

HOSPITAL PROVINCIAL CLÍNICO-QUIRÚRGICO" Dr. JOSÉ R .LÓPEZ TABRANE".
Vasculitis Leucocitoclástica. Presentación de un caso.
Hypersensitivity vasculitis. Presentation of a case.

AUTORES:

Dra. Isis de la C. Sotelo Suárez .(1)
Dr. Ubaldo Lorenzo Valdés (2)
Dr. Cristóbal Pancorbo Sandoval (2).
Dra. Odalys Vázquez Díaz (3)

(1) Especialista de 1er. Grado en Medicina Interna.
(2) Especialista de 1er. Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Instructor FCMM
(3)Especialista de 1er. Grado en Angiología y Cirugía Vascular.

RESUMEN

La vasculitis es la inflamación y necrosis de las paredes vasculares como manifestación paraneoplásica de un Linfoma No Hodgkin. La Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea es la inflamación de las paredes vasculares de pequeño calibre, como dermatosis paraneoplásica en un caso de Linfoma no Hodgkin. Presentamos un caso de un hombre de 42 años que comenzó con lesiones en forma de pápulas palpables confluyentes, que progresivamente aparecieron signos de necrosis distal, con tratamiento mutilador como consecuencia de la gravedad de las lesiones, en el transcurso del año se realiza el diagnóstico de un linfoma no Hodgkin de células pequeñas y grandes hendidas. La vasculitis leucocitoclástica es la forma más frecuente de vasculitis paraneoplásica y su incidencia es mayor en los procesos linfoproliferativos, el curso relativamente benigno que suele tener este tipo de vasculitis se tornó crónico y recidivante ante la presencia de un proceso oncoproliferativo.

DESCRIPTORES(DeCS):

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD/diagnóstico
VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD/epidemiología
VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD/patología
VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD/cirugía
HUMANO
ADULTO

INTRODUCCIÓN

La vasculitis incluye inflamación y necrosis de las paredes vasculares; la expresión clínica depende del lugar, del tipo y del tamaño de los vasos involucrados, así como la severidad de la inflamación asociada; conformando las características diferenciales que definen a los síndromes vasculíticos, aunque las superposiciones son frecuentes (1, 2). La piel y el tejido celular subcutáneo se afectan frecuentemente, pudiendo presentarse de varias formas desde cambios de coloración, púrpura, equimosis y necrosis que pueden ser la manifestación inicial y más accesible de una vasculitis sistémica o localizada. Las clasificaciones de las vasculitis se basan principalmente en criterios morfológicos como el tamaño de los vasos afectados o el tipo de infiltrado inflamatorio (granulocítico o linfomonocitario). No existe la clasificación ideal. La heterogeneidad entre los diversos síndromes, su solapamiento clínico-patológico y la ausencia de un agente

etiológico reconocido en la mayoría de ellos, ha dificultado un consenso generalizado para su clasificación. La más extendida en la actualidad es la adoptada en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH)(1994), que diferencia los diversos síndromes vasculíticos según el tamaño del vaso lesionado.(3-5,8) Conforman un grupo heterogéneo de entidades relativamente frecuentes de etiologías y manifestaciones diversas. El daño vascular puede ser un proceso primario o puede estar asociado a otra entidad, como enfermedades del tejido conectivo o autoinmunes, infecciones y neoplasias.(3-7) Las vasculitis paraneoplásicas son algunas enfermedades de la piel que pueden ser marcadores de la presencia de un cáncer visceral y permiten el diagnóstico precoz de un cáncer oculto. Estas dermatosis son manifestaciones inespecíficas o indirectas y muy variadas en su presentación clínica a diferencia de las metástasis cutáneas que son la invasión directa del cáncer en la piel. (9)

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años de edad con antecedentes previos de buen estado de salud que sin una causa definida comienza con lesiones diseminadas en el cuerpo, pruriginosas, en forma de pápulas y púrpuras palpables que conflúan en placas y respetaban la cara, acompañado de toma del estado general, fiebre, prurito y enrojecimiento en región acral de la nariz; progresivamente aparecen edemas en miembros superiores hasta tercio distal de los brazos y en miembros inferiores hasta proximal de la pierna con cambios de coloración distal (cianosis reversible).



