



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL
“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS
CUTÁNEAS”

AUTOR

Javier Loricera García

DIRECTORES

Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Ricardo Blanco Alonso

María del Carmen González Vela

Santander 2015



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe del Sección de Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS”

Que presenta el Licenciado en Medicina Javier Loricera García para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 8 de Mayo de 2015

Miguel Ángel González-Gay Mantecón



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

RICARDO BLANCO ALONSO, Facultativo Especialista del Servicio de
Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS
CUTÁNEAS”**

Que presenta el Licenciado en Medicina Javier Loricera García para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 8 de Mayo de 2015

Ricardo Blanco Alonso



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ VELA, Profesora Asociada de Anatomía Patológica de la Universidad de Cantabria y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS”

Que presenta el Licenciado en Medicina Javier Loricera García para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 8 de Mayo de 2015

María del Carmen González Vela

AGRADECIMIENTOS

El proceso de investigación, elaboración y redacción de una Tesis Doctoral es un proceloso pero apasionante sendero cuya luz, oculta por la ubérrima frondosidad de la vereda del conocimiento, tarda en vislumbrarse. Debido a ello, al alcanzar la meta y poder contemplar gozosamente tan ansiada claridad, llega el momento de escribir las palabras más difíciles de expresar pero, sin duda, las más sentidas y anheladas de este trabajo. Palabras sencillas y sinceras que emanan de lo más profundo del corazón y que quieren expresar emociones y sentimientos íntimos de cariño y gratitud a los que me acompañaron a lo largo de este camino y, de una forma u otra, contribuyeron a que este estudio llegara a buen puerto.

En primer lugar, quiero dedicar este trabajo a Dios y a la Virgen María, fuentes inagotables de amor y sabiduría; fieles compañeros en los momentos de alegría y fundamentalmente en los de tribulación. Por estar siempre ahí. Por escucharme. Por comprenderme. Por perdonarme a pesar de mis muchas faltas. Por tenderme su mano amiga. A quienes un día quisieron darme la vida, a los que guían mi rumbo y me levantan tras mis continuos tropiezos y caídas.

En segundo lugar, se lo dedico a mis padres, las personas que hacen todo en la vida para que yo pueda lograr mis sueños. Por su amor, paciencia, comprensión y apoyo incondicional. Por sacrificar gran parte de su vida para formarme. Por los valores que me han inculcado y por haberme dado todo lo que soy. Por estar conmigo en todo momento. Por creer siempre en mí. En definitiva, por... TODO.

Agradezco a mis directores de Tesis: los Dres. Ricardo Blanco Alonso, María del Carmen González Vela y Miguel Ángel González-Gay Mantecón por su inestimable ayuda y dirección en la realización de éste y tantos otros trabajos. Por las imágenes histológicas, todas ellas de la Dra. González Vela. Por su paciencia. Por su disponibilidad. Por acceder, sin dudar, a ser mis maestros en este arduo camino y por saber remover las bases de muchos de los aspectos de las vasculitis cutáneas que yo nunca había cuestionado, despertando en mí un nuevo impulso crítico y reflexivo.

A los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), que me instruyen constantemente en esta disciplina médica.

Extiendo mi agradecimiento a los componentes del Servicio de Dermatología del HUMV. Al Dr. José Héctor Fernández Llaca por abrirme siempre las puertas de su

Departamento y facilitarme la labor. A la Dra. María López-Escobar, ahora en la *Vetusta de Clarín*, en “*la muy noble y leal ciudad, corte en lejano siglo*”, en su Oviedo del alma, y al Dr. Marcos González López. Por su amistad, apoyo, dedicación y por su siempre desinteresada colaboración y aportaciones, principalmente en materia iconográfica. Asimismo, quiero dedicar también esta Tesis de una forma especial a la Dra. María Marcellán, quien tanta Dermatología me enseñó en aquellas tardes otoñales y de quien tanto sigo aprendiendo. Por su cariño, su tiempo, sus continuos ánimos y sus grandes dosis de entusiasmo.

Mi agradecimiento al Dr. José Luis Hernández Hernández, del Servicio de Medicina Interna del HUMV, infatigable colaborador de tantos proyectos. Por su abnegación, por sus importantes correcciones y aportaciones, por su cercanía y por toda su inestimable ayuda.

A los residentes de Reumatología con los que conviví y de los que aprendí. A Carmen, Inés, Paco, Montse y a mi “*co-R*” Vanesa con quien he realizado todo este camino viviendo juntos un sinfín de aventuras. Por tantos momentos.

A los profesores que he tenido a lo largo de mi vida y a los sacerdotes D. Fernando García y D. Saturnino Bárcena que, además de acercarme a los *Misterios trascendentales* que le dan sentido a la vida, me honran con su amistad e influyen con sus lecciones, sabios consejos y experiencias en formarme como persona.

A todos..., GRACIAS

Laus Deo Virgini que Matri

Todos los que me precedieron tejieron sobre mí

Rainer María Rilke

Toda sabiduría viene de Dios, y con Él estará para siempre

Eclo 1,1

*La sabiduría de los hombres es necedad ante Dios... Porque lo necio de Dios es más
sabio que los hombres; y lo débil de Dios es más fuerte que los hombres.*

1 Cor 3, 19; 1 Cor 1, 25

ÍNDICE

0. LISTA DE ABREVIATURAS	1
I. INTRODUCCIÓN.....	3
I.A. RECUERDO ANATÓMICO DE LA PIEL Y VASCULARIZACIÓN CUTÁNEA	4
Ultraestructura de los elementos de la circulación cutánea.....	4
I.B. APROXIMACIÓN A LA PÚRPURA NO TROMBOCITOPÉNICA.....	6
I.C. DEFINICIÓN DE VASCULITIS CUTÁNEA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS	9
I.D. VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD, ANGEÍTIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA Y VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL.....	17
Definición	17
Etiopatogenia.....	18
Manifestaciones clínicas.....	19
Características analíticas.....	21
Anatomía patológica	21
Diagnóstico y diagnóstico diferencial.....	21
Pronóstico.....	22
Tratamiento.....	22
I.E. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH.....	22
Definición	22
Epidemiología.....	23
Etiología	23
Patogenia.....	23
Manifestaciones clínicas.....	24
Características analíticas.....	25
Anatomía patológica	26
Diagnóstico y diagnóstico diferencial.....	26
Pronóstico	27
Tratamiento.....	27
I.F. VASCULITIS URTICARIFORME	29
Definición	29
Etiología	29

Patogenia.....	30
Manifestaciones clínicas.....	31
Características analíticas.....	32
Anatomía patológica	32
Pronóstico.....	32
Tratamiento.....	32
Diagnóstico diferencial.....	33
I.G. CRIOGLOBULINEMIA	34
Definición y tipos	34
Datos demográficos y etiopatogenia.....	35
Clínica	36
Diagnóstico.....	37
Tratamiento.....	37
Pronóstico.....	38
I.H. VASCULITIS CUTÁNEA COMO MANIFESTACIÓN DE LAS VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS	39
I.I. VASCULITIS CUTÁNEAS SECUNDARIAS.....	40
I.I.1. Conectivopatías y otras enfermedades autoinmunes.....	41
I.I.2. Infecciones. SIDA, endocarditis y meningitis.....	45
I.I.3. Neoplasias.....	46
II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	49
II.A. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	50
II.B. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA: ESTUDIO CLÍNICO DE 21 CASOS.....	51
II.C. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO PARA LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES A PARTIR DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA.....	51
II.D. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS.....	52
III. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	53
III.A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	54
III.B. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS VASCULITIS.....	55
III.C. DEFINICIONES CLÍNICAS.....	56

III.D. PRUEBAS ANALÍTICAS	58
III.E. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
III.F. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA	60
IV. RESULTADOS	63
IV.A. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS	64
IV.B. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	64
IV.C. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA. ESTUDIO CLÍNICO DE 21 PACIENTES	68
IV.D. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO PARA LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES A PARTIR DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA.....	72
IV.E. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS	74
IV. F. IMÁGENES CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE NUESTROS PACIENTES..	78
V. DISCUSIÓN.....	83
V.A. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	84
V.B. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA: ESTUDIO CLÍNICO DE 21 CASOS.....	92
V.C. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO PARA LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES A PARTIR DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA.....	96
V.D. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS.....	98
VI. CONCLUSIONES	103
VII. BIBLIOGRAFÍA	107
VIII. ADDENDUM.....	123
Comunicaciones nacionales e internacionales fundamentadas en los pacientes incluidos en estas tesis	123
Publicaciones relacionadas pero no incluidas en esta tesis	127
Publicaciones basadas en esta tesis	129

0. LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACR:** American College of Rheumatology
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos
- **ALC:** angeítis leucocitoclástica cutánea
- **ANA:** anticuerpos antinucleares
- **ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
- **AR:** artritis reumatoide
- **ARN:** ácido ribonucleico
- **AZA:** azatioprina
- **C1q:** fracción C1q del complemento
- **C3:** fracción C3 del complemento
- **C4:** fracción C4 del complemento
- **C5a:** fracción C5a del complemento
- **CME:** Crioglobulinemia mixta esencial
- **Cols.:** colaboradores
- **DM:** dermatomiositis
- **ECO:** ecografía
- **ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **FAME:** fármacos modificadores del curso de la enfermedad
- **FR:** factor reumatoide
- **GMN:** glomerulonefritis
- **ICAM:** moléculas de adhesión intercelular
- **IC:** inmunocomplejos
- **ICC:** inmunocomplejos circulantes
- **IFI:** inmunofluorescencia indirecta
- **IFD:** inmunofluorescencia directa
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **IgM:** inmunoglobulina M
- **IgE:** inmunoglobulina E
- **LBA:** lavado broncoalveolar
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **M:** mujer
- **MTX:** metotrexato
- **ND:** no datos
- **NE:** no especificado
- **NlgA:** nefropatía IgA
- **PAN:** poliarteritis nodosa
- **PAS:** ácido periódico de Schiff
- **PCR:** proteína C reactiva/ reacción en cadena de la polimerasa
- **PFR:** pruebas de función respiratoria
- **PM:** polimiositis
- **PSH:** Púrpura de Schoenlein-Henoch
- **RIBA:** inmunotransferencia recombinante
- **RIC:** rango intercuartílico
- **SAP:** Síndrome antifosfolípido
- **SCN:** Staphilococo coagulasa negativo
- **SS:** Síndrome de Sjögren
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **TPMT:** tiopurina metiltransferasa
- **V:** varón
- **VC:** vasculitis cutánea
- **VH:** vasculitis de hipersensibilidad
- **VHB:** virus hepatitis B
- **VHC:** virus hepatitis C
- **VLC:** vasculitis leucocitoclástica
- **vs:** versus
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular en la primera hora
- **VU:** vasculitis urticariforme
- **VUH:** vasculitis urticariforme hipocomplementémica
- **VVP:** vasculitis de vaso pequeño
- **VVPLP:** vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel

I. INTRODUCCIÓN

I.A. RECUERDO ANATÓMICO DE LA PIEL Y VASCULARIZACIÓN CUTÁNEA

La piel es el órgano más extenso del organismo y en ella pueden distinguirse tres capas fundamentales: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis deriva del ectodermo al igual que los anejos cutáneos, mientras que la dermis y la grasa subcutánea tienen un origen mesodérmico. La dermis actúa de sostén de la epidermis y puede dividirse en dermis papilar, cuyo límite superior es la epidermis; y la dermis reticular, cuyo límite inferior es la hipodermis. La piel recibe su vascularización a partir de vasos sanguíneos localizados en la grasa subcutánea, de los que surgen dos plexos vasculares unidos por vasos intercomunicantes; el plexo vascular profundo, que se sitúa en la interfase entre la dermis y la grasa subcutánea, y el plexo vascular superficial, localizado en la parte superficial de la dermis reticular, dirigiéndose sus componentes hacia la dermis papilar a través de un sistema de asas capilares en candelabro (**Figura 1**). Asimismo, en las regiones acras hay anastomosis arteriovenosas especializadas que reciben el nombre de *canales de Sucquet-Hoyer* (1, 2), y permiten la derivación del flujo sanguíneo de la dermis superficial.

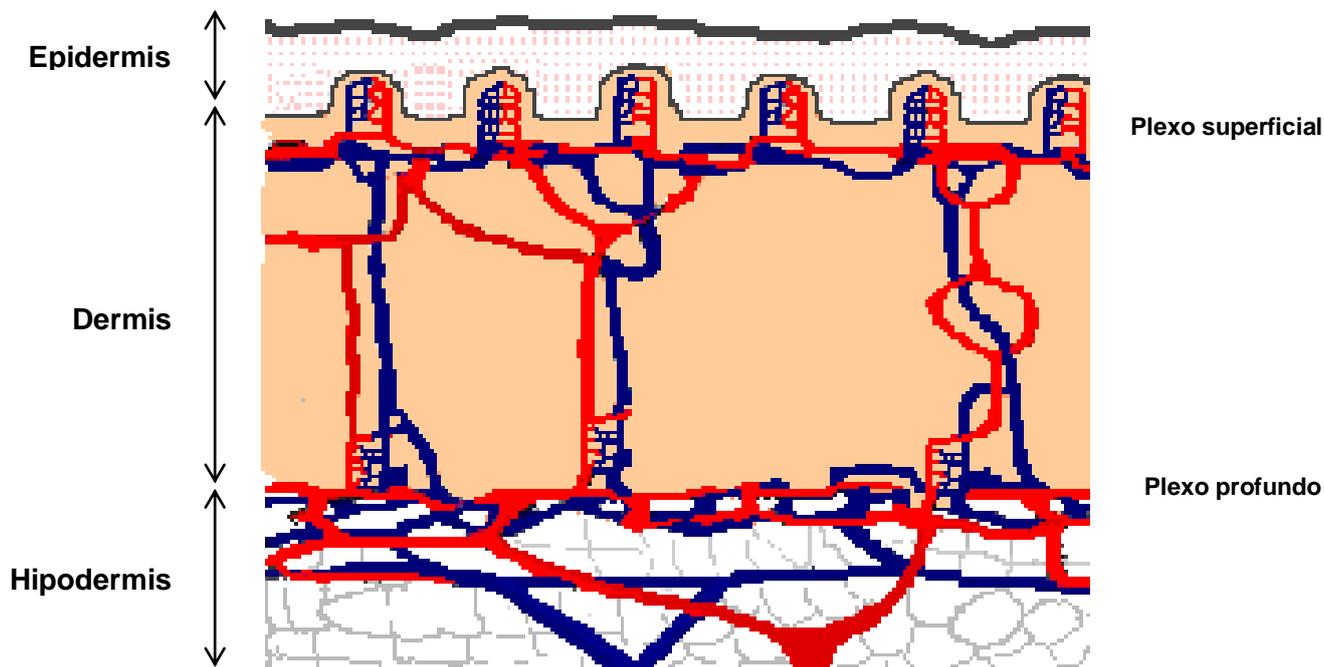


Figura 1. Esquema de la microcirculación sanguínea en la piel. Se observará que hay dos plexos capilares, el superficial en la unión dermoepidérmica y el profundo en la dermis profunda y unión entre la dermis y la hipodermis. En la hipodermis se observan arterias de mediano calibre (> 70 micras).

Ultraestructura de los elementos de la circulación cutánea

Segmentos microvasculares

1. Arteriolas

En la dermis papilar tienen un diámetro de 17-26 μm y constituyen las arteriolas terminales **(3-5)**. En estas arteriolas, las células endoteliales están rodeadas por dos capas de células musculares lisas. Las células de la capa interna son longitudinales, mientras que las de la capa más externa tienen forma de espiral. La pared vascular está compuesta por la membrana basal que rodea y engloba las fibras elásticas y las células musculares lisas. La lámina elástica subendotelial aparece como una capa interpuesta entre la capa endotelial y la capa de células musculares lisas. Esta lámina elástica externa desaparece cuando el vaso tiene 10-12 μm , lo que corresponde con el inicio de la red capilar. La membrana basal mantiene una apariencia homogénea durante esta transición **(4)**. Las células musculares lisas no se encuentran por debajo de los 15 μm de diámetro. Su lugar es ocupado por una única célula con cuerpos densos menos desarrollados y muchos menos filamentos **(5)**. Esta célula tiene muchos brazos circunferenciales, alguno de los cuales rodea casi por completo el cilindro constituido por las células endoteliales. El segmento arteriolar terminal (< 15 μm de diámetro) actúa de esfínter precapilar desempeñando una importante función vasomotora **(6)**.

