

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i2.5699>

Vasculitis leucocitoclástica cutánea asociada con fármacos

Drug associated cutaneous leukocytoclastic vasculitis.

Mirza Palacios-Rojo,¹ José Antonio Ortega-Jiménez,² Karen Guadalupe García-Castillo,¹ Dulce Olivia Tabares-Moreno,¹ Jorge Mauricio De la Roca-Chiapas¹

Resumen

ANTECEDENTES: La vasculitis leucocitoclástica es una enfermedad autoinmunitaria confinada a vasos de pequeño calibre; cuando esta enfermedad afecta exclusivamente la piel se denomina vasculitis leucocitoclástica cutánea. Es un padecimiento poco común, con incidencia anual de 30 casos por cada millón; su origen es multifactorial y la administración de fármacos es una de las causas más frecuentes.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 20 años de edad, quien manifestó un cuadro de faringitis, tratada por facultativo con ampicilina y diclofenaco; 24 horas después de su ingesta tuvo una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades, constituida por numerosas lesiones purpúricas palpables y ampollas flácidas de contenido serohemático; se realizó protocolo de estudio descartando proceso infeccioso y afección sistémica. La biopsia de piel reportó vesículas subepidérmicas, necrosis focal en la epidermis y hemorragia, dermis papilar con infiltrado inflamatorio crónico y agudo (neutrófilos) con disposición perivascular con polvo nuclear, compatible con vasculitis leucocitoclástica. Se determinaron los fármacos como factor desencadenante y se realizó manejo con el retiro de los mismos, así como tratamiento sintomático. La paciente tuvo remisión del cuadro sin secuelas.

CONCLUSIONES: Su baja incidencia, la gran variabilidad de manifestaciones clínicas y su origen multifactorial convierten a la vasculitis leucocitoclástica en todo un reto diagnóstico. En la actualidad los criterios diagnósticos están poco establecidos, por lo que es imprescindible la realización de biopsia de piel. Los pilares del tratamiento son la suspensión del factor desencadenante y el manejo sintomático.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis leucocitoclástica cutánea; fármacos; enfermedad autoinmunitaria.

Abstract

BACKGROUND: *Leukocytoclastic vasculitis is an autoimmune disease confined to small vessels. When this disease affects exclusively the skin, it is called cutaneous leukocytoclastic vasculitis. It is a rare condition, with annual incidence of 30 cases per million; its etiology is multifactorial and drug use is one of the most frequent causes.*

CLINICAL CASE: *A 20-year-old female patient who presented with pharyngitis, managed by a physician with ampicillin and diclofenac; 24 hours after ingestion, presented disseminated dermatosis affecting trunk and extremities by numerous palpable purpuric lesions and flaccid blisters with serohematic content; study protocol was carried out discarding infectious process and systemic involvement. Skin biopsy reported subepidermal vesicles, epidermis with focal necrosis and hemorrhage below, papillary dermis with chronic and acute inflammatory infiltrate (neutrophils) with perivascular disposition with nuclear dust, compatible with leukocytoclastic vasculitis. The drugs were determined as the triggering factor and management was carried out with their discontinuation, as well as symptomatic treatment. The patient presented remission without sequelae.*

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Río Blanco, Secretaría de Salud, Río Blanco, Veracruz, México.

² Servicio de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla, México.

Recibido: mayo 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Mirza Palacios Rojo
mirzapalacios@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Palacios-Rojo M, Ortega-Jiménez JA, García-Castillo KG, Tabares-Moreno DO, De la Roca-Chiapas JM. Vasculitis leucocitoclástica cutánea asociada con fármacos. *Dermatol Rev Mex* 2023; 67 (2): 239-244.

CONCLUSIONS: *Its low incidence, the great variability of clinical manifestations and its multifactorial etiology make leukocytoclastic vasculitis a diagnostic challenge. Currently, the diagnostic criteria are not well established, so it is essential to perform a skin biopsy. The mainstays of treatment are the suspension of the triggering factor and symptomatic management.*

KEYWORDS: *Cutaneous leukocytoclastic vasculitis; Drugs; Autoimmune disease.*

ANTECEDENTES

La vasculitis leucocitoclástica es un término histopatológico que define vasculitis de vasos pequeños en donde hay infiltración inflamatoria compuesta por neutrófilos y al pasar el tiempo pueden encontrarse linfocitos.¹ Puede afectar uno o más órganos; la afección cutánea es muy frecuente y puede constituir la única manifestación de la enfermedad, su aparición ocurre principalmente en las extremidades inferiores y en este caso se le denomina vasculitis leucocitoclástica cutánea.