En el transcurso de cinco días el paciente presentaba empeoramiento clínico con lesiones distales del pie derecho y toma de todos los dedos (úlceras y necrosis), cianosis irreversible húmeda y segregante, lesiones superficiales en las manos con ampollas, edemas y cianosis distal, dolor que sólo mejoraba con opiáceos. En estas condiciones asumimos al paciente luego de haber recibido tratamiento con antihistamínicos y esteroides; ante la intensidad de las lesiones fue necesario realizar amputación transmetatarsiana del pie derecho tomando muestra para biopsia de partes sanas.



En relación con la clínica del paciente se establecieron una serie de exploraciones para determinar la afectación sistémica, lógicamente la profundidad de la búsqueda

se limitó ante las evidencias clínicas, sin manifestaciones sistémicas evidentes, lo cual no justificaba otros procedimientos invasivos. El resultado de los estudios enzimáticos, de función renal y hematológicos fueron negativos, no siendo posible realizar tests serológicos (ANA, Crío globulinas, ANCA y niveles de complemento), pues las condiciones del centro no lo permitieron. El diagnóstico confirmativo fue considerado por el resultado de la biopsia que evidenció inflamación de los vasos con edema endotelial, necrosis fibrinoide de los vasos capilares, infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, con fragmentación de los núcleos, hemorragia y trombosis.



La conducta estuvo encaminada sobre algunos objetivos; en primer lugar suspender fármacos sensibilizantes, tratar de ser tan agresivos como lo estaba siendo la enfermedad en las circunstancias en que se encontraba el paciente y actuar con rapidez, pues al recibirlo ya era portador de un tratamiento mutilador en uno de sus miembros. Desde un inicio se usaron dosis altas de esteroides sistémicos (metilprednisolona de 40 a 60 mg/kg/día), antibioticoterapia de amplio espectro y evolutivamente fue necesaria la utilización de inmunosupresores como la ciclofosfamida en dosis de 2mg/kg/día para su remisión. En el transcurso de tres meses presentó un nuevo cuadro de menor intensidad, pero que le ocasionó la pérdida de las falanges distales de los dedos de la mano derecha, a nuestra consideración la evolución de este paciente se tornaba agresiva y recidivante, a diferencia del curso acostumbrado en esta patología, al examen físico no se comprobaron alteraciones significativas excepto una frecuencia cardíaca mayor de 100 latxmin y hepatomegalia de 2 cm que se comprobó por ecografía con un aumento de la ecogenicidad hepática sin otras alteraciones, se repitieron estudios serológicos, hematológicos, pruebas de función renal y hepática, así como serología de VIH, como único resultado encontramos anemia de 102gxl y leucocitosis a predominio de segmentados. Seis meses después el paciente ingresa con fiebre vespertina de hasta 38 o c, náuseas, intolerancia a los alimentos, distensión abdominal, edemas en miembros inferiores, pérdida de peso y toma del estado general, al examen físico se encontró palidez cutaneomucosa, taquicardia, hepatoesplenomegalia, ascitis de mediana cuantía, edemas en miembros inferiores de fácil godet y adenopatías en región supraclavicular de tres a cuatro cm, de consistencia de caucho, adheridas a planos profundos y en región inguinal con iguales características pero movibles. Por ultrasonografía se corroboró aumento del hígado y bazo de cuatro cm con presencia de ganglios linfáticos periaórticos y líquido libre en cavidad, en la hematimetría presencia de una anemia de tipo hemolítico y pruebas de función hepática alteradas. El diagnóstico confirmativo se obtuvo por la interpretación anatomopatológica del tejido tumoral del ganglio linfático supraclavicular como un Linfoma No Hodgkin de células pequeñas y grandes hendidas.