2. Capilares

2.1. Arteriales

Tienen un diámetro exterior de 10-12 μm y un diámetro interior de 4-6 μm **(3)**. La membrana basal es homogénea. Poseen pericitos que forman uniones fuertes con las células endoteliales **(7)**.

2.2. Venosos.

La membrana basal se hace multilaminar, alternando zonas de diferente densidad.

3. Vénulas

Tienen un diámetro externo de 12-35 μm y un diámetro interno de 8-26 μm . Los pericitos forman 2 ó 3 capas alrededor de la pared vascular **(4)** y tienen una membrana basal multilaminar, pudiendo existir fibras de colágeno entre las láminas o formando una fina lámina en la capa externa de la pared vascular.

Los vasos que se encuentran en la dermis papilar son exclusivamente arteriolas terminales, capilares arteriales y venosos y, sobre todo, vénulas postcapilares, que

fisiológicamente representan el segmento más reactivo de la microcirculación **(4)**. Aquí las células inflamatorias migran desde el espacio vascular a los tejidos, y las células endoteliales a menudo desarrollan “gaps” que dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a una inflamación aguda.

“Loop” capilar

Surge a partir de una arteriola terminal en el plexo papilar horizontal y se compone de una rama ascendente, un “loop” intrapapilar y una rama descendente que conecta con una vénula postcapilar en el plexo horizontal **(8)**.

Dermis profunda y vasos subcutáneos

La ultraestructura de las arteriolas y vénulas en los dos tercios inferiores de la dermis y en el plexo horizontal inferior difiere del plexo horizontal superficial en varios aspectos **(9, 10)**. Los diámetros son mayores, 50 μm vs. 25 μm ; las paredes son más gruesas, 10-16 μm vs. 4-5 μm ; las células de músculo liso y los pericitos forman 4 ó 5 capas en comparación con 1 ó 2 capas que presentan los vasos en el plexo superficial. Los haces de las fibrillas de colágeno en las arteriolas están presentes en posiciones subendoteliales en lugar de en la periferia de la pared vascular.

Vénulas colectoras con válvulas

Las vénulas postcapilares se unen a las vénulas colectoras con válvula, que pasan de la dermis profunda a la capa superficial del tejido adiposo **(10)**. Tienen un diámetro de 70-120 μm .

Células “veil”

Las células “veil” son células adventiciales planas que rodean todos los vasos dérmicos. Su ultraestructura recuerda a la de los fibroblastos **(4)**.

Células contráctiles de la pared microvascular

Las células musculares lisas y los pericitos representan los elementos contráctiles de la pared microvascular **(5, 11)**.

I.B. APROXIMACIÓN A LA PÚRPURA NO TROMBOCITOPÉNICA

Se entiende por púrpura la presencia de lesiones cutáneas que no desaparecen a la vitropresión y es debida a la extravasación de hematíes en los capilares y vénulas de la dermis. La púrpura se clasifica, según la sensación al tacto, como no palpable (o

simple) o palpable (12). La púrpura palpable es debida a un nódulo en la pared vascular, siendo muy sugestiva de vasculitis de vaso pequeño (VVP) (Figura 2). Generalmente, la púrpura palpable se localiza en las zonas declives.



Figura 2. Púrpura palpable en una extremidad inferior en un paciente con una vasculitis leucocitoclástica.

La VVP afecta a las arteriolas, capilares y vénulas postcapilares. Se caracteriza por edema endotelial, infiltrado intra y perivascular, necrosis de la pared vascular con posterior depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y extravasación de eritrocitos. Atendiendo al tipo de infiltrado, pueden distinguirse dos patrones fundamentales: vasculitis leucocitoclástica (VLC) y vasculitis linfocítica. En la VLC el infiltrado es fundamentalmente de neutrófilos, cuyos núcleos pueden fragmentarse, dando lugar a lo que se conoce como *leucocitoclasia* o *polvillo nuclear*. En la vasculitis linfocítica el infiltrado es primordialmente a base de linfocitos. Estos dos patrones son dos estadios evolutivos: uno precoz, la VLC, y otro tardío, la vasculitis linfocítica. Los vasos de pequeño calibre de cualquier órgano pueden presentar una vasculitis, aunque los típicamente afectados son los situados en la unión dermoepidérmica, manifestándose como púrpura palpable, que es la expresión clínica característica de la VVP.

Lesiones purpúricas sin vasculitis: púrpura simple

A este grupo pertenecen las lesiones purpúricas no palpables que histológicamente presentan extravasación de hematíes sin infiltrado inflamatorio ni daño de la pared vascular. En la **Tabla 1** se recogen las principales causas de púrpura simple.

Tabla 1. Principales causas de púrpura simple (lesiones purpúricas sin vasculitis) [Modificado de Blanco y cols. (12)]

Enfermedades dermatológicas sin afectación sistémica
Enfermedad de Schamberg
Enfermedad de Doucas-Kapetanakis
Síndrome de Gougerot-Blum
Enfermedad de Majocchi
Fragilidad capilar
Púrpura senil de Bateman
Corticoides
Escorbuto
Alteraciones genéticas del colágeno
Amiloidosis primaria
Alteraciones plaquetarias
Alteraciones cualitativas y cuantitativas (trombopenias)
Síndromes pseudovasculíticos
Émbolos de colesterol
Endocarditis marántica
Trombosis vasculares

Un grupo amplio de enfermedades con manifestaciones exclusivamente dermatológicas se manifiestan por púrpura simple. Este grupo está formado por la *enfermedad de Schamberg*, la de *Doucas-Kapetanakis*, el *síndrome de Gougerot-Blum* y la *enfermedad de Majocchi*. En la fragilidad capilar se incluyen la amiloidosis primaria, el escorbuto, distintas alteraciones genéticas del colágeno, la *púrpura senil de Bateman* y la púrpura esteroidea. La amiloidosis primaria produce púrpura por infiltración vascular de cadenas ligeras. Las lesiones purpúricas por fragilidad capilar, habitualmente, en forma de equimosis, son frecuentes por pequeños traumatismos en la edad senil y en pacientes que reciben tratamiento esteroideo. El escorbuto produce una hemorragia perifolicular que se manifiesta por lesiones purpúricas que rodean al folículo piloso y suele acompañarse de lesiones mucosas; la causa es un déficit de ácido ascórbico.

Otros procesos capaces de causar púrpura son las alteraciones hemorrágicas debidas a alteraciones plaquetarias tanto cuantitativas como cualitativas. La púrpura de origen trombopénico es normalmente petequiral (<3 mm) y no es palpable ni dolorosa. La trombocitopenia es fácil de descartar con la simple realización de un hemograma; por el contrario, el diagnóstico de las alteraciones cualitativas entraña más dificultad. Los síndromes pseudovasculíticos también pueden presentar púrpura.

La púrpura por émbolos de colesterol suele afectar al pulpejo de los dedos y aparece en personas añosas, con factores de riesgo de arteriosclerosis, siendo típico que se desencadene con maniobras vasculares o con tratamientos anticoagulantes. La confirmación diagnóstica la da la visualización de cristales de colesterol en la biopsia, lo que exige su procesamiento en fresco porque en alcohol se disuelven. Procedimientos trombofílicos como el síndrome antifosfolípido pueden presentar lesiones purpúricas **(12)**.

Lesiones purpúricas con vasculitis: púrpura palpable

Como ya hemos señalado, de manera habitual la púrpura de la vasculitis es palpable y el sustrato histológico suele ser una VLC. Dicha vasculitis puede deberse a múltiples causas. Su estudio lo abordaremos en profundidad en los capítulos sucesivos.

I.C. DEFINICIÓN DE VASCULITIS CUTÁNEA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

El grupo genérico de las vasculitis cutáneas (VC) está formado por aquellos síndromes en los que la manifestación clínica fundamental es la afectación cutánea y cuyo sustrato histológico se corresponde con una VLC **(13-22)**. Así entendido, este concepto resulta muy amplio y un grupo extenso y heterogéneo de enfermedades y/o síndromes pueden manifestarse por una VC. Por ello, con un afán docente y, en aras de la sencillez, podemos sistematizar la VLC como se muestra en la **Tabla 2**.

El campo de las VC resulta equívoco por varias razones; por una parte está una nomenclatura variable según cada autor y, por otra parte, no tenemos unos criterios de clasificación de las vasculitis universalmente aceptados. Comentaremos en primer lugar la confusión generada por el término VLC, especialmente debido a los distintos significados que cada autor le asigna. Después analizaremos el cambio cronológico en el concepto de vasculitis de hipersensibilidad (VH).

Tabla 2. Posibles causas de VLC en la biopsia cutánea (13).

Vasculitis primarias:

Vasculitis de pequeño vaso:

- Vasculitis de hipersensibilidad
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis urticariforme
- Crioglobulinemia mixta esencial

Vasculitis de pequeño-mediano vaso:

- Poliangeítis microscópica
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis secundarias:

- Conectivopatías y otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes
 - Neoplasias
 - Infecciones mayores*
-

*Infecciones *mayores*: aquellas en las que la resolución de la vasculitis precisa del tratamiento específico de la infección (ej: endocarditis, meningococemia,...). En estos casos, la vasculitis es una manifestación clínica más de la infección. Las infecciones *menores* (ej. vías respiratorias altas), pueden desencadenar síndromes vasculíticos que o se autorresuelven o que pueden requerir tratamiento inmunosupresor, y son las responsables de parte de la VH o de la PSH. En estos casos, la infección es un factor precipitante de la vasculitis.

El término VLC se ha utilizado unas veces desde un punto de vista puramente histológico, otras como un concepto genérico para agrupar una serie de enfermedades y/o síndromes y otras como un diagnóstico clínico.

a) VLC como concepto histológico

El término VLC es, *sensu stricto*, un concepto histopatológico. Se caracteriza por la inflamación de los vasos de calibre pequeño (sección inferior a 70 µm), que son las arteriolas, los capilares y, especialmente, las vénulas postcapilares (18, 23, 24, 25). Los vasos del plexo superficial de la piel, situado en la unión dermoepidérmica, son los más frecuentemente afectados aunque se puede hallar un patrón patológico idéntico en los vasos de otros órganos. La VLC se caracteriza por:

- i) Infiltrado intra y perivascular compuesto sobre todo de neutrófilos que, de forma ocasional, presentan la fragmentación característica del núcleo denominada *polvillo nuclear* o leucocitoclasia.
- ii) Necrosis de la pared vascular con posterior depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y edema endotelial parietal.
- iii) Extravasación de eritrocitos.

Un cuadro histológico de estas características puede observarse en los casos descritos en la **Tabla 2 (13, 18, 23-35)**.

b) VLC como concepto clínico amplio

En otras ocasiones, el término VLC se ha utilizado globalmente para agrupar a una serie de síndromes vasculíticos con afectación fundamentalmente cutánea. Esta concepción incluye un grupo amplio que estaría integrado por la enfermedad del suero, la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), la crioglobulinemia, la vasculitis urticariforme (VU) y las vasculitis secundarias a conectivopatías, neoplasias o infecciones. Se intentaba diferenciar así las vasculitis con afectación primordialmente cutánea y menor repercusión sistémica, de las denominadas *vasculitis necrotizantes sistémicas*: poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss **(36)**. Este concepto global de VLC contrapuesto al de *vasculitis necrotizantes sistémicas* tiene varios problemas:

- i) El grupo resultante de las VLC es muy heterogéneo,
- ii) algunos síndromes incluidos en este grupo, como la PSH o la crioglobulinemia, pueden tener una afectación sistémica importante,
- iii) las VLC histológicamente también presentan necrosis fibrinoide y por lo tanto podrían ser consideradas como vasculitis necrotizantes,
- iv) las propias vasculitis necrotizantes sistémicas pueden presentar lesiones cutáneas que desde un punto de vista histológico se corresponden con una VLC.

c) VLC como diagnóstico clínico restringido

En otros casos, el término VLC se ha empleado como un diagnóstico clínico y, en general, los autores que lo utilizan con esta acepción se refieren a los pacientes con una vasculitis con afectación primordialmente cutánea. En este sentido sería el equivalente al término probablemente más acertado de *angeítis leucocitoclástica cutánea* (ALC), que es el que definió para estos casos la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis en *Chapel Hill 1994*.

Como puede verse, esta utilización del término VLC con significados tan diversos puede resultar confusa. Esta controversia podría resolverse empleando el concepto de VLC únicamente desde un punto de vista histológico.

Como ya se ha mencionado, otro motivo de confusión es la evolución conceptual sufrida por el término VH desde hace unas décadas. Desde que *Kussmaul y Maier* describieran la poliarteritis nodosa (PAN) en 1866, a todas las vasculitis de causa desconocida (no infecciosa), se las denominaba PAN. Desde entonces y hasta la fecha, muchas son las clasificaciones que se han propuesto para clasificar las vasculitis; sin embargo, ninguna hasta el momento ha conseguido resolver esta eterna cuestión. Y es que la enorme dificultad que entraña esta labor, como hemos visto, radica en un complejo sistema cuyas componentes responden a la inexistencia de una prueba diagnóstica definitiva, y a que el diagnóstico se sustenta en criterios de clasificación que se basan en un compendio de datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y/o histopatológicos. Por otra parte, en las VVP se han propuesto distintos sistemas de clasificación que, en muchas ocasiones, son incluso contrapuestos entre sí. La resultante de este sistema es que a día de hoy, la cuestión de la clasificación, el diagnóstico, la definición y la nomenclatura de las vasculitis de vaso pequeño está aún sin dilucidar, lo que unido a la oscuridad etiopatogénica en que todavía se hallan contribuye a reforzar aún más su aureola de misterio.

El primer intento serio de clasificar las vasculitis se debe a *Zeek* que, en 1952 designó a todos los síndromes vasculíticos con el término universal de *angeítis necrotizante* (37). *Zeek* fue la primera autora en utilizar el concepto VH para separar dentro del grupo de las angeítis necrotizantes a las vasculitis que atribuyó a un mecanismo patogénico de reacción de hipersensibilidad (Tabla 3). Esta clasificación representa el código básico de las posteriores. Pero la clasificación que con mayor entusiasmo fue acogida durante décadas por la comunidad científica fue, sin lugar a dudas, la propuesta por *Fauci*, que fue evolucionando paulatinamente en el tiempo desde que apareció en 1978 hasta bien entrado el siglo XXI.

Fauci divide la VH en varios subgrupos y considera a la Granulomatosis de Wegener, a la tromboangeítis obliterante y al síndrome de Kawasaki como entidades independientes (Tabla 4) (36).

Tabla 3. Clasificación de las vasculitis por Zeek, 1952 (37).

Angeítis por hipersensibilidad	Periarteritis nodosa
Angeítis alérgica granulomatosa	Arteritis temporal
Arteritis reumática	

Tabla 4. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 1978 (36).

Grupo de la poliarteritis nudosa
Forma clásica
Granulomatosis alérgica
Síndrome de solapamiento
Vasculitis por hipersensibilidad
Enfermedad del suero y similares
Púrpura de Schönlein-Henoch
Crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis asociadas a tumores malignos
Vasculitis asociadas a otros procesos
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis linfomatoide
Arteritis de células gigantes
Arteritis temporal
Takayasu
Enfermedad de Buerger
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis diversas

En la clasificación del 2002 (**Tabla 5**), la PSH ya constituye una entidad independiente y el grupo de vasculitis por hipersensibilidad pasa a denominarse vasculitis predominantemente cutáneas, distinguiéndose dos grupos: *con estímulos exógenos* (vasculitis inducida por fármacos, enfermedad del suero y reacciones afines y las vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas) y *con probable participación de antígenos endógenos* (vasculitis asociadas a neoplasias, vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes y vasculitis asociadas a déficits congénitos del sistema del complemento).

Posteriormente, en el año 2005, la clasificación de *Fauci* sufrió otra gran modificación en busca de la simplicidad, estableciendo únicamente dos divisiones para las vasculitis; primarias y secundarias (**Tabla 6**) (39).

