 y 75 años, con una media de 39 años.

El aspecto clínico fue púrpura en treinta y cuatro casos (59%) (Figura 1), púrpura palpable en dieciséis casos (28%), con lesiones vesiculares cuatro (7%), úlcera dos (3%) y nódulos dos casos (3%).

La localización más frecuente de las lesiones correspondientes a vasculitis leucocitoclástica (Figura 2) fue en las extremidades inferiores treinta y dos casos (19%), afección también de tronco once casos (19%), y localizadas solamente a las extremidades superiores en cuatro de ellos (7%).

La clasificación histológica reportada fue vasculitis leucocitoclástica en treinta y seis casos (62%), linfocítica en veintiuno (36%) y granulomatosa en un paciente (2%). La revisión de la histopatología confirmó el diagnóstico de leucocitoclástica en las así reportadas. Todas llenaban los siguientes criterios: necrosis fibrinoide de la pared del vaso, edema del endotelio, infiltra-



Figura 1. Aspecto de las lesiones de púrpura en las extremidades inferiores en una paciente con lupus eritematoso generalizado.

do de polimorfonucleares en la pared, leucocitoclasia o polvo nuclear y extravasación de eritrocitos. En cuanto a las reportadas como linfocíticas se observó que los hallazgos predominantes eran edema del endotelio de los vasos, infiltrado tanto de polimorfonucleares como de mononucleares en la pared de los vasos, con predominio de estos últimos, e infiltrado perivascular de mononucleares.

En 55 pacientes (25 %) se encontró enfermedad general asociada a la vasculitis leucocitoclastica, identificada como enfermedad autoinmune en veinte (35 %) (cuadro I), reacción medicamentosa en quince (26 %), neoplasia en ocho (14 %) (cuadro II), enfermedad infecciosa en seis (10 %) (cuadro III), poliarteritis nodosa cutánea en cuatro (7 %), y otras (hepatitis crónica activa y enfermedad de Mucha-Habermann) en dos pacientes (3 %). En tres casos (5 %) no se encontró trastorno agregado alguno, por lo que fueron consideradas como idiopáticas.

Las anomalías de laboratorio fueron elevación de inmunoglobulina G en diez de los quince casos en que se buscó, de inmunoglobulina M en cuatro de quince casos, disminución de la fracción 3 del complemento en siete de diecinueve casos y de la fracción 4 en diez de ellos. Se detectaron cifras significativas de crioglobulinas en dos de los nueve pacientes en que se determinaron.

Cuadro I

Enfermedad autoinmune Asociada a vasculitis leucocitoclastica	
Lupus eritematoso generalizado	12 pacientes
Artritis reumatoide	3 "
Síndrome de Sjögren	2 "
Dermatomiositis	2 "
Enfermedad de Takayasu	1 "
Total	20 pacientes

Cuadro II

Neoplasia asociada a vasculitis leucocitoclastica	
Linfoma linfocítico nodular	1 paciente
Linfoma linfocítico de células pequeñas	1 "
Linfoma de Hodgkin	1 "
Linfoma monocítico	1 "
Linfoma no clasificado	2 "
Carcinoma de mama	1 "
Carcinoma cérvico-uterino	1 "
Total	8 pacientes

Cuadro III

Infecciones asociadas a vasculitis leucocitoclastica	
Púrpura de Henoch-Schönlein	2 pacientes
Sepsis por estafilococo	2 "
Tuberculosis	1 "
Estreptococcia	1 "
Total	6 pacientes

Discusión

Las características clínicas del grupo estudiado correspondieron a las reportadas en la literatura: franco predominio de pacientes del sexo femenino, la mayoría dentro de la cuarta década de la vida, con polimorfismo de lesiones dermatológicas, tales como púrpura, púrpura palpable, vesículas, úlceras y nódulos. La púrpura palpable, manifestación clásica de la vasculitis leucocitoclástica, fue segunda en frecuencia, con un mayor número de pacientes con púrpura. La distribución de las lesiones fue simétrica, localizada principalmente en las extremidades inferiores.

Merced a la biopsia de piel todos los pacientes reunieron los criterios para diagnosticar vasculitis leucocitoclástica, considerando a los reportados como vasculitis linfocítica como una etapa posterior dentro del proceso dinámico de las vasculitis leucocitoclásticas, en base a estudios de seguimiento con biopsias seriadas que han demostrado una evolución en el infiltrado que, de ser en la pared del vaso por polimorfonucleares, pasa a ser predominantemente mononuclear y de localización perivasculare.¹³⁻¹⁵ Diversos autores^{10,16,17} consideran estos hallazgos como vasculitis leucocitoclástica tardía (cuadro IV), difiere en forma importante de la definida como linfocítica pues constituye un tipo poco frecuente de vasculitis y se presenta en la papulosis linfomatoidea y en las neoplasias linfocíticas primarias de la piel.