DISCUSIÓN

La Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea engloba un grupo de síndromes que producen inflamación mediada por inmunocomplejos, de vasos capilares, venulas y arteriolas cutáneas, con cambios histológicos que se describen bajo el término de

Vasculitis Leucocitoclástica (neutrófilos fragmentados), criticado este término por múltiples autores, pues estos elementos pueden aparecer incluso en afectación de vasos de mediano calibre. (5-7)

Dentro de este grupo de las vasculitis por hipersensibilidad concomitan el síndrome de Schonlein-Henoch, la vasculitis crioglobulinémica, enfermedad del suero, vasculitis inducidas por medicamentos, deficiencias congénitas del complemento, relacionadas con enfermedades neoplásicas, infecciosas y del tejido conectivo. Representando entre un 17 y 19 % de todas las vasculitis, suele presentarse a cualquier edad y en ambos sexos.(2, 11,12)

Dentro del grupo de vasculitis de vasos pequeños existe un subgrupo de vasculitis asociadas a ANCA que está formado por la poliangeitis microscópica (PAM), la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la vasculitis leucocitoclástica. Adicionalmente, la glomerulonefritis extracapilar paucimmune primaria se considerada en la actualidad como una vasculitis localizada en el capilar glomerular y con ANCA positivo. Se denomina vasculitis por hipersensibilidad al presentarse, en muchas ocasiones, como una reacción aberrante frente a antígenos de diferente naturaleza como componentes microbianos, fármacos, productos tumorales u otras sustancias exógenas o endógenas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce el factor desencadenante.(8,10-3) En los pacientes portadores de una vasculitis, la asociación de una neoplasia maligna tiene una prevalencia media del 5 %. La vasculitis leucocitoclástica es la forma más frecuente de vasculitis paraneoplásica, seguida de la panarteritis nodosa. La incidencia es claramente mayor en relación con neoplasias hematológicas (fundamentalmente en los procesos linfoproliferativos y en los síndromes mieloproliferativos) que con los tumores sólidos. Algunos linfomas pueden asociarse a vasculitis leucocitoclástica, mientras que vasculitis PAN-like se asocia a leucosis de células pilosas, leucosis linfoblástica aguda o mieloma múltiple. (14,15)

Aunque los estímulos antigénicos relacionados son heterogéneos, estos trastornos comparten la característica de afectar pequeños vasos por una reacción inmunológica tipo III, mediada por complejos inmunes, donde éstos activan el sistema de complemento, produciendo la fracción C3 y C4, que ocasiona la quimiotaxis de PMN que liberan enzimas lisosomales dando lugar a un daño tisular. Otros mecanismos implicados son la producción de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), anticuerpos anticélula endotelial, y la respuesta inmunológica mediada por células T frente a antígenos presentes en la pared arterial. Sea cual sea la etiología y patogenia, el resultado es la aparición de un infiltrado denso de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares. Estas células producen mediadores (citokinas y factores de crecimiento) capaces de perpetuar el proceso inflamatorio mediante la producción de factores quimiotácticos como IL-1, IL-4 y TNF-alfa, con la consiguiente aparición de manifestaciones sistémicas (pérdida de peso, fiebre) y oclusión vascular (por espasmo, trombosis, o proliferación de la íntima con fibrosis. Los mecanismos etiopatogénicos implicados en el desarrollo de los síndromes paraneoplásicos pueden ser diversos y no están del todo aclarados, proponiéndose: la producción de proteínas activas (hormonas, factores de crecimiento, citocinas, proteínas oncofetales, inmunoglobulinas); mecanismo autoinmune; producción de un receptor ectópico que bloquee las hormonas fisiológicas; reacciones antigénicas y/o tóxicas. (13-19) El hallazgo histológico característico es la leucocitoclasia o aparición de residuos nucleares de los neutrófilos fragmentados en la fase aguda de la inflamación. En los estadios subagudo y crónico predomina el infiltrado mononuclear, y con frecuencia hay extravasación de hematíes dando lugar a la púrpura palpable. Los vasos más afectados son las vénulas postcapilares. A diferencia de otros cuadros vasculíticos, todas las lesiones examinadas en un momento determinado suelen estar en el mismo estadio evolutivo, y es frecuente la detección de depósitos de

inmunoglobulinas y componentes del complemento en las zonas inflamatorias.(8,13)