Tabla 5. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 2002 (38).

Vasculitis necrosante generalizada
Poliarteritis nudosa (PAN)
PAN clásica
Poliangeítis microscópica
Vasculitis de Churg-Strauss
Síndrome de superposición de polivascúlitis
Granulomatosis de Wegener
Arteritis temporal
Arteritis de Takayasu
Púrpura de Schönlein-Henoch
Vasculitis predominantemente cutánea (vasculitis de hipersensibilidad)
Con estímulos exógenos
Vasculitis inducida por fármacos
Enfermedad del suero y reacciones afines
Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas
Con probable participación de antígenos endógenos
Vasculitis asociadas a neoplasias
Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo
Vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes
Vasculitis asociadas a déficits congénitos del sistema del complemento
Otros síndromes vasculíticos
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis aislada del sistema nervioso central
Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)
Síndrome de Behçet
Vasculitis diversas

Tabla 6. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 2005 (39).

Primarias
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Poliarteritis nudosa
Poliangeítis microscópica
Arteritis de células gigantes
Enfermedad de Takayasu
Púrpura de Schönlein-Henoch
Vasculitis cutánea idiopática
Crioglobulinemia mixta esencial
Enfermedad de Behçet
Vasculitis aislada del SNC
Síndrome de Cogan
Enfermedad de Kawasaki
Secundarias
Vasculitis inducida por fármacos
Enfermedad del suero
Vasculitis asociadas a otras enfermedades primarias (infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo)

El *American College of Rheumatology (ACR)* propuso en 1990 los criterios para la clasificación de siete formas de vasculitis incluyendo a la PSH y a la VH como dos grupos diferentes, por lo tanto la PSH no se consideró un subtipo de VH (**Tabla 7**). Además en este estudio las vasculitis secundarias a otros procesos como neoplasias y conectivopatías fueron excluidas de estos grupos.

Tabla 7. Clasificación de vasculitis del ACR, 1990 (**40**).

Vasculitis de hipersensibilidad	Síndrome de Churg-Strauss
Púrpura de Schönlein-Henoch	Arteritis de células gigantes
Poliarteritis nodosa	Arteritis de Takayasu
Granulomatosis de Wegener	

Debido a la exclusión de la PSH y de las vasculitis secundarias, la VH resultó un síndrome más restringido (**40, 41, 42**). La máxima restricción en el concepto de VH se alcanza en la clasificación de *la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis* (Chapel Hill, 1994) que no utiliza el término de VH, proponiendo su desaparición (**Tabla 8**) (**43**), y clasifica los síndromes vasculíticos en virtud del tamaño de los vasos y los hallazgos histopatológicos.

Tabla 8. Clasificación de vasculitis de la Conferencia de Chapel Hill, 1994 (**43**).

Vasculitis de vaso grande:
Arteritis de células gigantes (temporal)
Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vaso medio:
Poliarteritis nodosa (clásica)
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vaso pequeño:
Granulomatosis Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Poliangeítis microscópica
Púrpura Schönlein-Henoch
Crioglobulinemia mixta esencial
Angeítis leucocitoclástica cutánea

Las definiciones que plantea esta clasificación son, en algunas ocasiones, contrapuestas a los criterios del ACR de 1990. Entre otras diferencias, cabe destacar que según la *Conferencia Internacional de Consenso para la Nomenclatura de las Vasculitis* (Chapel Hill, 1994), para la definición de PSH es imprescindible la presencia de IgA en la inmunofluorescencia, mientras que para el ACR este es un dato intrascendente.

Además, existe un gran solapamiento entre la VH y la PSH cuando se aplican los criterios *ACR*. Esta es la razón por la que *Michel* y cols. publicaron en 1992 unos criterios de diferenciación entre la VH y la PSH (**Tabla 9**) (**44**).

Tabla 9. Criterios de diferenciación entre la vasculitis de hipersensibilidad y la púrpura de Schoenlein-Henoch (**44**).

Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
Angor abdominal	Dolor abdominal difuso que empeora con la ingesta
Sangrado gastrointestinal	Incluye melenas, hematoquecia y sangre oculta en heces
Hematuria (>5 hematíes/campo)	Hematuria macroscópica o microhematuria
Edad ≤ 20 años	Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos
No medicación	Ausencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome

la presencia de ≥ 3 criterios clasifica correctamente de PSH en el 87.1% y con ≤ 2 de VH en el 74.2%.

Recientemente, la *Conferencia Internacional de Consenso para la Nomenclatura de las Vasculitis* se ha vuelto a reunir y ha propuesto una nueva clasificación para mejorar a la de 1994 (Chapel Hill, 2012) (**45**). Esta nueva clasificación modifica algunos nombres y definiciones y añade nuevas categorías de vasculitis que no estaban presentes en la clasificación previa. Así, dentro de las vasculitis de vaso pequeño se contemplan dos grandes grupos:

- i) Vasculitis asociadas a ANCA: poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss), y
- ii) Vasculitis de vaso pequeño por inmunocomplejos (IC): enfermedad antimembrana basal glomerular, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) y la vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).

Por otra parte, la ALC es considerada en esta clasificación bajo el epígrafe de *vasculitis de órgano único* (**Tabla 10**) (**45**).

A continuación revisamos los principales síndromes caracterizados por la presencia de una VC de acuerdo a la clasificación del *ACR* y también hablaremos de la vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel (VVPLP) según la clasificación de Chapel Hill, 2012.

Tabla 10. Clasificación de vasculitis de la Conferencia de Chapel Hill, 2012 (45).

Vasculitis de vaso grande
Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes
Vasculitis de vaso mediano
Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vaso pequeño
<i>Vasculitis asociadas a ANCA</i>
Poliangeítis microscópica
Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)
<i>Vasculitis de vaso pequeño asociadas a inmunocomplejos</i>
Enfermedad antimembrana basal glomerular
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)
Vasculitis de vaso variable
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Cogan
Vasculitis de órgano único
Angeítis leucocitoclástica cutánea
Arteritis cutánea
Vasculitis sistémica del sistema nervioso central primaria
Aortitis aislada
Otras
Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas
Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide
Vasculitis sarcoidea
Otras
Vasculitis asociadas a una probable etiología
Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus hepatitis C
Vasculitis asociada a virus hepatitis B
Aortitis sifilítica
Vasculitis por inmunocomplejos asociada a drogas
Vasculitis asociadas a ANCA y drogas
Vasculitis asociadas a neoplasias
Otras

I.D. VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD, ANGEÍTIS LEUCOCITOCCLÁSTICA CUTÁNEA Y VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL

Definición

Son las vasculitis más frecuentes en la práctica clínica y se caracterizan por una afectación primordialmente cutánea en ausencia de afectación visceral importante. El término VH fue usado inicialmente por Zeek (37) al suponer que eran secundarias a un determinado antígeno mediante un mecanismo alérgico o de hipersensibilidad. Debido a que este antígeno en un gran número de casos no puede ser identificado y a la ausencia de afectación sistémica, la *Conferencia Internacional de Consenso para la Nomenclatura de las Vasculitis*, reunida en la pequeña localidad de Chapel Hill

(Carolina del Norte) en 1994, prefirió el término, probablemente más apropiado de *ALC* **(43)**. Este concepto excluye parte de los enfermos que la *ACR* consideró como *VH*, ya que tenían afectación sistémica, y podrían corresponder a *PAN* microscópicas **(18)**. Como se ha mencionado, desde la aparición en 1990 de los criterios de clasificación de las vasculitis del *ACR*, el concepto de *VH* es mucho más restringido que el clásico. Por otra parte, en el año 2012, la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis volvió a reunirse en Chapel Hill, definiendo un nuevo concepto, el de *vasculitis de órgano único* **(45)**, para definir la vasculitis con afectación de arterias y venas de cualquier tamaño de un órgano único. Cuando está confinada a la piel recibe el nombre de *VVPLP*, concepto equivalente al de *ALC*. Como hemos visto, es un término mucho más estricto que el de *VH*, puesto que además, exige de la confirmación histológica de una *VLC*.

Etiopatogenia

En una proporción importante de pacientes no se encuentra un factor desencadenante. Además de vacunas, herbicidas, hidrocarburos, insecticidas, o polivitamínicos, los agentes etiológicos más frecuentes son las infecciones y los fármacos. Entre las infecciones destacan las de las vías respiratorias altas.

Aunque la mayoría de los medicamentos pueden producir una *VH* **(Tabla 11)**, son sobre todo los antibióticos, en especial los β -lactámicos (penicilinas) los descritos más frecuentemente **(31, 41)**.

Tabla 11. Fármacos que pueden producir una vasculitis de hipersensibilidad.

Acebutol	Gentamicina	Diclofenaco
Ácido acetilsalicílico	Griseofulvina	Propiltiouracilo
Alopurinol	Hidrazidas	Difenilhidantoína
Ampicilina	Indio-113	Quinidina
Busulfán	Levamisol	Difenhidramina
Carbamazepina	Melfalán	Sulfadiazina
Cloranfenicol	Meticilina	Eritromicina
Clorotiazida	Naproxeno	Sulfapiridina
Clorpropamida	Penicilamina	Espironolactona
Clortalidona	Penicilina	Sulfonamida
Cimetidina	Fenacetina	Estreptokinasa
Colchicina	Fenotiacina	Tetraciclina
Cotrimoxazol	Fenilbutazona	Furosemida
Dextrano	Yoduro potásico	Terbutalina

El mecanismo patogénico clásicamente más aceptado es el de una reacción de tipo III, con depósito de inmunocomplejos circulantes (ICC) en la pared vascular, activación del complemento y posterior quimiotaxis de neutrófilos, que serán los responsables del daño tisular.

Manifestaciones clínicas

La VH se caracteriza por lesiones cutáneas que se suelen presentar de forma brusca. La púrpura palpable es la manifestación más frecuente (**Figura 3**), aunque también puede manifestarse como lesiones máculo-papulares y, ocasionalmente, urticaria, úlceras, nódulos, vesículas, bullas, pústulas (**Figura 4**) y *livedo reticularis*. La localización más típica son las extremidades inferiores y nalgas, aunque también pueden afectarse el tronco, extremidades superiores y más raramente cara y mucosas. Estas lesiones se encuentran a menudo en el mismo estadio evolutivo, se exacerbaban con la bipedestación, se acompañan muchas veces de sensación de quemazón y más raramente de prurito, dolor y edemas distales.



Figura 3. Lesiones características de una púrpura palpable en extremidad inferior.



Figura 4. Lesiones de púrpura pustulosa en la palma de la mano.

Aunque pueden presentarse varios brotes, en general se caracterizan por un solo episodio de lesiones cutáneas que desaparecen en el plazo de 1 a 4 semanas, dejando de forma ocasional lesiones hiperpigmentadas residuales.

Junto con las lesiones cutáneas pueden aparecer síntomas generales como fiebre, malestar general, anorexia y mialgias. Se presentan artralgias y/o artritis en aproximadamente la mitad de los casos. La afectación sistémica es excepcional y en caso de ocurrir será de intensidad leve. La nefropatía se caracteriza por hematuria leve y proteinuria sin rango nefrótico ni insuficiencia renal. También es raro el dolor abdominal y el sangrado gastrointestinal. Se han descrito infiltrados pulmonares, derrame pleural, polineuropatía mixta periférica, cefalea, diplopía y síndrome cerebral orgánico. De todas formas, como hemos comentado, la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas dependerá del concepto que adoptemos y así los pacientes con VH según la ACR tendrán más componente sistémico que si considerásemos como VH las vasculitis cutáneas sin afectación sistémica, que es el concepto de *Chapel Hill* de ALC.

Características analíticas

Los hallazgos de laboratorio rutinarios son inespecíficos como la presencia de reactantes de fase aguda con una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada en más del 50% de los enfermos. Los datos inmunológicos como los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) pueden ser positivos a títulos bajos en el 10-20% y 15-30%, respectivamente. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) suelen ser negativos.

Anatomía patológica

El hallazgo histológico fundamental es el de una VLC de las características descritas inicialmente **(13, 23)**. Este cuadro histológico debe ser diferenciado de las dermatosis neutrofilicas como el *Síndrome de Sweet* en las que, aunque existe un infiltrado de neutrófilos, se respeta la pared vascular y no hay necrosis fibrinoide **(14)**. En algunas ocasiones, en la VH, se observa un infiltrado con predominio de células mononucleares en vez del infiltrado polimorfonuclear típico; para algunos autores esto podría representar una entidad distinta denominada vasculitis linfocítica, mientras que para otros **(46)**, sólo reflejaría diferentes estadios evolutivos de un mismo proceso. Por inmunofluorescencia directa (IFD) se pueden observar depósitos de inmunoglobulinas, especialmente IgM, C3 y fibrina en la pared vascular.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Debido a que la presencia de púrpura no indica invariablemente el diagnóstico de vasculitis, es aconsejable confirmar el diagnóstico de presunción de VLC con una biopsia cutánea **(24, 25)**. Posteriormente el paciente se clasificará como VH si reúne los criterios de clasificación del *ACR* (**Tabla 12**) **(41)**. Si el paciente reuniese simultáneamente criterios de VH y PSH podrían aplicarse los criterios de *Michel* y cols. (**Tabla 9**) **(44)**.

Tabla 12. Criterios de clasificación del *ACR* de las vasculitis de hipersensibilidad (Formato tradicional) **(41)**.

-
1. Edad > 16 años
 2. Presencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome
 3. Púrpura palpable sin trombocitopenia
 4. Rash maculopapular
 5. Biopsia cutánea: granulocitos peri o extravascularmente a arteriola y/o vénula
-

La presencia de ≥ 3 criterios clasifica a un enfermo de VH con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83.9%.

Otros síndromes vasculíticos con posible afectación cutánea y VLC en la biopsia cutánea, como la PAN, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss presentan una afectación sistémica importante y los ANCA pueden ser positivos y tienen peculiaridades clínicas e histológicas que apoyan su diagnóstico.

Pronóstico

Generalmente es bueno ya que la mayoría de los pacientes sufren un único episodio autolimitado y por definición la enfermedad carece de compromiso sistémico importante.

Tratamiento

Cualquier fármaco o agente potencialmente desencadenante del cuadro clínico debe ser retirado. El tratamiento farmacológico es empírico, no conocemos la existencia de estudios controlados que demuestren la eficacia de ningún medicamento en particular. Las manifestaciones cutáneas generalmente ceden con el reposo y las articulares pueden precisar antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si existe afectación cutánea extensa o tendencia a la cronicidad puede ser necesario el uso de corticoides. La dosis inicial varía desde 0.25 hasta 1 mg/kg/día de prednisona según la gravedad de los síntomas. Si aún así no se controlan las manifestaciones clínicas o aparece iatrogenia esteroidea importante, puede considerarse el uso de fármacos inmunosupresores. Se han conseguido resultados satisfactorios en pequeñas series de pacientes tratados con azatioprina (AZA) (47). Otros tratamientos utilizados con resultados variables son los siguientes: colchicina, sulfonas, nicotinamida, pentoxifilina, danazol, anticoagulantes a dosis bajas y plasmaféresis (48).

I.E. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

Definición

Este síndrome fue descrito por *Schoenlein* en 1837 en un niño con púrpura y artritis. En 1874, *Henoch* añadió la descripción de la enfermedad intestinal y renal. Por lo tanto, el epónimo de *Schoenlein-Henoch* es más adecuado desde el punto de vista histórico. Sin embargo, las publicaciones de origen anglosajón utilizan habitualmente la denominación *Henoch-Schoenlein*. También se le denomina *púrpura anafilactoide*. La PSH es la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica, y se caracteriza clínicamente por la triada clásica de púrpura, artritis y dolor abdominal (49) e

histológicamente por una VLC. Clásicamente se dice que por IFD se observa depósito de IgA a nivel vascular, tanto en la piel como en cualquiera de las biopsias de los órganos afectados (50).

Epidemiología

La PSH es más frecuente en varones (relación varón: mujer, 1.5:1) entre los cinco y quince años de edad y parece más frecuente en Europa que en EEUU.