Es un padecimiento poco común; en 1998 Watts y colaboradores reportaron una incidencia anual probada por biopsia de 38.6 por millón, y actualmente su incidencia anual varía de 30 a 45 por millón.^{2,3} La frecuencia es equivalente entre sexos y el límite de edad es muy amplio.² La causa es variada, con mayor frecuencia se encuentran las infecciones (23%), la administración de fármacos (12%), procesos sistémicos asociados o causa idiopática (72%) [Cuadro 1].⁴ Entre los fármacos, en primer lugar está la familia de los antibióticos betalactámicos⁵ y en segundo lugar los antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto al diagnóstico, las características clínicas clave de la vasculitis leucocitoclástica cutánea son la púrpura palpable con loca-

lización en las extremidades inferiores y la afección en pequeños vasos.⁶ Los exámenes de laboratorio en adultos deben incluir todo tipo de serología y cultivo pertinente, hemograma completo, creatinina sérica, análisis de orina, pruebas de función hepática, velocidad de sedimentación globular, radiografía de tórax, biopsia cutánea para tinción con hematoxilina y eosina e inmunofluorescencia directa.⁴ La biopsia de piel es el patrón de referencia para la confirmación histológica; sin embargo, el diagnóstico definitivo resulta de la integración de los hallazgos histológicos con los de la historia clínica, la exploración física y los exámenes de laboratorio y de gabinete¹⁷ que habrá que practicar únicamente y de forma escalonada según los datos clínicos del paciente.⁸

La clasificación de las vasculitis actualmente está débilmente establecida. En 2012 se definió, según el Consenso Internacional de Chapel Hill, que la vasculitis leucocitoclástica cutánea es una vasculitis que se limita a un órgano, en este caso la piel, considerándose que habrá de redefinirse en caso de evolucionar a vasculitis sistémica o glomerulonefritis;⁹ sin embargo, algunos estudios recientes han propuesto que la afectación sistémica puede ser más común de lo que se cree, ya que se ha encontrado que incluso el 43% de los pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea tienen afección

Cuadro 1. Causas de la vasculitis leucocitoclástica¹⁶**Reacciones a fármacos**

- Beta-lactámicos*
- Penicilina
- Sulfas
- AINEs*

Infecciones

- Viral (hepatitis B o C/VIH)
- Bacterianas (estreptococo, estafilococo, *Chlamydia*, micobacterias)
- Fúngicas (*Candida*)
- Protozoos

Neoplasias

- Hematológicas (linfoma no Hodgkin, linfoma de células T de adultos, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström)
- Sólidas (pulmón, colon, riñón, mama, próstata, cabeza y cuello)

Inflamatorias

- Enfermedad de tejido conjuntivo (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet)
- Vasculitis (síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, poliangeítis nodosa)
- Eritema elevatum diutinum
- Vasculitis nodular
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de *bypass* intestinal
- Crioglobulinemia II, III

* Son los más frecuentes.

renal. Por ello, con base en la revisión de la bibliografía de estudios de casos y controles y la experiencia clínica, esta afección debe considerarse una enfermedad cutánea con potencial a progresar a un trastorno sistémico, que incluso puede llegar a ser mortal en una minoría de pacientes.¹⁰ La mayoría de estos pacientes suelen tener un episodio único que se alivia espontáneamente en varias semanas y el pronóstico de la vasculitis exclusivamente cutánea suele ser bueno. En ausencia de enfermedad sistémica, el tratamiento de la enfermedad es sintomático, debe eliminarse el factor asociado, restringir fármacos, en especial antibióticos, la aplicación de compresas en zonas lesionadas, reposo, elevación de extremidades y un ambiente cálido pueden ser de gran ayuda; pueden prescribirse antihistamínicos y antiinflamatorios