Los linfomas pueden expresarse con alteraciones cutáneas de tipo vasculítico (linfomonocítico o leucocitoclástico o infiltrados perivasculares) como manifestaciones paraneoplásicas, y los síndromes mieloproliferativos que simulan vasculitis, pueden presentar problemas refractarios al tratamiento, en ocasiones por la dificultad diagnóstica y en otros por las dificultades del tratamiento. (15,16) Hipócrates se refería a la piel como el espejo del cuerpo, así en ocasiones un simple síntoma cutáneo puede hacernos sospechar la presencia de un cáncer visceral. (19-21)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS , Hayes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. *Ann Int Med* 1978; 89:660.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K.. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of International consensus conference. *Athritis Rheum* 1994; 37:187-92.
3. Hunder GG, Arend WP. The American College of rheumatology criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheumatism* 1990; 33:1065-136.
4. Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:897-9.
5. Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Eng J Med* 1997, 337:1512.
6. Lotti T. Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:667.
7. Ledford DK. Immunologic aspects of vasculitis and cardiovascular diseases. *JAMA* 1997; 278:1962.
8. Pall AA, Savage COS. Mechanism of endothelial cell injury in vasculitis. *Springer Semin Immunopathol* 1994;16:23-37.
9. Vielhauer V Herzinger T, Korting HC. The sign of Leser Trélat: Iparaneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. *Eur J Med Research* 2000; 5: 512-6.
10. Rasmussen N, Jayne DR, Abramowitz D. European therapeutic trial in ANCA associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101(suppl 1):29-34.
11. Ghersetich I, Campanile G, Comacchi C, Romagnoli P, Lotti T. The Cell-mediated Pathway in the Pathogenesis of the Leukocytoclastic Form of Cutaneous Necrotizing Vasculitis. En: *Dermatology*; 2000. p. 140.
12. Ghersetich, Lotti T. Classification of leukocytoclastic vasculitis and relation to systemic disease. 20 ed. Paris: World Congress of Dermatology 1-5 July 2002.
13. Hagen C, Ballieux, Beps, Van ES .Antineutrophil Cytoplasmic antibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenic consequences. *Blood* 2002; 81: 1996-2002.
14. García-Conde Brú J, Cervantes Rupérez A. Síndromes paraneoplásicos. En: Díaz Rubio M, Espinós D, eds. *Tratado de Medicina Interna*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994. p. 1160-6
15. Nguyen Vt, Ndoye A. Classification, clinical manifestations and immunopathologic mechanism of endothelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137-193-206.
16. Pavlidis NA, Klouvas G. Cutaneous lymphocytic vasculopathy in lymphoproliferative disorders a paraneoplastic lymphocytic vasculitis of the skin. *Leukemia Lymphoma* 1995; 16: 477-82.
17. Neal E, Feit MD, Jeffrey M. Meinberg, MD, Vicent A. Deleo. *Int J Dermatol* 2004; 43(12):886.

18. Santaolalla M. Urticaria: Revisión de 12 casos. *Allergol et Inmunopathol.* 2002; 30 Greaves M. Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72
19. Carrasquer Moya C, López-Baeza JL, Fernández Alonso E, Duran M, Pelaez Hernández A. Vasculitis: características clínicas y diagnósticas. *Allergol Inmuno Clin* 2001; 16(3): 218-24.
20. Niandet P, Rose B, Appel G, Hunder G. Henoch Sholein Purpura. *UP to Date* 8(1); 2000.
21. Polo García LA, Ferri-Nigues B, Martínez Escribano J, Martínez Barba E. Vasculitis Pustular de las Manos. IV- CVHAP; 2001.

SUMMARY

Vasculitis is the inflammation and necrosis of the vascular walls as a paraneoplastic manifestation of a No-Hodgkin lymphoma. Skin hypersensitivity vasculitis is the inflammation of the small diameter vascular walls as paraneoplastic dermatosis in a No-Hodgkin lymphoma case. We present the case of a 42-years-old man that began with palpable concluding purple lesions in papular form, signs of distal necrosis appeared progressively, with mutilating treatment as a consequence of the seriousness of the lesions. During the year, a No-Hodgkin lymphoma of split small and big cells was diagnosed. The hypersensitivity vasculitis is the most frequent form of paraneoplastic vasculitis and its incidence is greater in limphoperative processes. The relatively benign course this kind of vasculitis is accustomed to have, became chronic and recidivate in the presence of an oncoproliferative process.