Etiología

La etiología es desconocida (51) aunque se piensa que son más importantes los factores ambientales que los genéticos. Se han implicado como factores precipitantes sobre todo a agentes infecciosos, fármacos, alimentos y tumores (50, 52-59). Las infecciones, especialmente las de vías respiratorias superiores, se encuentran hasta en la mitad de los casos; observándose en la PSH al igual que en estas infecciones una incidencia estacional, predominando en primavera e invierno. Entre los posibles agentes microbianos desencadenantes se han descrito el estreptococo, *M. pneumoniae*, *Legionella* y *Yersinia*, así como el virus *Varicela-Zóster*, hepatitis B, rubéola, sarampión, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus y distintas vacunas. Los fármacos habitualmente implicados son los antibióticos β -lactámicos, aunque también los macrólidos y diversos AINE están descritos como posibles agentes causantes. La asociación con tumores es rara, pero, al igual que las otras VLC, la PSH puede ser un síndrome paraneoplásico (59).

Patogenia

No está bien establecida (51). Para muchos autores, la IgA parece tener un papel patogénico primordial tanto en la PSH como en la nefropatía IgA (60, 61). En ambas enfermedades se ha encontrado un aumento de células circulantes productoras de IgA con aumento de IgA sérica, IC con IgA y depósitos de IgA en glomérulo, piel e intestino. Varios autores han destacado la importancia de una glicosilación aberrante en la región bisagra de la IgA 1 (51, 62, 63). Por lo tanto, se ha sugerido que la PSH y la nefropatía IgA sean expresiones clínicas distintas de una misma entidad nosológica. Por otra parte, en la nefropatía IgA, a diferencia de la PSH, el curso clínico es más grave y la hiperproducción de IgA no se normaliza en las etapas de inactividad de la enfermedad, por lo que otros autores piensan que se trata de entidades distintas (60, 61).

Una posible explicación patogénica sería que diferentes alteraciones en la regulación de la síntesis de IgA permitirían la formación de inmunocomplejos con IgA en

respuesta a distintos antígenos y estos inmunocomplejos serían los responsables de la lesión tisular, especialmente de la nefritis. En este sentido, se han encontrado IC con IgA-fibronectina que parecen relacionarse con la presencia de nefritis **(64)**. Por el contrario, otros autores piensan que debe haber otros mecanismos implicados, debido a la escasa potencia inflamatoria de la IgA y a la inespecificidad de los depósitos tisulares de IgA, que también pueden hallarse en individuos sanos y en entidades nosológicas tan dispares de la PSH como la enfermedad celíaca, enfermedades hepáticas y etilismo **(65)**. En este sentido, en pacientes con PSH se han identificado inmunoglobulinas de tipo IgG dirigidas contra células mesangiales renales; estos anticuerpos, se relacionan con la gravedad de la nefritis y además la IgG posee un mayor efecto inflamatorio que la IgA, como por ejemplo una mayor capacidad de activar el complemento **(66)**.

Manifestaciones clínicas

La PSH se manifiesta típicamente como una triada, que puede cursar en brotes de púrpura, artritis y dolor abdominal **(49)**. Las manifestaciones cutáneas se presentan en casi todos los pacientes y suelen ser de tipo purpúrico que, ocasionalmente confluyen formando placas. Es característica la distribución simétrica con afectación de las extremidades inferiores y ocasionalmente superiores y abdomen; excepcionalmente se afecta la cara. Estas lesiones pueden presentar peculiaridades según la edad de los pacientes y así en los niños a veces son de tipo urticariforme y en adultos pueden necrosarse.

Las artralgiyas y/o artritis se presentan hasta en un 85% de los casos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos y las rodillas; en caso de producirse artritis, ésta es transitoria y no deformante. El edema de partes blandas de las extremidades inferiores en ocasiones conduce al diagnóstico erróneo de artritis de tobillo.

Las manifestaciones gastrointestinales se presentan hasta en un 80% de los pacientes, siendo más frecuentes si hay nefritis; el dolor abdominal cólico o *anginoso* (dolor que empeora con la ingesta) es la manifestación más característica y puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea y melenas. La búsqueda de sangre oculta en heces puede detectar afectación gastrointestinal subclínica. Con la realización de endoscopia digestiva alta o colonoscopia, lo más típico es observar lesiones mucosas como petequias, hemorragias o erosiones que en la biopsia paradójicamente no se suelen corresponder con vasculitis **(67)**. La ecografía (ECO) es útil para la valoración de complicaciones digestivas como la hemorragia, la perforación y la invaginación

intestinal **(68, 69)**. Recientemente, se ha descrito la posible afectación de la serosa intestinal con VLC en la misma, así como la presencia de ascitis hemorrágica **(70)**.

Sin embargo, la afectación renal es la complicación más grave de esta vasculitis **(49, 57, 63, 71, 72)**. Así, la nefritis es el principal factor pronóstico de la PSH. Su frecuencia oscila entre el 20 y el 100%, dependiendo de la definición de nefritis adoptada y de la posible selección de los pacientes de algunas series procedentes de servicios de referencia de nefrología. En general tienen mayor riesgo de nefropatía los pacientes adultos, si se asocia afectación intestinal y cuando la duración de las lesiones cutáneas es prolongada. El espectro clínico es variado, manifestándose generalmente por hematuria y/o proteinuria leves y ocasionalmente como un síndrome nefrítico y/o nefrótico, con o sin hipertensión arterial e insuficiencia renal. La afectación renal es dinámica y puede evolucionar con los años, incluso en ausencia de manifestaciones extrarrenales **(73)**.

También se ha descrito afectación subclínica pulmonar en la mayoría de los niños con PSH **(74)**, que se caracteriza por una reducción en el test de difusión de monóxido de carbono (CO). Esta reducción es paralela a la actividad de la enfermedad. Otras formas más graves, incluso mortales de afectación pulmonar como la hemorragia pulmonar, se presentan excepcionalmente.

La orquitis por inflamación de los vasos testiculares puede afectar a un tercio de los niños con PSH **(75)**. El principal problema de diagnóstico diferencial se presenta con la torsión testicular. Al ser la exploración física similar en ambos procesos, es de gran ayuda la ECO-Doppler, que muestra flujo sanguíneo normal o aumentado en la orquitis de la PSH y reducido en la torsión testicular **(76)**.

Otras manifestaciones menos frecuentes de la PSH incluyen el infarto de miocardio, pancreatitis, colecistitis alitiásica y alteraciones neuropsiquiátricas como cefalea, hematomas subdurales, convulsiones, mononeuritis múltiple y apatía o hiperactividad **(77)**.

La edad de presentación de la PSH puede asociarse a peculiaridades clínicas importantes. La PSH cuando se presenta en pacientes adultos suele ser más grave y con mayor afectación visceral, especialmente renal y gastrointestinal en forma de melenas **(44, 53, 54, 78)**. Por otra parte, las lesiones cutáneas en los adultos tienden a ulcerarse más frecuentemente **(44)**.

Características analíticas

Las pruebas de laboratorio rutinarias en general son inespecíficas, y muestran una elevación de los reactantes de fase aguda. Clásicamente, se dice que los niveles

séricos de IgA suelen estar elevados; sin embargo, esto ocurrió en menos del 10% de los pacientes del grupo de la *ACR* y la proporción fue similar a la de los pacientes con *VH*. Los niveles séricos del C3 y C4 suelen ser normales; en cambio, el CH50 puede estar descendido en más de un tercio de los pacientes (77). Se han detectado crioglobulinas sobre todo de IgA. Los ANCA suelen ser negativos (79).

Anatomía patológica

La histología de las lesiones cutáneas muestra una VLC y es clásica la observación por IFD del depósito vascular de IgA. La biopsia renal suele realizarse ante nefritis graves, aunque su indicación no está bien establecida, pero en general se acepta que tiene mayor utilidad pronóstica que diagnóstica (77). A nivel renal la lesión histológica más frecuente es la proliferación mesangial, que suele regresar de manera espontánea, pero pueden encontrarse las siguientes formas (77):

1. Cambios mínimos.
2. Glomerulonefritis (GMN) mesangial.
 - a. Focal
 - b. Difusa
3. GMN segmentaria con semilunas.
 - a. Focal
 - b. Difusa
4. GMN pseudomesangiocapilar.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Como hemos mencionado, la presencia de vasculitis debería confirmarse con la realización de una biopsia y después se clasificará según los criterios propuestos por el *ACR* (Tabla 13).

Tabla 13. Criterios de Clasificación del *ACR* de la Púrpura de Schoenlein-Henoch [Formato tradicional (42)].

-
1. Púrpura palpable sin trombocitopenia
 2. Edad \leq 20 años
 3. Angor abdominal: dolor abdominal difuso que empeora con las comidas
 4. Biopsia cutánea con granulocitos en la pared vascular de la arteriola y/o vénula
-

La presencia de < 2 criterios clasifica a un enfermo de PSH con una sensibilidad del 87.1% y una especificidad del 87.7%.

Como hemos comentado, en caso de reunir simultáneamente criterios para *VH* se emplearán para su diferenciación los anteriormente mencionados en la **Tabla 9**. La PSH es sobre todo una vasculitis de la edad infantil (49, 50), el cuadro clínico de los niños puede resultar obvio y en muchas ocasiones no se realiza biopsia cutánea.

El principal problema de diagnóstico diferencial, especialmente si la PSH se acompaña de afectación sistémica, se produce en los adultos. En estos casos, habrá que descartar una PAN, una granulomatosis de Wegener o un síndrome de Churg-Strauss y serán de ayuda el cuadro clínico global y las peculiaridades histopatológicas de cada síndrome vasculítico. La *PAN microscópica* puede ser indistinguible clínica e histológicamente de la PSH; en estos casos, los ANCA son de gran utilidad, ya que habitualmente son negativos en la PSH y positivos en el 50-80% de las *PAN microscópicas* **(80)**.

También se ha descrito un síndrome denominado *edema hemorrágico agudo de la infancia* **(81)**, que suele afectar a menores de 2 años después de una infección, vacuna o toma de fármacos. Se caracteriza por una púrpura acompañada de edema en las extremidades y dolor genital; no suele haber afectación visceral y evoluciona espontáneamente hacia la curación entre 1 y 3 semanas. La histología muestra una VLC pero a diferencia de la PSH no se deposita IgA, sino IgM, por lo que actualmente se considera una entidad diferente de la PSH.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con PSH, especialmente los de edad pediátrica, presentan un curso benigno y no precisan tratamiento **(13, 50, 82, 83)**. En general, el pronóstico depende de la afectación renal. En caso de no tener nefropatía, la presencia de melenas y/o lesiones cutáneas persistentes (> 2 ó 3 meses) parecen incrementar el riesgo de desarrollar nefropatía **(84, 85)**. Los factores de mal pronóstico una vez establecida la nefropatía son la gravedad del cuadro clínico renal inicial y la presencia de semilunas y de esclerosis en la biopsia renal **(73)**. Los pacientes de peor pronóstico son los que presentan síndrome nefrótico o que tienen en la biopsia renal una glomerulonefritis con semilunas en más del 50% de los glomérulos **(84, 85)**. Aunque en general menos del 5% de los pacientes con PSH terminan en diálisis, en alguna serie hasta el 12% de los pacientes sometidos a trasplante renal se deben a una PSH, siendo en estos casos relativamente frecuente la recurrencia de la nefritis **(86)**. Si hay afectación renal es recomendable un seguimiento prolongado por la posible evolución de la nefropatía y en caso de embarazo se recomienda una vigilancia estrecha por el posible empeoramiento renal **(73)**.

Tratamiento

En general, no disponemos de estudios terapéuticos controlados. La artritis responde a AINE, sin embargo, debido a la predisposición a la afectación digestiva y/o renal de

estos pacientes puede ser preferible el empleo como antiinflamatorio de corticoides a dosis bajas (15-30 mg/día de prednisona). Las lesiones cutáneas habitualmente se resuelven con reposo, si existe afectación cutánea extensa o tendencia a la cronicidad pueden usarse corticoides a dosis bajas. El tratamiento de las manifestaciones digestivas y renales es controvertido. Las manifestaciones digestivas son, en general, autolimitadas, pero para algunos autores los corticoides pueden acelerar su recuperación y prevenir complicaciones como la invaginación intestinal y el sangrado digestivo **(84, 87)**. En estos casos, la pauta terapéutica habitual es prednisona a dosis de 0.5-2 mg/kg/día. Por el contrario, otros autores consideran que los esteroides no influyen en la evolución de las manifestaciones digestivas **(88)**. El tratamiento de la nefropatía es el apartado más debatido. Generalmente, es obligado el tratamiento sintomático **(77)**; la hipertensión arterial con restricción hidrosalina y diuréticos, y si no se controla se emplearán antihipertensivos más potentes. El síndrome nefrótico también se trata con restricción hidrosalina pero debido a la posible hipovolemia, si hay que emplear diuréticos se hará con cautela. La eficacia de los esteroides en la nefropatía, al igual que en las manifestaciones digestivas, también es contradictoria. Algunos autores consideran que la afectación renal puede prevenirse usando esteroides desde el inicio del cuadro clínico **(89, 90)**; otros en cambio, consideran que no la previenen **(91)**. Una vez que la nefropatía está establecida, la eficacia de los corticoides es igualmente controvertida; unos consideran que mejoran la nefritis **(92)** y otros que no **(93)**. Si la nefropatía es grave se suelen emplear empíricamente corticoides a dosis altas, solos o asociados a inmunosupresores como AZA o ciclofosfamida, ocasionalmente se ha empleado plasmaféresis y danazol. Sin embargo, al no disponer de estudios controlados, no está claro si estos tratamientos mejoran la historia natural de la nefritis. Se han descrito buenos resultados en nefropatías graves empleando tratamiento combinado con varios fármacos: bolos endovenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días), seguidos de prednisona a dosis altas (2 mg/kg/día durante 2 meses), ciclofosfamida (2 mg/Kg/día durante 2 meses) y dipiridamol (5 mg/kg/día durante 6 meses) **(94)**. Una alternativa terapéutica mucho menos agresiva se ha utilizado tanto en nefropatías graves **(95)** como en leves **(96)** con inmunoglobulinas endovenosas y/o intramusculares, respectivamente. En caso de utilizar este último tratamiento con inmunoglobulinas habrá que considerar la posibilidad de empeoramientos paradójicos de la función renal, probablemente debido a la formación de IC **(97)**.

I.F. VASCULITIS URTICARIFORME

Definición

En 1973, *McDuffie* y cols. **(98)** describieron un síndrome caracterizado histológicamente por una VLC pero en el que las lesiones cutáneas eran urticariformes a diferencia de la VH y duraban más de 24 horas a diferencia de la urticaria común. El cuadro clínico se acompañaba de hipocomplementemia y de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra la fracción C1q del complemento. Debido a estos caracteres clínico-serológicos, se propuso a la VU como una entidad nosológica independiente. Posteriormente *Schwartz* y cols. **(99)** definieron unos criterios para su diagnóstico (**Tabla 14**). Aunque estos criterios no consideran obligatoria la presencia de VLC en la biopsia cutánea, otros autores en cambio, sí la consideran **(100)**.

Etiología

La etiología es desconocida. En algunos casos la VU se presenta aislada y en otros puede asociarse con conectivopatías (LES y cuadros “lupus-like” y síndrome de Sjögren), vasculitis necrotizantes sistémicas (PAN, Wegener, Churg-Strauss), infecciones (hepatitis B, mononucleosis, *Coxsackie*), gammapatía monoclonal IgM (*Síndrome de Schnitzler*), enfermedades hematológicas malignas, neoplasias sólidas, enfermedad inflamatoria intestinal, Guillain-Barré, exposición solar, al frío y a fármacos y el ejercicio **(100-105)**.

Tabla 14. Criterios diagnósticos de la vasculitis urticariforme hipocomplementémica **(99)**.

Criterios mayores
1. Urticaria crónica > 6 meses
2. Hipocomplementemia
Criterios menores
1. Venulitis dérmica
2. Artralgias o artritis
3. Glomerulonefritis
4. Uveítis o epiescleritis
5. Dolor abdominal recurrente
6. Presencia de precipitinas anti-C1q
Criterios de exclusión
1. Criocrito > 1%
2. Títulos elevados de anti-DNA
3. Títulos elevados de ANA
4. Infección activa por virus de la hepatitis B
5. Niveles disminuidos del inhibidor del C1 esterasa
6. Déficit congénito del complemento

Para el diagnóstico de VUH se requiere la presencia de los dos criterios mayores y al menos de dos menores en ausencia de cualquiera de los criterios de exclusión.