no esteroideos si éstos no están relacionados como desencadenantes.¹¹

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 20 años de edad quien no tenía antecedentes médicos de relevancia. Inició su padecimiento con dolor faríngeo y fiebre, recibió tratamiento por su facultativo a base de ampicilina y diclofenaco; 24 horas después inició con lesiones purpúricas en los miembros pélvicos y se agregó en el transcurso de horas algunas flictenas. Las lesiones fueron progresando de manera ascendente hasta afectar el abdomen y por último se agregó dolor tipo ardoroso en las zonas afectadas. Acudió al área de urgencias y los estudios de laboratorio reportaron leucocitos de $16.6 \times 10^9/L$, neutrófilos 79%, plaquetas $445,000/\mu L$ y el resto de los estudios de laboratorio sin anormalidades, incluido el análisis de orina, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de hepatitis B, C y VIH, que resultaron negativas. A la exploración física oral se encontró hiperemia faríngea, sin exudado, así como una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades de los que afectaba el abdomen, los glúteos, los muslos, las piernas y el dorso de los pies, constituida por numerosas lesiones purpúricas palpables y ampollas flácidas de contenido serohemático (**Figura 1**) de evolución aguda, acompañada de sensación urente ocasional. La biopsia de piel reportó vesículas subepidérmicas, necrosis focal en epidermis y hemorragia (**Figura 2**), dermis papilar con infiltrado inflamatorio crónico y agudo (neutrófilos) con disposición perivascular con polvo nuclear (**Figura 3**), compatible con vasculitis leucocitoclástica. Para su tratamiento, debido a la sospecha de la administración de fármacos como el factor desencadenante, se realizó la suspensión de los mismos y se dio manejo sintomático con antihistamínico más secante tópico. A las 48 horas de la suspensión del fármaco la paciente se encontraba con menor cantidad de lesiones y sin dolor. Las lesiones



Figura 1. Lesiones purpúricas palpables y ampollas flácidas de contenido serohemático.



Figura 2. Microfotografía del estudio histopatológico, se observa vesículas subepidérmicas, necrosis focal en la epidermis y hemorragia por debajo de ésta. En la dermis media hay infiltrado inflamatorio con disposición perivascular. HE, 20X.

desaparecieron por completo a los 10 días sin dejar secuelas.

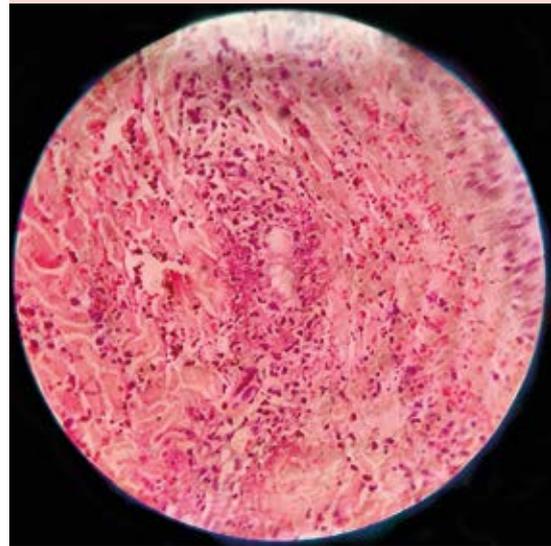


Figura 3. Acercamiento de la afección vascular con infiltrado inflamatorio agudo (neutrófilos), polvo nuclear, depósito de fibrina en la pared vascular y extravasación de eritrocitos. HE, 60x.

DISCUSIÓN

La vasculitis leucocitoclástica ocurre en asociación con enfermedades crónicas o puede ser precipitada por infecciones o fármacos; el factor desencadenante se detecta entre el 54 y el 67.2% de los casos o puede aparecer por causa desconocida. Entre los fármacos, en primer lugar, está la familia de los antibióticos betalactámicos,⁵ los cuales, en muchos estudios en relación con los efectos adversos a medicamentos, son los que causan la mayoría de éstos.¹² En un estudio retrospectivo realizado en España en 2014 se identificaron 239 casos de vasculitis cutánea por fármacos, de los cuales 149 fueron por antibióticos, principalmente betalactámicos, con proporción del 45.6%, de los cuales el 38.4% se debieron a penicilinas y el 7.1% a cefalosporinas.¹³ En segundo lugar están los antiinflamatorios no esteroideos, aunque es

menos frecuente y existe poca bibliografía en referencia a esto. Se revisó un reporte de caso del año 2000 de vasculitis leucocitoclástica inducida por naproxeno, donde el diagnóstico se estableció en relación con el antecedente de administración del fármaco y la asociación que tuvo con el inicio de inflamación vascular cutánea, la evidencia histopatológica por biopsia de piel y finalmente por el alivio rápido del cuadro clínico y bioquímico después de discontinuar los fármacos.¹⁴ En contraste, en 2010 se reportó el caso de una paciente que manifestó un cuadro atípico de vasculitis leucocitoclástica, secundario a la administración de naproxeno; se estableció el diagnóstico por biopsia de piel y se retiró el fármaco desencadenante; sin embargo, debido a la gravedad del cuadro, resultó en isquemia de miembros, que de manera subsecuente requirió amputación. Por tanto, está documentado que las vasculitis que inicialmente se limitan a nivel cutáneo pueden progresar hacia afección sistémica, llegando a ser un cuadro clínico muy heterogéneo y, de ser severo, puede evolucionar a lesión renal, pericarditis y pleuritis.¹⁵