De los distintos grupos de enfermedades generales asociados a vasculitis leucocitoclástica predominó el de enfermedades autoinmunes, observado en veinte pa-

cientes (35 %). Según la literatura, las dos enfermedades reumáticas que con mayor frecuencia presentan afección vascular de tipo necrótico-inflamatorio son la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado, lo cual fue evidente en nuestra revisión ya que doce pacientes (21 %) cursaban con lupus eritematoso generalizado (Figura 1) y tres con (5 %) artritis reumatoide. Dentro de este mismo grupo se identificaron cinco pacientes con otras enfermedades autoinmunes: síndrome de Sjögren dos (3.5 %), dermatomiositis dos (3.5 %) y enfermedad de Takayasu uno (2 %). Las alteraciones séricas de hipocomplementemia, globulinemia y elevación de inmunoglobulinas se presentaron casi exclusivamente en este grupo de pacientes con enfermedad autoinmune. La poliarteritis nodosa cutánea, también enfermedad autoinmune, fue considerada como un grupo aparte por tratarse de una afección de vasos de mayor calibre y se presentó en cuatro pacientes (7 %) de esta serie, en los cuales no había datos clínicos de vasculitis sistémica.

La reacción medicamentosa es un factor etiológico frecuente de vasculitis leucocitoclástica. Sabemos que hasta un 55 por ciento de pacientes desarrollan vasculitis de pequeños vasos relacionada con la ingesta de medicamentos.⁴ En nuestra serie fue el segundo grupo en frecuencia y se presentó en quince de los cincuenta y ocho pacientes (26 %). Los medicamentos implicados fueron semejantes a los reportados por otros autores: trimetoprim-sulfametoxazol en ocho pacientes (14 %), penicilina en cinco (8 %) y ácido acetilsalicílico (Figura 2) en dos pacientes (3 %).

El grupo de pacientes con neoplasias fue el tercero en frecuencia. Existe una mayor asociación entre vasculitis y neoplasias linfoproliferativas que con otras neoplasias.¹⁷ En nuestra serie seis pacientes (11 %) presentaron neoplasias linfoproliferativas, todas ellas linformas de diferentes tipos (linfoma linfocítico nodular, linfocítico de células pequeñas, Hodgkin, monocítico y no clasificados), y dos carcinomas (mama y cervicouterino). Se conoce que las manifestaciones cutáneas generalmente preceden al diagnóstico de neoplasia hasta en 38 meses, y la evolución o el curso de la vasculitis parece disminuir en severidad mientras que la función de la médula ósea se deteriora;¹⁸ ambas situaciones fueron observadas en nuestro grupo de pacientes. Por la importancia del diagnóstico, una neoplasia, particularmente de origen linfoproliferativo, debe sospecharse en pacientes con vasculitis leucocitoclástica crónica inexplicable.

Al igual que otros autores,^{19,20} incluimos en el grupo de enfermedades infecciosas a la púrpura de Henoch-

Cuadro IV

Características histopatológicas

	Vasculitis		
	Leucocitoclástica	Linfocítica	
		temprana	tardía
Necrosis fibrinoide	++	+	++
Edema del endotelio	++	+	+
Leucocitoclasia	+++	+	-
Infiltrado polimorfonucleares	+++	+	-
Infiltrado mononucleares	+	+++	+++
Extravasación eritrocitos	++	+	++



Figura 2. Púrpura palpable en un paciente con vasculitis leucocitoclástica por ácido acetil-salicílico.

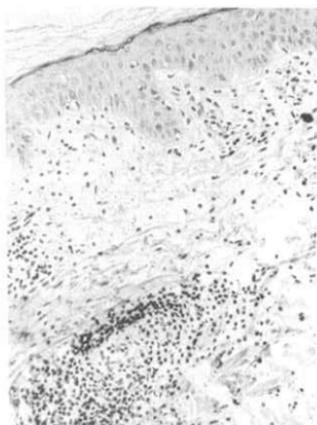


Figura 4. Vasculitis leucocitoclástica, fase tardía, con infiltrado mononuclear.

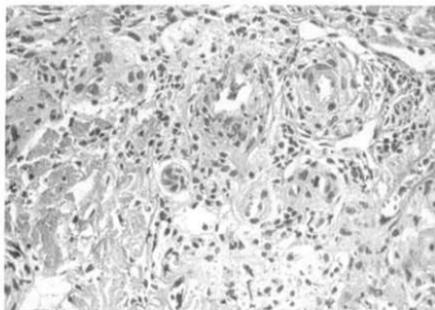


Figura 3. Vasculitis leucocitoclástica. Fase temprana con infiltrado de polimorfonucleares y leucocitoclasia.