Patogenia

Aunque también es desconocida, se supone que es mediada por ICC con activación del complemento y posterior quimiotaxis de neutrófilos **(102)**. El complemento se activa por la vía clásica, generando C3a y C5a, anafilotoxinas que estimulan la liberación de mastocitos, promoviendo la quimiotaxis de neutrófilos, aumentando la permeabilidad de los vasos **(106, 107, 108)**. Cuando los neutrófilos llegan al lugar de la inflamación liberan enzimas proteolíticas que promueven el daño tisular y favorecen el desarrollo de edema **(102)**. *Kano* y cols., mediante la inducción de VU a través de ejercicio, han propuesto una secuencia de acontecimientos que intentaría arrojar luz sobre cómo se desarrollaría esta entidad. Inicialmente, se produciría el depósito de complejos inmunes que iría seguido de una activación de las células cebadas y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), influjo de eosinófilos y depósito de gránulos de proteínas eosinofílicas. A continuación tendría lugar una activación persistente de mastocitos y un influjo de neutrófilos con liberación de enzimas proteolíticas que finalmente abocan en daño vascular. Aparentemente, los eosinófilos son las primeras células que se presentan en la lesión, seguidas por los neutrófilos, por lo que el depósito extracelular extenso de gránulos de proteínas eosinofílicas (3 horas) que se presenta previamente a la llegada de los neutrófilos (10 a 24 horas) sería un evento biológico clave en la patogénesis de la VU **(105)**. También este mismo equipo se dio cuenta de que existe una expresión muy intensa de TNF α , E-selectina y moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en las biopsias de lesiones tempranas **(105)**. Asimismo, el TNF α liberado por las células cebadas podría aumentar la expresión de ICAM-1, facilitando la migración de los eosinófilos y de E-selectina favoreciendo la migración de neutrófilos **(109, 110)**. Son muchos los antígenos, tanto exógenos como endógenos, que se han visto implicados en la formación de anticuerpos y que dan como resultado la formación de IC que se depositan en los vasos sanguíneos de los pacientes con VU. Según los niveles del complemento la VU puede ser normocomplementémica o hipocomplementémica (VUH). En la VUH como en el LES se ha encontrado una asociación familiar **(111)** y la patogenia parece encontrarse en relación con la presencia de anticuerpos anti-célula endotelial **(112)** y con anticuerpos IgG anti C1q **(113)**. La molécula C1q tiene una región similar al colágeno que tiene una zona de unión para anticuerpos. La IgG se une al fragmento Fc de las moléculas de C1q, activando así la vía clásica del complemento. La activación de esta vía induce la degranulación de los mastocitos y la síntesis de citoquinas y quimioquinas, aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo la

quimiotaxis de neutrófilos y el incremento del depósito de inmunocomplejos **(106, 107, 108)**. Los autoanticuerpos contra el C1q pueden desempeñar un importante papel en la patogénesis de la enfermedad pulmonar observada en algunos pacientes con VU **(107, 114, 115)**. Hay autores que defienden la hipótesis de la existencia de una reactividad cruzada entre los anti-C1q y la apoproteína del surfactante pulmonar, que contiene una región semejante a la región similar al colágeno del C1q **(116, 117)**. Por otra parte, también se responsabiliza a los anticuerpos anti-C1q de ciertos trastornos linfoproliferativos. Estos anticuerpos tienen una alta correlación con la GMN proliferativa en los pacientes con LES (83%) **(118, 119)**. Aunque los anticuerpos anti DNA de doble cadena están implicados en la patogénesis de la GMN en el LES, los anti C1q podrían corresponder a un epifenómeno **(108)**. *Mannik* y cols. proponen que los anti-C1q contribuyen al daño glomerular al reaccionar con el C1q que está unido a los complejos inmunes formados por el DNA de doble cadena y su anticuerpo y que esta unión podría hacer estos depósitos inmunes más solubles y/o más inflamatorios **(119)**. También se ha documentado que los agregados de plaquetas activas podrían contribuir en la patogenia de esta enfermedad **(114, 120)**.

Manifestaciones clínicas

La VU es más frecuente en mujeres, en una proporción aproximada de 1.5:1, y en general, se inicia en la quinta década de la vida. Comprende un amplio espectro clínico que abarca desde sólo lesiones cutáneas hasta una enfermedad sistémica grave **(100, 121)**. Las lesiones urticariformes a diferencia de la urticaria común, suelen persistir más de 24 horas y cursan con quemazón y dolor **(122-126)**. En un tercio de los casos la urticaria evoluciona a púrpura y deja lesiones residuales hiperpigmentadas. Otras veces se produce angioedema en la cara y/o en las manos (40%). Un 50% de los pacientes presenta artralgiyas o artritis. El dolor abdominal ocurre en un 20% de los enfermos. La afectación pulmonar se presenta en un 10% de los casos caracterizándose por un patrón espirométrico obstructivo debido a enfisema pulmonar. Lógicamente, este cuadro pulmonar empeora con el hábito tabáquico. Se ha invocado como posible causa una vasculitis pulmonar **(127)**. La hemorragia pulmonar también está descrita **(121)**. La nefropatía ocurre en un 5% de los casos que, en general, se manifiesta por microhematuria, proteinuria e insuficiencia renal leve. La GMN rápidamente progresiva es rara **(121)**. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen fiebre, náuseas, pseudotumor cerebrii, convulsiones, uveítis, epiescleritis y fenómeno de Raynaud.

La tercera parte de los pacientes con VU tienen niveles bajos de complemento y se denomina VUH y representan un subgrupo más grave de la enfermedad con peculiaridades clínicas y patológicas **(100)**. Estos pacientes se caracterizan por un mayor compromiso sistémico y presentan más frecuentemente: artralgias, dolor abdominal, EPOC y una evolución de las lesiones urticariformes hacia púrpura. Además a nivel histopatológico se observa un mayor infiltrado intersticial y de Igs y complemento con la IFD.

Características analíticas

La VSG está aumentada en la tercera parte de los enfermos. El FR es positivo en el 20% y los ANA también pueden ser positivos. En los casos con ANA positivos habrá que descartar que no se trate de pacientes con LES. También pueden encontrarse ICC. La hipocomplementemia presente en un tercio de los pacientes se caracteriza por un descenso del CH50, C3 y/o C4.

Anatomía patológica

La biopsia cutánea, como en los otros síndromes que estamos comentando, muestra una VLC. Los vasos afectados son los de la unión dermo-epidérmica y más raramente los de la dermis más profunda **(100, 103)**. El infiltrado se compone de polimorfonucleares con leucocitoclasia en el 25% de los casos y en ocasiones linfocitos; se localiza intra y perivascularmente, pero en la VUH puede extenderse al intersticio dérmico. En el 30% de los casos se observa extravasación de hematíes y eosinófilos y más raramente, edema de la dermis y degeneración hidrópica de la membrana basal epidérmica.

Pronóstico

Es generalmente benigno en las formas primarias o idiopáticas, aunque puede ser de curso crónico con una duración media de la VU de 3 años. En aquellos casos en que se asocia a una enfermedad subyacente, el pronóstico dependerá de esta última.

Tratamiento

Se han ensayado gran número de opciones terapéuticas con una respuesta variable. Los corticoides suelen ser los medicamentos más eficaces, aunque, en general, se requieren dosis altas y son frecuentes las recurrencias al descender la dosis. *Berg* y cols. **(102)** propusieron el siguiente esquema terapéutico: anti-histamínicos y/o indometacina como fármacos de primera elección; si no respondiese, colchicina,

sulfonas, o antipalúdicos, sólo o asociados a los anteriores, como fármacos de segunda elección; la adición de corticoides estaría reservada como droga de tercera elección, pudiendo asociarse a los anteriores agentes para reducir su dosis tras el control inicial de la sintomatología. En pacientes con enfermedad grave o refractaria a los anteriores tratamientos se puede ensayar corticoides e inmunosupresores, como la AZA. Igualmente, se ha empleado talidomida, danazol, pentoxifilina y sales de oro. También se ha utilizado con éxito en pacientes refractarios el micofenolato mofetilo y el rituximab **(128, 129)**. La plasmaféresis ha sido útil en casos aislados y también podría usarse en casos refractarios **(48)**.

Diagnóstico diferencial

El primer diagnóstico diferencial se hará con la *urticaria común*. En ésta, las lesiones urticariformes duran menos de 24 horas y aunque pueden evolucionar a púrpura, son pruriginosas pero no dolorosas ni quemantes. La biopsia se caracteriza por un infiltrado mixto de polimorfonucleares y mononucleares localizado perivascularmente en la dermis, pero sin necrosis fibrinoide. Por lo tanto, no hay vasculitis. Tampoco se observa leucocitoclasia ni hemorragia perivascular. Con IFD habitualmente no se encuentra depósito de inmunoglobulinas ni complemento. La *Urticaria Neutrofílica* es una variante de urticaria caracterizada por urticaria crónica, con infiltrado de neutrófilos en la pared vascular, pero sin necrosis fibrinoide y con una respuesta satisfactoria a los antihistamínicos **(130)**.

El *Síndrome Urticaria/Artritis* **(131)** se caracteriza por brotes simultáneos de artritis, urticaria y angioedema facial en individuos con el antígeno HLA-B51 **(131)**. La urticaria dura menos de 24 horas, los niveles de complemento son normales y los ANA negativos, respondiendo al tratamiento con esteroides. Algún enfermos presenta VLC en la biopsia y otros sólo infiltrado inflamatorio. Algunos autores no lo consideran una entidad propia, puesto que los casos con VLC podrían corresponder a una VU y los otros corresponderían con una urticaria común.

Un apartado especial merece la posible relación de la VU con el LES y los tumores. En alguna serie hasta el 10% de los pacientes con VU reúnen criterios de clasificación de LES **(100)**. Por otra parte los pacientes con LES cuando se reactivan pueden presentar lesiones de VU. También patogénica e histológicamente presentan aspectos en común como hemos comentado por lo que algunos autores las consideran espectros de una misma enfermedad **(111, 113)**. En el 10% de los pacientes con VU se ha encontrado un tumor subyacente **(100)**, en este sentido esta vasculitis puede comportarse como un síndrome paraneoplásico. Aunque se han descrito con tumores

sólidos **(132)**, los más frecuentes son los hematológicos, tanto en leucemias, linfomas como paraproteinemias **(133, 134)**. Inicialmente el *síndrome de Schnitzler* se describió como una urticaria crónica asociada a paraproteinemia IgM. Debido a que estos enfermos presentaban VLC en la biopsia cutánea probablemente podrán encuadrarse en las VU.

I.G. CRIOGLOBULINEMIA

Definición y tipos

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se caracterizan por precipitar a bajas temperaturas (en general, por debajo de 37°C) y redisolverse con el calor. Este fenómeno fue observado por primera vez por *Wintrobe y Buell* en 1933 **(135)**. El término *crioglobulina* fue acuñado por *Lerner y Watson* en 1947 **(136)**, pero fueron *Meltzer y Franklin* quienes describieron por primera vez el síndrome crioglobulinémico en 29 pacientes en los que se asociaba la producción de crioglobulinas y la tríada clínica consistente en púrpura, artralgias y debilidad **(137)**, con aumento del factor reumatoide.

Dentro de la nueva clasificación de la *Conferencia Internacional de Consenso para la Nomenclatura de las Vasculitis* (Chapel Hill, 2012), aparece como una vasculitis de vaso pequeño mediada por inmunocomplejos **(45)**. Según esta clasificación, la vasculitis crioglobulinémica es la vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas que afecta a los vasos pequeños, asociando la presencia de crioglobulinas en suero. Tanto la piel, como los glomérulos y los nervios periféricos pueden verse afectados **(45)**.

Atendiendo al tipo de crioglobulina, se distinguen 3 tipos de crioglobulinemias **(138, 139, 140)**:

- a)** Tipo I: es una crioglobulinemia no mixta en la que la fracción de crioglobulinas es una única inmunoglobulina (Ig M o Ig G), que es monoclonal. Es típica de trastornos mieloproliferativos como el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenström.
- b)** Tipo II: aquí se encuentra la crioglobulinemia mixta esencial. En este tipo de crioglobulinemias, la Ig M es monoclonal y la Ig G policlonal. En la mayoría de los casos se asocia con infección por los virus de la hepatitis B o C.
- c)** Tipo III: crioglobulinemia policlonal mixta (tanto la Ig M como la Ig G son policlonales). Se asocia a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, infecciones (fundamentalmente por virus hepatitis C) y neoplasias hematológicas.

Es decir, las crioglobulinemias de Tipo I, se caracterizan por la presencia de Ig monoclonales asociadas fundamentalmente a trastornos linfoproliferativos. Clínicamente suelen ser asintomáticas o producir síntomas debidos a hiperviscosidad sanguínea como fenómeno de Raynaud, o gangrena digital. Las de Tipo II y III se caracterizan por un crioprecipitado compuesto por al menos 2 clases de Ig (crioprecipitado mixto), con o sin componentes del complemento y representan la presencia en suero de ICC. Sus síntomas son los típicos de una enfermedad mediada por depósito de ICC, especialmente púrpura palpable y, en menor medida, úlceras cutáneas, sintomatología articular, nefropatía o polineuropatía.

Las crioglobulinemias mixtas pueden ser un hallazgo de laboratorio sin traducción clínica o manifestarse por VC en el seno de una enfermedad subyacente. Cuando la presencia de crioglobulinemias mixtas no es secundaria a otros procesos, constituye un síndrome independiente denominado *Crioglobulinemia Mixta Esencial* (CME). A lo largo del tiempo, la definición clásica de CME ha sido replanteada. Aunque antaño se consideraba a los casos donde no había signos clínicos de otra patología subyacente y se postulaba que hasta el 95% de las CME eran debidas al virus hepatitis C, actualmente, se considera que, *sensu stricto*, sólo se deberían incluir bajo esta denominación aquellos casos en los que no se logra encontrar un factor causal (141).

Datos demográficos y etiopatogenia

Tanto la incidencia como la prevalencia de la vasculitis crioglobulinémica permanece desconocida, si bien los estudios iniciales obtuvieron una prevalencia de 10 casos/millón de habitantes (142). Es más frecuente en pacientes entre 45 y 65 años y con predominio en el sexo femenino (141, 143, 144). Es más frecuente en los países del sur de Europa que en países nórdicos (142, 144, 145), lo que se asocia a la prevalencia del virus hepatitis C. La causa más frecuente de crioglobulinemia es la infección por este virus. Debido a ello, el descubrimiento del virus hepatitis C en 1989, supuso un importante hito en el mundo de las crioglobulinemias, ya que hasta entonces hasta en el 40% de las mismas no se llegaba a conocer el agente causal. El virus hepatitis C es un RNA virus de cadena única perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*. Actualmente se considera que hasta el 50-80% de las crioglobulinemias se deben a la infección por este virus (146).

Aunque la patogenia no está del todo bien aclarada, 3 son los principales mecanismos que se postulan (145): **a)** la estimulación crónica del sistema inmune por el incremento

en la producción de crioglobulinas; **b)** la formación de IC entre las crioglobulinas y otros antígenos y **c)** el aclaramiento insuficiente de las crioglobulinas e IC.

Clínica

Consiste en una combinación de clínica cutánea y sistémica **(147)**. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes. Dentro de ellas, la púrpura es la lesión cutánea más frecuente, estando presente en casi la totalidad de los pacientes. Estas lesiones se localizan principalmente en zonas declives debido a la acción de la gravedad. Tienden a regresar espontáneamente y a veces dejan una lesión hiperpigmentada como secuela. En los casos más severos se observan úlceras y lesiones isquémicas en el pulpejo de los dedos que pueden dar como resultado una necrosis cutánea. La crioglobulinemia de tipo I se asocia con más frecuencia al fenómeno de Raynaud y a la acrocianosis que las de tipo II y III **(145)**.

Alrededor de un 57-72% de los pacientes presentan clínica articular. Las artralgias y mialgias son manifestaciones relativamente frecuentes en las crioglobulinemias mixtas **(148,149)**. En los pacientes con crioglobulinemia de tipo III se afectan fundamentalmente las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, rodillas y tobillos **(145)**.