El abordaje diagnóstico implica todo un reto debido a la gran variabilidad de sus manifestaciones clínicas y sus múltiples causas, aunado a la falta de una clasificación universalmente aceptada y de criterios diagnósticos bien establecidos, por lo que la biopsia de piel tiene un papel fundamental, ya que constituye el patrón de referencia para la confirmación histológica y establecimiento del tipo histológico específico. Debido a lo anterior, a lo rápidamente progresivas que pueden ser las lesiones y a lo aparatoso que puede ser el cuadro del paciente, se recomienda, en general y por la experiencia que se tuvo en este caso, que una vez detectada una posible causa, como puede ser la administración de fármacos, se trate o se elimine la causa de inmediato, en espera del reporte de biopsia para su confirmación y, de no haber afección sistémica, el manejo no debe ser agresivo, ya

que son procesos agudos y de alivio espontáneo que afectan la piel y no constituyen ninguna amenaza de deterioro progresivo de los órganos internos. Una vez que se descarta que se trate de un caso con afección sistémica, se considera que la vasculitis leucocitoclástica cutánea tiene usualmente un buen pronóstico, sin olvidar que existe una pequeña cantidad de pacientes con un curso menos favorable que han tenido remisión de los síntomas después de seis meses o incluso un año, y otros pacientes han tenido persistencia crónica de los síntomas durante meses o años.^{16,17}

REFERENCIAS

1. Gota C, Calabrese L. Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Clin Rheumatol* 2013; 8: 49-60. doi: 10.2217/IJR.12.79.
2. Hernández-López A, Panigua-Tapia M, Cortés-Rojo C, Rodríguez-Orozco AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Med Int Méx* 2019; 35 (2): 251-267. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2351>.
3. Watts R, Jolliffe V, Grattan C, Elliott J, et al. Cutaneous vasculitis in a defined population—clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25 (5): 920-4.
4. Russell J, Gibson L. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2006; 45 (1): 3-13. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02898.x.
5. Mohamed Z. Hypersensitivity vasculitis in a young adult. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2018; 32 (2): 78. doi: 10.4103/ijaai.ijaai_11_18.
6. Baigrie D, Bansal P, Goyal A, et al. Leukocytoclastic vasculitis. [Updated 2020 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482159/>.
7. Meza-Ayala CM, Dehesa-López E, Ruelas-Perea A, Peña-Martínez E. Vasculitis leucocitoclástica: un reto diagnóstico para el médico internista. *Med Int Mex* 2015; 31 (1): 113-118.
8. Ruelas VA, García HL, Reyes GE, Flores SL, et al. Causas de vasculitis cutánea en 59 pacientes mexicanos. Experiencia de un centro de tercer nivel. *Dermatología Rev Mex* 2011; 55: 334-341.
9. Fiorentino D. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (3): 311-340. doi: 10.1067/mjd.2003.212.
10. Carlson J, Ng B, Chen K. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27 (6): 504-528. doi: 10.1097/01.dad.0000181109.54532.c5.

11. Casano V, Fernández C, Ibero I, y col. Vasculitis Leucocitoclásticas. Sección de Reumatología. Hospital de Elda. Alicante. Cap. 16, pág. 289-299.
12. Vardakas K, Kalimeris G, Triarides N, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics, Expert Opinion on Drug Safety, 2018;17:5, 499-508, doi: 10.1080/14740338.2018.1462334.
13. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, et al. Drug-associated cutaneous vasculitis: study of 239 patients from a single referral center. J Rheumatol 2014; 41 (11): 2201-7. doi: 10.3899/jrheum.140390.
14. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir A. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. Clin Rheumatol 2000; 19 (3): 242-4. doi: 10.1007/s100670050167.
15. 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 Rep 2010; 4: 204. doi: 10.1186/1752-1947-4-204.
16. Barnadas M, Pérez E, Gich I, Llobet J, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Int J Dermatol 2004; 43 (1): 19-26. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.01714.x.
17. Cribier B, Couilliet D, Meyer P, Grosshans E. The severity of histopathological changes of leukocytoclastic vasculitis is not predictive of extracutaneous involvement. Am J Dermatopathol 1999; 21 (6): 532-536. doi: 10.1097/0000372-199912000-00005.