Schölein y a todas aquellas en las que se demostró un microorganismo causal. Este grupo fue el cuarto en frecuencia y estuvo formado por seis pacientes (10 %). Predominó la púrpura de Henoch-Schönlein, observada en dos pacientes adultos jóvenes con afección vascular a otros niveles, clínicamente manifiesta por protei-

nuria. En dos pacientes la vasculitis leucocitoclástica estaba asociada a sepsis por bacterias, específicamente estafilococos, en los cuales las lesiones dermatológicas fueron de púrpura, de aspecto necrótico, diseminada a tronco y extremidades. Otras infecciones frecuentes en nuestro medio presentes en nuestra serie, fueron tuberculosis y estreptococcia.

Muchas otras enfermedades se han visto asociadas a vasculitis leucocitoclástica, entre ellas figuran hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, sarcoidosis e hiperglobulinemias.^{18,20} Un paciente en nuestro grupo presentaba la primera.

Las enfermedades generales con vasculitis leucocitoclástica en la piel de nuestros pacientes, se pueden comparar con las descritas por otros autores (Cuadro V).

Sólo en tres pacientes (5 %) no se identificó proceso general asociado a vasculitis leucocitoclástica, por lo que fueron clasificados como idiopáticas. El porcentaje de casos en los que no se encuentra la etiología es muy variado, como podemos ver en las series ilustradas previamente, en las que varía del 16 al 60 por ciento.

Cuadro V

Enfermedades asociadas a vasculitis leucocitoclástica				
	(a)	(b)	(c)	(d)
Enfermedad autoinmune	34.1 %	24 %	14 %	22.5 %
Reacción medicamentosa	25.6	13	12	18.0
Neoplasia	13.7	8	2	9.0
Enfermedad infecciosa	10.3	13	4	13.5
Poliarteritis nodosa cutánea	6.9	7	-	-
Otras	3.5	19	8	18.0
Idiopáticas	5.2	16	60	18.0

(a) Estudio presente

(b) Sánchez, 1985²⁰(c) Hodge, 1987¹⁸(d) Mackel, 1982²¹

Conclusiones

Se corroboraron las características clínicas e histopatológicas de la vasculitis leucocitoclástica en piel reportadas en la literatura. Estas lesiones se pueden considerar como marcadores de un grupo polimorfo de enfermedades generales con las cuales se asocia.

En la presente serie estas enfermedades correspondieron a proceso autoinmunes, infecciones, reacciones por medicamentos, neoplasias y un grupo mixto que incluyó hepatitis crónica activa y enfermedad de Mucha-Habermann o parapsoriasis liquenoide y varioliforme aguda. Las asociaciones más frecuentes fueron los procesos autoinmunes y las reacciones medicamentosas.

Referencias

- Duperrat B. A propos des angéites leucocytoclastiques. *Ann Derm Syphil* 1972; 99: 391-2.
- Gougerot HT, Duperrat B. The nodular dermal allergides of Gougerot. *Br J Dermatol* 1954; 66: 283-6.
- Ruiter M, Molenaar I. Ultrastructural changes in arterioiditis (vasculitis allergica cutis superficialis). *Br J Dermatol* 1970; 83: 14-26.
- Cupps T, Fauci A, (Eds) The vasculitides, mayor problems in internal medicine. Philadelphia: Saunders, 1981: 50-71.
- Bacon P. Vasculitis, clinical aspects and therapy. *Acta Med Scand* 715 (suppl): 157-163.
- Fauci A, Haynes B, Kats P. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676.

- Sams W, Claman H, Kohler P, McIntosh R, Small P. Human necrotizing vasculitis: immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 441-445.
- Schroeter A, Copeman P, Jordon R, Sams W, Winkelmann R. Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. *Arch Dermatol* 1971; 104: 251-9.
- Jorizzo J, Solomon A, Zanolli M, Leshin B. Neutrophilic vascular reactions. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 983-1005.
- Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978; 333-383.
- Lever W, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 6ta. ed. Philadelphia: Lippincott, 1983: 167-170.
- Berg R, Kantor G, Bergfeld W. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27: 468-472.
- Zax R, Hodge S, Callen J. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990; 126: 69-72.
- Smoller B, Nutt S, Contreras F. The natural history of vasculitis. What the histology tells us about pathogenesis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 84-9.
- Pierson K. Leukocytoclastic vasculitis viewed as a phase of immune mediated vasculopathy. *Sem Thromb Hemostasis* 1984; 10: 196-201.
- Greer J, Longley S, Edwards L, Effenbein G, Panush R. Vasculitis associated with malignancy. *Medicine* 1988; 67: 220-230.
- Longley S, Caldwell J, Panushy R. Paraneoplastic vasculitis. *Am J Med* 1986; 80: 1027-1030.
- Hodge S, Callen J, Ekenstom E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 279-284.
- Scott D. Classification and treatment of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 251-257.
- Sánchez N, Van Hale H, Su D. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-224.
- Mackel S, Jordon R. Leukocytoclastic vasculitis, cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 296-301.