Existe nefropatía hasta en un 25-50% de los pacientes, en forma de microhematuria, proteinuria, disminución del filtrado glomerular o como un síndrome nefrótico. La GMN membranoproliferativa se ve con mayor frecuencia en pacientes con crioglobulinemia mixta **(150)**. Esta GMN se caracteriza por abundante infiltrado por células mononucleares, depósitos intraluminales de trombos de material eosinofílico PAS positivo, en capilares glomerulares, y vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre en un tercio de los casos, siendo rara la presencia de semilunas. Al microscopio electrónico se observan unos depósitos granulares característicos de distribución subendotelial y por IFD se demuestra el depósito de IgM, IgG y C3 **(151, 152, 153)**. Entre un 5-20% de los pacientes presenta afectación gastrointestinal, generalmente en forma de dolor abdominal difuso inespecífico **(142)**.

En cuanto a los síntomas neurológicos, aunque son raras las manifestaciones clínicas derivadas de la neuropatía periférica por vasculitis **(154)**, cuando se realizan estudios neurofisiológicos, se observa una neuropatía periférica hasta en el 70-80% de los pacientes con crioglobulinemia mixta **(130, 155, 156)**. La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente y suele ser en forma de accidentes cerebrovasculares, convulsiones y estados confusionales transitorios.

La afectación pulmonar, es una complicación rara y es más frecuente en pacientes con una crioglobulinemia mixta. Lo más característico es la tos, la disnea y la hemoptisis. Se ha descrito afectación intersticial radiológica, alteraciones de pequeñas vías en las PFR, inflamación subclínica en los LBA de pacientes asintomáticos con PFR y radiografías normales (157), así como casos aislados de hemorragia pulmonar masiva. El *Síndrome de hiperviscosidad* puede verse en la crioglobulinemia de tipo I y se caracteriza por sangrado de mucosas, alteraciones visuales, cefalea, vértigo, convulsiones o coma. Otras manifestaciones incluyen fenómeno de Raynaud, urticaria, hepato-esplenomegalia, linfadenopatías, síndrome de Sjögren, afectación cardíaca, tiroiditis, trombosis y vasculitis retiniana.

Diagnóstico

El diagnóstico de una crioglobulinemia mixta debe sospecharse ante todo paciente con VC acompañada de síntomas sistémicos, fundamentalmente si se asocia hipocomplementemia (especialmente de C4) y si las pruebas de función hepática están alteradas (158). Actualmente, para el diagnóstico de crioglobulinemia se exige que el criocrito sea superior al 1%, cuya técnica de obtención tiene que realizarse con importante esmero. Para ello, es necesario que la muestra de sangre se obtenga en ayunas y así evitar la interferencia de los lípidos séricos. Acto seguido, la muestra tiene que ser conducida al laboratorio con premura y almacenarse a 37 °C. Tras el centrifugado, la muestra será sometida a una temperatura de 4 °C entre 24 y 72 horas. Si hay crioprecipitado, éste se disolverá con rapidez a 37 °C.

Debido a la estrecha relación entre las crioglobulinemias y el VHC, es obligatorio descartar su presencia; para ello se pueden detectar anticuerpos anti-VHC mediante ELISA y RIBA, o bien detectar la existencia del ARN del VHC en plasma y en el crioprecipitado mediante PCR. Es muy típico que el factor reumatoide sea positivo. Asimismo, como la crioglobulinemia puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, podemos encontrar también anticuerpos característicos de estas enfermedades.

Tratamiento

El tratamiento de las crioglobulinemias depende de la causa subyacente. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. En pacientes con síntomas leves, afectación articular o mialgias se suelen utilizar AINE o corticoides a bajas dosis. Por otro lado, en pacientes con afectación severa, insuficiencia renal, compromiso vascular

de las extremidades, o neuropatía se precisa de medidas terapéuticas más agresivas como corticoides a elevadas dosis, agentes citotóxicos o plasmaféresis.

En pacientes con crioglobulinemia de tipo I es fundamental tratar el proceso hematológico concomitante. En pacientes con crioglobulinemia mixta muy severa, para reducir la carga de crioglobulinas es conveniente la realización de un recambio plasmático y la administración endovenosa diaria de metilprednisolona durante 3 días, para posteriormente continuar con una pauta de prednisona oral y ciclofosfamida y así evitar la formación de anticuerpos **(145, 151, 159, 160, 161)**.

Sin embargo, desde que fue descubierto el VHC, se vio que gran parte de las crioglobulinemias estaban causadas por este virus, adquiriendo importancia con ello la terapia retroviral. Se recomienda la combinación del interferón- α o interferón pegilado con ribavirina **(141, 162, 163, 164, 165)**. En pacientes con insuficiencia renal se suprime esta última **(166)**. Tiempo atrás también se utilizó el interferón- α de forma empírica en ausencia de una evidencia clara de un origen viral de la crioglobulinemia, utilizándose como un agente antiproliferativo **(167)**.

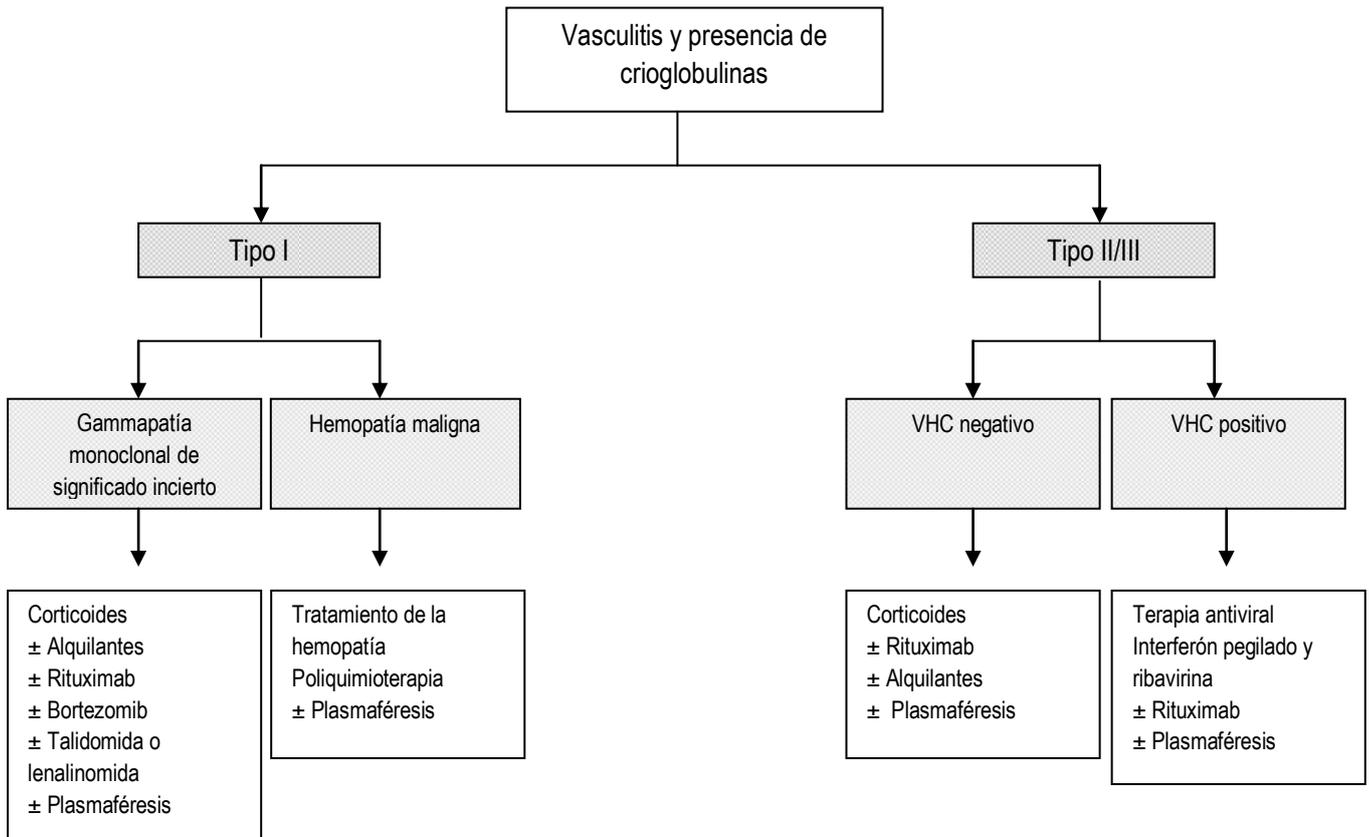
Por otro lado, se recomienda el uso de rituximab en pacientes con crioglobulinemia mixta rebelde al tratamiento convencional. El rituximab actúa sobre las células B y suele ser bien tolerado. Administrado a una dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas resulta eficaz en pacientes con crioglobulinemia por VHC resistente al tratamiento con interferón- α **(168)**, manifestaciones cutáneas mal controladas, neuropatía periférica **(169)** y glomerulonefritis crioglobulinémica **(170)**. La combinación de rituximab, interferón- α pegilado y ribavirina es muy útil en pacientes con crioglobulinemia por VHC **(171)**. En pacientes con crioglobulinemia asociada al virus hepatitis B, la lamivudina o el entecavir han sido utilizados con éxito **(172, 173, 174)**. *Terrier y Cacoub* han propuesto un interesante esquema terapéutico para las crioglobulinemias, en virtud de la causa subyacente **(Figura 5) (141)**.

Pronóstico

Su pronóstico es muy variable y dependerá en gran medida de la presencia y grado de afección renal **(142, 175)**.

Las causas principales de muerte son la nefropatía, infecciones, vasculitis sistémica, y enfermedad cardiovascular **(142, 176)**. Algunos pacientes con aparente CME, pueden desarrollar en el curso de su enfermedad trastornos linfoproliferativos **(151)**.

Figura 5. Manejo terapéutico según el tipo de crioglobulinemia y la presencia de virus hepatitis C (141).



I.H. VASCULITIS CUTÁNEA COMO MANIFESTACIÓN DE LAS VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS

Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)

Las vasculitis necrotizantes sistémicas se caracterizan sobre todo por la afectación de los vasos de mediano calibre, pero habitualmente también afectan a los de calibre pequeño en forma de VLC. Las lesiones cutáneas relacionadas con la granulomatosis de Wegener ocurren en el 14%, siendo la púrpura palpable en extremidades inferiores el hallazgo más frecuente (177). El 80% de las lesiones biopsiadas en estos pacientes fueron VLC. Se ha encontrado una correlación clínico-patológica y así, los pacientes con púrpura palpable presentan VLC, en cambio, los que tienen lesiones no purpúricas presentan inflamación granulomatosa (178). La VLC en los pacientes con granulomatosis de Wegener se suele desarrollar al principio del cuadro clínico y, especialmente en los periodos de actividad de la enfermedad. Estos pacientes forman un subgrupo especial con granulomatosis de Wegener más agresiva, con mayor VSG,

mayor afectación musculoesquelética y renal y el curso es más rápidamente progresivo. En cambio, los pacientes sin VLC o con inflamación granulomatosa en la biopsia cutánea presentan un curso más benigno **(179)**.

Poliarteritis nodosa

La PAN clásica presenta lesiones cutáneas en un 40-50% de los casos. Las lesiones más típicas son los nódulos subcutáneos por arteritis necrosante; sin embargo, las más frecuentes son la púrpura palpable, los exantemas inespecíficos y las lesiones urticariformes. En ocasiones, se observan lesiones bullosas de contenido hemorrágico. El sustrato histológico de estas lesiones es habitualmente una VLC **(180)**. La PAN localizada a nivel cutáneo, descrita por *Díaz-Pérez* y *Winkelman*, se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas nodulares sin afectación sistémica importante, si bien puede acompañarse de síndrome general. En ocasiones, los nódulos pueden ulcerarse y no es rara la presencia de livedo reticularis. El sustrato histológico es una vasculitis necrotizante que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre de la dermis más profunda y de la hipodermis, y, por lo tanto, no es una VLC **(181)**. La PAN microscópica, cuyo término fue acuñado en 1948 por *Davson*, es otra variante caracterizada por una afectación de los vasos de pequeño calibre, especialmente de la piel, riñón y pulmón, caracterizándose por la presencia de una GMN necrotizante y un fallo renal rápidamente progresivo. Afecta a la piel en la mitad de los casos en forma de púrpura palpable y se caracteriza por VLC en la biopsia **(182)**.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (granulomatosis de Churg-Strauss)

Presenta afectación cutánea en 2/3 de los pacientes, caracterizándose por púrpura palpable con sustrato anatómico de VLC y, en ocasiones, se observa un infiltrado de eosinófilos **(183)**.

I.I. VASCULITIS CUTÁNEAS SECUNDARIAS

Un grupo de enfermedades amplio y heterogéneo pueden presentar VLC en la biopsia cutánea como anteriormente hemos mencionado **(Tabla 2)**. En muchos de estos casos, el cuadro histológico y en ocasiones el clínico es indistinguible del observado en las vasculitis primarias **(18, 24-34)**. Aunque nos centraremos en las VLC, los vasos de mediano e incluso gran calibre como la aorta, también pueden afectarse en asociación con distintos procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunes. Al hablar en este apartado de VLC secundarias a procesos infecciosos nos referiremos a casos de

infección mayor que requieren ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico endovenoso. El grupo más frecuente de las infecciones de vías respiratorias altas en general están relacionadas con los grupos más frecuentes de vasculitis, la VH y la PSH. La VLC puede representar un síndrome paraneoplásico, especialmente en los casos de las neoplasias hematológicas, aunque también se ha descrito con los tumores sólidos. Los fármacos, de forma similar a las infecciones de vías respiratorias, en general son responsables de las VH o de la PSH. Aunque para cada uno de los grupos de VLC secundarias se han propuesto distintos mecanismos patogénicos, de forma global el más común se debe a la presencia de inmunocomplejos circulantes. En el caso de las infecciones se ha implicado también un posible mecanismo de daño tisular directo por invasión del germen. En general el curso clínico y pronóstico de la vasculitis dependerá de la enfermedad subyacente. Puesto que la VLC puede ser primaria o secundaria, esta diferenciación resultará de gran importancia debido a las distintas actitudes terapéuticas a seguir, que pueden ser incluso contrapuestas.

I.1.1. Conectivopatías y otras enfermedades autoinmunes

En general cualquier conectivopatía puede producir VLC. Puesto que son enfermos que, además se encuentran en tratamiento medicamentoso, resultará a veces difícil saber si la causa es la conectivopatía o la medicación, y en caso de ser ésta última, saber cuál es el fármaco responsable ya que habitualmente están polimedicados **(184)**. También se debe considerar el riesgo aumentado de infecciones en estos pacientes así como de ateromatosis causantes de cuadros pseudovasculíticos por émbolos de colesterol **(185)**. Cuando la VLC se debe a la propia enfermedad, habitualmente guarda relación con el curso de la conectivopatía subyacente y suele presentarse en enfermos con una conectivopatía de larga evolución y mal controlada. En ocasiones, las lesiones purpúricas de apariencia vasculítica se deben a una proliferación vascular como en algunos pacientes con LES o esclerodermia y en otros casos a trombosis como en el síndrome antifosfolípido pero no a una verdadera VLC. Esta diferenciación será importante porque el tratamiento es distinto. La presencia de vasculitis de forma precoz en las conectivopatías será un indicador de mal pronóstico **(186)**. A continuación nos referiremos a las vasculitis producidas por la propia enfermedad.

Artritis Reumatoide (AR)

La AR puede presentar varios tipos de vasculitis asociadas como la VLC, la vasculitis tipo PAN (o vasculitis reumatoide) y excepcionalmente la aortitis. La VLC es la más

frecuente y suele ser una manifestación clínica más de la actividad de la enfermedad. Se presenta en forma de púrpura en extremidades inferiores, o por lesiones ungueales vasculíticas y en otras ocasiones pápulas purpúricas digitales en pulpejos, denominadas lesiones de *Bywater* **(187, 188)**. El tratamiento de esta vasculitis será el control de la AR. Otro grupo de enfermos presentan una vasculitis de vasos de mediano calibre tipo PAN, que puede presentar asociadas lesiones purpúricas con VLC en la biopsia. A esta vasculitis tipo PAN generalmente se la denomina vasculitis reumatoide; sin embargo, otros autores denominan así a cualquier tipo de vasculitis asociada con la AR. Esta vasculitis tipo PAN es más frecuente en varones, con AR erosiva de larga evolución, mal controlada, con nódulos reumatoides, con títulos altos de FR, ANA positivos e hipocomplementemia. Clínicamente se caracteriza por púrpura con VLC, infartos ungueales y lesiones cutáneas ulceradas, incluso gangrenadas, escleritis-epiescleritis, mononeuritis múltiple (por afectación de los *vasa nervorum*) **(185, 189)** y, a diferencia de la PAN primaria, la afección visceral es rara **(185)**. Esta vasculitis precisa tratamiento combinado con esteroides a altas dosis e inmunosupresor. El inmunosupresor más empleado es la ciclofosfamida, tanto en forma oral como endovenosa en pulsos **(190)**. Otros autores prefieren la AZA **(191)** y, en ocasiones, lo que se hace es inducir remisión de la vasculitis reumatoide con ciclofosfamida, que suele ocurrir en 3 meses y después cambiar por AZA. Con el tratamiento esteroideo e inmunosupresor se ha conseguido mejorar sustancialmente la mortalidad de estos enfermos que en las series de los años 70 se aproximaba al 30% a los 4 años **(185)**. Una tercera forma de vasculitis en AR sería la de gran vaso en forma de aortitis.

Lupus eritematoso sistémico

En primer lugar, hay que diferenciar las lesiones cutáneas cuyo sustrato histológico es una vasculitis y las que no la presentan. Así por ejemplo el fenómeno de Raynaud puede producir púrpura por contracción vascular y las lesiones de *livedo reticularis* se deben a una obstrucción de los vasos de la subdermis **(185)**. Una vasculitis verdadera se produce en el 20% de los LES y se asocia a un peor pronóstico del LES **(192)**. De igual forma que la AR, el LES puede presentar varios tipos de vasculitis. La forma más leve se caracteriza por lesiones purpúricas digitales con infartos digitales y ungueales debido a una arteritis digital, en ocasiones se produce púrpura palpable en extremidades inferiores con VLC.

Otra forma de vasculitis es la vasculitis urticariforme que, al igual que la VUH parece relacionada con la existencia de anticuerpos anticélula endotelial y anticuerpos IgG

anti C1q **(112, 113)**. Estos pacientes presentan generalmente ANA y DNAn positivo y disminución del C4. Suelen ser rebeldes al tratamiento con AINE, esteroides a dosis medias (0.5 mg/Kg), sulfonas y AZA. Algunos enfermos responden a bolos de ciclofosfamida, metilprednisolona e hidroxicloroquina **(101)**.

Otra forma de vasculitis es una vasculitis tipo PAN que al igual que la comentada con la AR se caracteriza por lesiones cutáneas purpúricas, otras necrosadas y mononeuritis múltiple **(193)**. Esta vasculitis puede ser tratada de la misma forma que las otras manifestaciones graves del LES con bolos endovenosos de ciclofosfamida y esteroides a dosis altas.

Síndrome antifosfolípido (SAP)

En el SAP se han descrito varios tipos de lesiones cutáneas de origen vascular: úlceras, gangrena, púrpura ungueal o más extensa y livedo reticularis. Estas lesiones generalmente resultan pseudovasculíticas ya que cuando se biopsian, se encuentra en los pequeños vasos cutáneos trombosis sin infiltrado inflamatorio **(194)**. Diferenciar si las manifestaciones cutáneas son debidas a trombosis o a vasculitis resulta de gran importancia por la actitud terapéutica tan distinta; en casos graves algunos autores tratan simultáneamente al enfermo con antiagregación-anticoagulación e inmunosupresión **(195)**. Los síndromes vasculíticos que más típicamente se asocian con el SAP son la PAN, arteritis de la temporal, arteritis de Takayasu y el Behçet **(196)**. La VLC aunque más raramente, también se ha descrito en el SAP **(197)**.

Síndrome de Sjögren (SS)

En el SS, se encuentra vasculitis en un 10% de los casos que, en ocasiones, puede ser la forma de presentación del SS. Al igual que en el LES y en la AR, se asocia con dos tipos de vasculitis; por una parte una VLC, y por otra, una vasculitis tipo PAN. La VLC es la más frecuente, generalmente se manifiesta por púrpura palpable de las extremidades inferiores, que ocasionalmente se ulceran; más raramente se presenta como una VU. La VLC es más frecuente en pacientes con SS que presentan artritis y fenómeno de Raynaud y se asocia a manifestaciones sistémicas graves del SS. Se asocia a títulos altos de FR, ANA, anti SS-A (Ro) y anti SS-B (La) positivo e hipocomplementemia **(198)**. Algunos autores han diferenciado histológicamente dos formas de vasculitis según que el predominio de las células inflamatorias sea de neutrófilos o de linfocitos **(199)**. Estas dos variantes histológicas se asocian con un SS con mayor afectación sistémica, siendo las alteraciones inmunológicas antes descritas

más típicas de la vasculitis de predominio neutrofílico. Pueden ser una expresión cronológica distinta de un mismo tipo de vasculitis.

Esclerosis sistémica

La vasculopatía es muy frecuente pero, en general, se debe a proliferación subintimal y a fibrosis periadventicial. Una vasculitis verdadera se observa en menos del 1% de los enfermos, especialmente en los de mayor edad **(200)**. En el síndrome CREST es hasta 6 veces más frecuente que en la esclerodermia difusa, especialmente si tiene asociado SS. Las manifestaciones clínicas más típicas son la púrpura palpable y, ocasionalmente, gangrena. Los datos analíticos más típicos son el FR y los anticuerpos anti Ro positivos. La VSG suele estar elevada, los ANA positivos y el complemento normal.

También puede observarse una vasculitis tipo PAN caracterizada además de lesiones cutáneas por mononeuritis múltiple. En algunos estudios histopatológicos en miembros amputados que se creían debidos a isquemia se ha encontrado una verdadera vasculitis, en estos casos se propone tratamiento inmunosupresor **(201)**.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Las lesiones vasculares no vasculíticas como cambios trombóticos, hemorragias, eritema periungueal y telangiectasias son relativamente frecuentes tanto en la Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM). En los pulpejos de los dedos pueden observarse lesiones purpúricas vasculíticas. En general, la vasculitis es más frecuente en la DM que en la PM **(201)** y típicamente, afecta al tracto gastrointestinal produciendo úlceras y sangrado digestivo. Histopatológicamente, como en la VLC, afecta a los vasos de pequeño calibre pero el infiltrado suele ser linfocítico **(202)**.

Como es sabido, la PM/DM puede ser una enfermedad primaria o asociarse a neoplasias o conectivopatías. En general, las vasculitis son más frecuentes en los niños y en el grupo de las DM asociadas a conectivopatías y neoplasias. Habitualmente, la vasculitis incrementa la mortalidad de las PM/DM **(185)**.

Enfermedad de Behçet

La afectación vascular en la enfermedad de Behçet puede comprometer a arterias y venas de todos los calibres. Los mecanismos patogénicos pueden deberse a trombosis, flebotrombosis o una angeítis. Diversas lesiones pueden deberse a vasculitis de pequeño calibre: mucosas, úlceras genitales, cardiopulmonar, gastrointestinal, renal, neural, músculo. Probablemente se deba a la formación de ICC

y en algunos casos, es necesario el empleo de plasmaféresis y/o inmunosupresores **(203)**.

Otras enfermedades autoinmunes

Prácticamente cualquier enfermedad autoinmune puede producir VLC, en nuestra experiencia, además de los síndromes mencionados anteriormente, también puede observarse en la policondritis recidivante, la sarcoidosis y las espondiloartropatías seronegativas **(34, 204)**. También está descrita en la psoriasis **(205)**. Las enfermedades inflamatorias intestinales pueden asociarse a dos tipos de vasculitis; la colitis ulcerosa a VLC y la enfermedad de Crohn a vasculitis tipo PAN **(206)**.

I.1.2. Infecciones. SIDA, endocarditis y meningitis

En general, cualquier tipo de agente microbiano puede desencadenar una vasculitis **(207)**. Se han implicado diferentes mecanismos:

- a) Daño vascular directo por invasión por contigüidad desde fuera o bien anidando en el vaso a través del torrente sanguíneo.
- b) El germen de forma indirecta puede producir ICC que al depositarse en el endotelio desencadenaría una respuesta inmunológica y posteriormente daño tisular.

Centrados en las VLC, estas pueden ser causadas por virus, bacterias y parásitos. Los virus implicados son el de la hepatitis B, C, citomegalovirus, parvovirus B19, VIH; en otras ocasiones la VLC se desencadena tras vacunaciones contra el virus de la influenza, hepatitis B y rubéola. El citomegalovirus produce vasculitis por invasión endotelial, lo que puede provocar ulceraciones intestinales, meningoencefalitis, neumonitis y lesiones cutáneas ulceradas. La presencia de estas últimas lesiones se asocian a menudo con un pronóstico fatal, probablemente porque la presencia de estas lesiones es indicativo de una infección diseminada **(208)**. Los pacientes infectados por el virus VIH presentan una mayor incidencia de síndromes vasculíticos probablemente por el incremento en la exposición de xeno-antígenos, como el VIH *per se*, otros agentes infecciosos o el gran número de fármacos que reciben. Los síndromes vasculíticos más frecuentes en estos pacientes son sobre todo las VH, aunque también se han descrito PSH, PAN y otras **(209)**. Los parásitos como *Ascaris*, *Achantamoeba*, *Microfilariae* y *Strongyloides stercolaris* también han sido implicados como causa de VLC **(207)**. Las Rickettsias, responsables de enfermedades como el tifus epidémico y la enfermedad de las Montañas Rocosas, tienen un tropismo especial por el endotelio vascular y la vasculitis se debe a invasión vascular directa. Dentro de

las infecciones bacterianas mención especial merecen las *Neisserias* que también tienen tropismo por el endotelio y por lo tanto se pueden encontrar a nivel vascular. Tanto el gonococo como el meningococo han sido descritos como causas de vasculitis en las cuales la VLC ha sido la manifestación primordial **(210, 211)**.

I.1.3. Neoplasias

La mayoría de las vasculitis se han descrito asociadas con diferentes neoplasias, siendo en general más frecuente con los tumores hematológicos que con los sólidos **(59, 212-217)**. Ya en 1986, *Longley* y cols. publicaron que las neoplasias malignas podían producir antígenos y dar lugar a una vasculitis paraneoplásica **(218)**. Ese mismo año, *Mc Lean* estableció dos criterios necesarios para establecer la presencia de una vasculitis paraneoplásica: la aparición simultánea de la neoplasia y la vasculitis, y el curso paralelo de ambas **(219)**. La vasculitis puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico de la neoplasia. En la mayoría de los casos, el cuadro vasculítico antecede a la neoplasia **(212, 217)**. Sin embargo, en ocasiones es posterior, como ocurre en casos de leucemia de células peludas **(212, 217)**. Los mecanismos patogénicos por los que se produce una vasculitis paraneoplásica son todavía desconocidos **(220)** aunque se postulan los siguientes:

- a) La posible formación de ICC con células tumorales que actúan como antígenos.
- b) Formación de anticuerpos antitumorales con reacción cruzada con el endotelio.
- c) Un posible mecanismo embolígeno tumoral con invasión endotelial.
- d) Producción de citoquinas por parte del tumor que lesionarían el vaso.
- e) Además del riesgo aumentado debido a los fármacos empleados y al incremento de procesos infecciosos.

La proporción real de neoplasias en pacientes con VC sigue siendo desconocida. *Gibson y Su* estimaron una frecuencia del 8% **(221)**. El tratamiento de la neoplasia suele mejorar la vasculitis, aunque en algunos casos se precisa emplear esteroides para el control de las lesiones cutáneas **(214)**.

Las neoplasias hematológicas son las que más frecuentemente producen vasculitis tanto en asociación con leucemias y linfomas como con paraproteinemias **(Tabla 15)**. Se debe descartar un proceso maligno hematológico en los pacientes con vasculitis que presenten citopenia en alguna de las series sanguíneas **(213)**. Clásicamente se dice que la leucemia de células peludas se asocia con una vasculitis tipo PAN, sin embargo, esta asociación es igual de frecuente que con una VLC **(214)**.

Los tumores sólidos que más frecuentemente producen vasculitis son los de pulmón, próstata, mama, colon y riñón (**Tabla 15**) (**132, 214, 222-232**). Se ha descrito la asociación de estas neoplasias con formas sindrómicas compatibles con las siguientes vasculitis: VH, PSH, arteritis de células gigantes, PAN y síndrome de Churg-Strauss (**59**). Un cuadro similar a la VH con VLC a nivel patológico es la forma de vasculitis paraneoplásica más frecuente. En ocasiones las lesiones cutáneas son botes eritematosos y en algunos casos evolucionan a púrpura.

Tabla 15. Neoplasias asociadas a vasculitis leucocitocástica.

Síndrome mielodisplásico	Trombocitemia esencial	Colangiocarcinoma	Hepatocarcinoma
Linfoma de Hodgkin	Micosis fungoide	Carcinoma de mama	Carcinoma de vejiga
Linfoma no Hodgkin	Carcinoma de colon	Carcinoma de útero	Carcinoma bronquial
Leucemias	Carcinoma renal	Carcinoma de ovario	Schwannoma
Mielofibrosis	Carcinoma de próstata	Feocromocitoma	Tumor carcinoide
Sarcoma inmunoblástico	Carcinoma de pulmón	Carcinoma faríngeo	Carcinoma epiglótico
Mieloma múltiple	Carcinoma gástrico	Carcinoma de cuerda vocal	Carcinoma de esófago
Policitemia vera	Carcinoma pancreático	Sarcoma pélvico	Carcinoma de ano

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

II.A. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como ya se ha mencionado, un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades y/o síndromes pueden manifestarse por una VC **(13, 18, 23-35)**.

Las características clínico-histológicas fundamentales pueden ser indistinguibles entre los diferentes subtipos etiológicos; sin embargo, su individualización etiológica es importante, ya que el tratamiento y pronóstico depende fundamentalmente de la enfermedad subyacente.

La actitud terapéutica esencial en muchas de estas enfermedades o síndromes, como en casi todas las vasculitis primarias, puede ser similar y basada en la terapia inmunosupresora. Por el contrario, en determinados síndromes vasculíticos como en las secundarias a infecciones graves (por ejemplo, en la endocarditis bacteriana subaguda o en la meningococemia) ese tratamiento está contraindicado. En este sentido, determinados procesos neoplásicos, especialmente hematológicos, pueden presentarse por una VC que en este caso es un síndrome paraneoplásico. En estos enfermos, la terapia esteroidea puede contribuir al enmascaramiento de la neoplasia subyacente. La VC se caracteriza por una afectación fundamentalmente cutánea y por una histopatología característica de VLC **(13-22)**. Como ya se ha dicho, aunque la VC aislada normalmente es un proceso benigno, en algunos casos puede constituir el primer hallazgo de una vasculitis necrotizante sistémica u otras entidades como infecciones graves o enfermedades del tejido conectivo. Pero la VC también puede asociarse a neoplasias constituyendo un síndrome paraneoplásico. La patogenia de una vasculitis paraneoplásica es desconocida. Además la fuerte asociación entre vasculitis y neoplasias hematológicas en comparación con los tumores sólidos, así como las diferencias existentes entre los diferentes trastornos hematológicos a la hora de desarrollar una vasculitis no están dilucidados del todo **(220)**. La mayoría de los estudios sobre VC paraneoplásica se limitan a casos aislados o pequeñas series de pacientes **(212, 231, 233)**. Nosotros habíamos publicado previamente 4 casos de VC paraneoplásica **(13)**.

Para investigar más en profundidad las vasculitis cutáneas asociadas a neoplasia, evaluamos la frecuencia, características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de vasculitis paraneoplásica a partir de una amplia serie de pacientes diagnosticados de VC.

II.B. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA: ESTUDIO CLÍNICO DE 21 CASOS

La vasculitis urticariforme es un tipo de VC descrita por *McDuffie* y cols. en 1973 **(98)** que se caracteriza clínicamente por lesiones urticariales que tienen una duración superior a 24 horas, e histológicamente por una vasculitis. Las lesiones cutáneas urticariales en este cuadro consisten en una erupción de lesiones habonosas que clínicamente recuerdan a las de una urticaria pero histológicamente muestran hallazgos de VLC **(234, 235)**. La VU se puede dividir en normocomplementémica e hipocomplementémica. Ambos tipos pueden asociarse a síntomas sistémicos como angioedema, afectación articular, dolor abdominal o torácico, fiebre, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, epiescleritis, uveítis y fenómeno de Raynaud. La forma hipocomplementémica se asocia con más frecuencia con síntomas sistémicos asociándose con enfermedades del tejido conectivo como LES **(128, 236)**.

La incidencia de la VU permanece desconocida. Por ello, nuestro objetivo ha sido valorar la frecuencia, características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de VU procedentes una amplia serie de pacientes con VC.

II.C. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO PARA LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES A PARTIR DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA

Como hemos visto, la VC comprende un amplio y heterogéneo grupo de desórdenes caracterizados por la presencia de lesiones inflamatorias necrotizantes en los vasos cutáneos **(13)**. Son cuadros que pueden oscilar entre una simple VC aislada y un síndrome que comprometa seriamente la vida del paciente.

La *Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis* se reunió en Chapel Hill en el año 2012 para realizar una revisión de las definiciones establecidas en 1994, realizando importantes cambios con la aparición de nuevos conceptos. Entre otros, se ha acuñado el de *vasculitis de órgano único* para referirse a la vasculitis que afecta los vasos de cualquier tamaño pero de un solo órgano. Cuando el órgano afectado es la piel se adopta la expresión de *VVPLP*. Este cuadro es equivalente al previo de *ALC*, definido por la Conferencia Internacional en 1994 **(43)**. Hay que tener cuidado y no confundir este concepto con el de *VH*, puesto que en este último caso

puede haber afectación extracutánea y no es obligatoria la realización de una biopsia para su confirmación **(41)**.

Existen en la literatura varios estudios sobre la caracterización clínica de la VH **(13, 54, 237, 238)**. Sin embargo, no somos conscientes de la existencia, hasta la fecha, de ningún trabajo sobre la VVPLP ni sobre ALC. Por ello nuestro empeño fue caracterizar la VVPLP como una entidad independiente, según las definiciones de la clasificación de Chapel Hill 2012 a partir de una amplia serie de pacientes con VC de un único hospital.

II.D. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS

La VC también puede ser secundaria a una infección grave. Cualquier microorganismo como virus, bacterias y parásitos pueden dar lugar a un síndrome vasculítico **(207)**.

El tratamiento actual de las VC otorga un especial protagonismo a los corticoides, aunque, en la mayoría de los casos severos es necesario recurrir a fármacos inmunosupresores. Sin embargo, cuando la vasculitis es el resultado de una infección grave subyacente, este tratamiento clásico puede tener consecuencias fatales para el paciente.

La mayor parte de los trabajos publicados sobre VC como manifestación de una infección grave subyacente se limitan a casos aislados o pequeñas series de casos **(239-252)**.

Para intentar incrementar el conocimiento sobre esta entidad, nosotros evaluamos la frecuencia y las características clínicas de los pacientes con VC secundaria a una infección a partir de una serie de 766 pacientes con VC de un único hospital universitario. Además llevamos a cabo un análisis comparativo entre los pacientes con VC secundaria a una infección y el resto de las VC. Asimismo, también hemos propuesto un algoritmo que nos permita diagnosticar con prontitud una infección concomitante ante la presencia de determinados signos de alarma.

III. PACIENTES Y METODOLOGÍA

III.A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

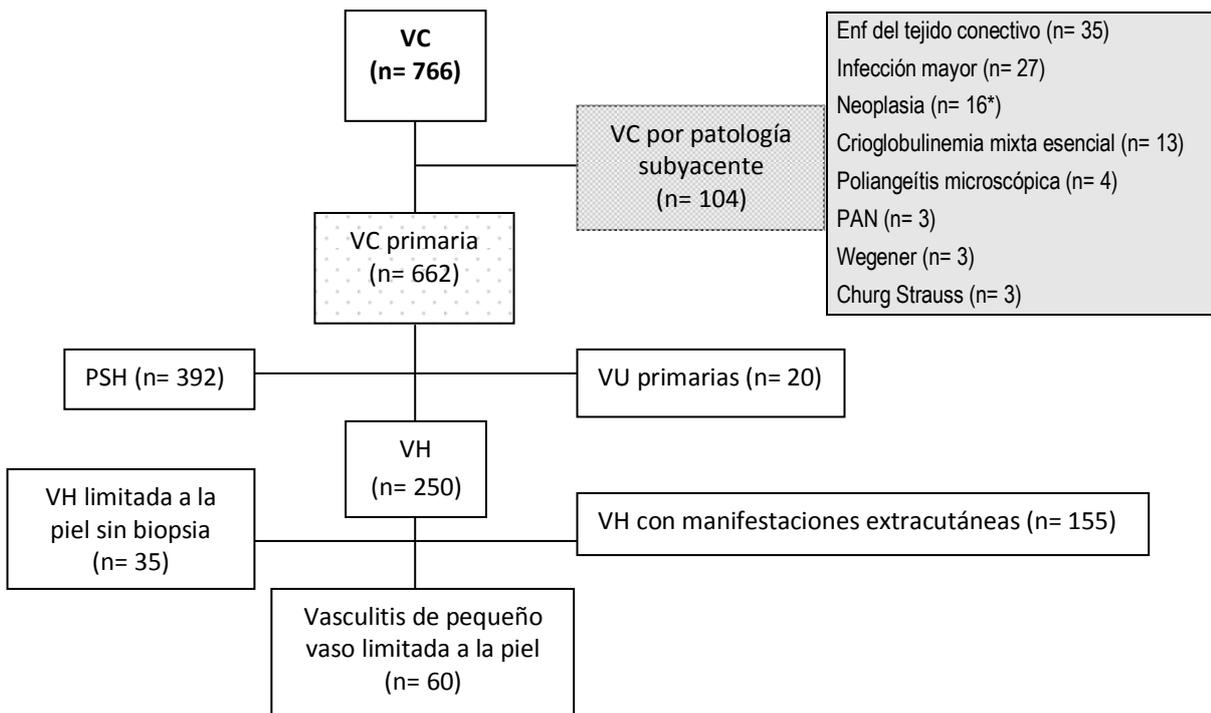
Vasculitis cutáneas

Estudio retrospectivo de 766 pacientes diagnosticados consecutivamente de VC en los servicios de Reumatología, Dermatología, Nefrología y Pediatría del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” desde Enero de 1975 hasta Diciembre de 2011. La **Figura 6** muestra el diagrama de los 766 pacientes con VC. El diagnóstico de VC se basó en los siguientes criterios:

I. Criterios histológicos: en 354 casos se realizó una biopsia cutánea que mostró los típicos hallazgos de la VLC, como infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia, edema de las células endoteliales y necrosis fibrinoide dentro de los pequeños vasos de arteriolas, capilares y/o vénulas postcapilares y extravasación de hematíes (**23, 24, 253**). También se incluyeron los casos en los que el infiltrado fue sobre todo linfocítico en vez de neutrofílico.

II. Criterios clínicos: Los 412 enfermos restantes sin una biopsia cutánea tenían la típica púrpura palpable no trombocitopénica, generalmente en las extremidades inferiores. Estos enfermos fueron diagnosticados por especialistas con experiencia. La mayoría de estos enfermos eran niños con PSH o bien el diagnóstico era obvio.

Figura 6. Diagrama de los 766 pacientes con vasculitis cutánea (*Dentro de VC paraneoplásica una de las pacientes presentó una vasculitis urticariforme secundaria al proceso neoplásico)



III.B. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS VASCULITIS

Con el objeto de hacer una clasificación simple y pragmática, las vasculitis fueron inicialmente divididas en primarias y secundarias. Dicha división se siguió de acuerdo a las clasificaciones de las vasculitis sugeridas por expertos como *Lie* (**Tabla 17**), *Bacon* o *van Traver* (**254-256**).

Tabla 17. Clasificación de las vasculitis según Lie, 1994 (**255**)

Vasculitis primarias:

Afectación de vasos de tamaño grande, mediano y pequeño:

- Arteritis temporal
- Arteritis de Takayasu
- Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central

Afectación predominantemente de vasos de tamaño mediano y pequeño:

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

Afectación predominantemente de vasos de tamaño pequeño:

- Púrpura de Schoenlein-Henoch
- Poliangeítis microscópica
- Angeítis cutánea leucocitoclástica

Miscelánea:

- Enfermedad de Buerger
- Síndrome de Cogan
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis secundarias:

- Infecciones
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - Vasculitis secundaria a fármacos
 - Crioglobulinemia mixta esencial
 - Neoplasias
 - Vasculitis urticarial hipocomplementémica
 - Vasculitis post-trasplante
 - Síndromes pseudovasculíticos (mixoma auricular, endocarditis, síndrome de Sneddon)
-

Nosotros tomamos como referencia estas clasificaciones y sobre todo la metodología seguida por el subcomité del *ACR* para la clasificación de las vasculitis así como las definiciones propuestas por la *Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis*. Según la última clasificación de las vasculitis de la conferencia de Chapel Hill, publicada en el año 2013 (**45**), se sigue clasificando las vasculitis en tres subgrupos en función del tamaño del vaso pero se introduce un matiz importante que es la diferenciación de las vasculitis de vaso pequeño en aquellas que son ANCA+ y en las que son por IC, lo cual es importante dada la diferente gravedad clínica y las

diferencias a nivel de AP entre estos dos subtipos. Pues bien, según esta clasificación la PSH es un subtipo de vasculitis por IC y pasa a denominarse vasculitis IgA, teniendo en cuenta que este término incluye tanto la PSH como la nefropatía IgA (NIgA). Asimismo, aparece el concepto de *vasculitis de órgano único* para referirse a la afectación vascular de un determinado órgano. Dentro de este epígrafe se incluye la *VVPLP*, que veremos más adelante.

Las vasculitis primarias se consideran por exclusión de las secundarias, que son aquellas que se asocian a conectivopatías, infecciones mayores o neoplasias. La clasificación de estas vasculitis primarias la hacemos según el tamaño del vaso afectado:

- a) vasculitis de vaso pequeño
- b) vasculitis de vaso mediano o *vasculitis necrotizantes sistémicas* y
- c) vasculitis de vaso grande.

Las vasculitis necrotizantes sistémicas se consideran las formadas por la PAN, PAN microscópica, Granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg Strauss. Todas ellas se clasificaron de acuerdo a los criterios propuestos por la Conferencia Internacional en 1994.

El resto de los pacientes con una vasculitis primaria de pequeño vaso se clasificaron como PSH o VH, si reunían ≥ 3 ó < 3 de los siguientes criterios, respectivamente (**44**): 1) púrpura palpable, 2) “angina” abdominal (dolor abdominal difuso que empeora después de las comidas o isquemia intestinal generalmente acompañada de diarrea sanguinolenta), 3) sangrado gastrointestinal (incluyendo melena o sangre oculta en heces), 4) hematuria (macro o microhematuria), 5) edad de inicio ≤ 20 años y 6) no medicaciones al inicio.

Posteriormente, a partir de los pacientes con VH se aplicaron las definiciones de la *Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis* del 2012 para estudiar cuántos de estos pacientes tenían una vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel.

III.C. DEFINICIONES CLÍNICAS

- 1) Clasificación por grupos de edad: de acuerdo a los criterios del ACR y según estudios previos, los pacientes mayores de 20 años se consideraron como adultos y los de edad ≤ 20 años como niños (**13, 42, 44, 78**).
- 2) Factores precipitantes: se consideraron secundarios a un proceso infeccioso previo o un fármaco si existía una relación temporal con la vasculitis (< 1 semana) a la

aparición de las lesiones de la piel. Cuando un paciente desarrolló VC después del tratamiento antibiótico por una infección leve, tanto la infección como el medicamento se consideraron como posibles eventos precipitantes.

3) Fiebre: se define como una temperatura $> 37,7^{\circ} \text{C}$.

4) Síntomas articulares: artralgia y/o artritis.

5) La nefropatía se clasificó en uno de los siguientes grupos:

a) “nefropatía leve”: microhematuria (≥ 5 hematies/campo) y/o proteinuria que no alcanzó el rango nefrótico ($>300 \text{ mg}/24\text{h}$).

b) “nefropatía grave” si había: a) síndrome nefrótico, que se define como niveles de albúmina plasmática $\leq 25 \text{ g/litro}$ y, o bien proteinuria de $1 \text{ g/día}/\text{m}^2$ de superficie corporal en los niños, o $>3,5 \text{ g/día}$ en los adultos, con o sin edema, o b) síndrome nefrítico agudo que se define como hematuria con al menos 2 de las siguientes anomalías: HTA, aumento de los niveles de urea o creatinina plasmática y oliguria. La insuficiencia renal se consideró si la creatinina en plasma era $>125\%$ del límite superior de la normalidad.

6) Manifestaciones gastrointestinales: “angor” intestinal (dolor abdominal difuso después de las comidas) o sangrado gastrointestinal (melena, hematoquecia o sangre oculta en heces positiva).

7) Síndrome constitucional se definió como astenia y/o anorexia y pérdida de peso de al menos 4 kg.

8) Recurrencia se consideró en los pacientes asintomáticos durante al menos un mes que presentaron un nuevo brote de lesiones cutáneas u otras complicaciones sistémicas en relación con la VC.

9) La neoplasia y la VLC se consideraron concurrentes cuando el lapso de tiempo existente entre el diagnóstico de una y otra no sobrepasaba los 12 meses.

10) Infección bacteriana grave se consideró cuando fue necesario el ingreso del paciente en el hospital, precisando de tratamiento antibiótico oral o endovenoso.

11) Se consideró *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica* (SRIS) cuando estuvieron presentes 2 ó más de los siguientes hallazgos:

a) Temperatura $\geq 38^{\circ}$ ó $< 36^{\circ}$

b) Frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto

c) Frecuencia respiratoria >20 ventilaciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$

d) Recuento leucocitario en sangre $>12000/\text{mm}^3$ ó $<4000/\text{mm}^3$ ó $>10\%$ de

formas inmaduras.

12) La sepsis fue considerada como la presencia de un SRIS con evidencia o sospecha de un origen microbiano.

13) Por otra parte, se definió como sepsis grave la sepsis asociada a evidencia de hipoperfusión o de disfunción orgánica **(256)**.

III.D. PRUEBAS ANALÍTICAS

a) La VSG se consideró elevada si era >15 y 20 mm/1^a hora en los hombres y mujeres respectivamente.

b) Anemia: hemoglobina ≤ 110 g/L.

c) Leucocitosis: leucocitos $\geq 11 \times 10^9$ /L.

d) El aumento de los niveles de IgA se definieron como nivel de IgA total > 400 mg/dl.

e) los tests inmunológicos se realizaron de la siguiente forma:

- El FR realizado inicialmente por la prueba cuantitativa de aglutinación de látex hasta 1989 y posteriormente por nefelometría.
- Los ANA se determinaron por IFI inicialmente utilizando como sustrato hígado de roedores hasta 1986 y más tarde células Hep-2.
- Los anticuerpos anti-DNA nativo se determinaron por IFI usando como sustrato *Crithidia luciliae*.
- Los niveles séricos de C3 y C4 se determinaron en primer lugar por inmunodifusión radial y más tarde por nefelometría.
- Los ANCA se determinaron en pacientes que habían sido diagnosticados desde 1992. Los métodos utilizados fueron IFI en neutrófilos fijados en alcohol y más tarde por ELISA con mieloperoxidasa y proteinasa-3 purificadas.
- Las crioglobulinas son moléculas de inmunoglobulina (Ig) que precipitan de forma reversible a baja temperatura. Su detección precisa de una técnica cuidadosa. Si se obtiene crioprecipitado, este se puede cuantificar por determinación directa de su volumen tras centrifugación a 4°C (criocrito) o mediante determinación de la concentración de proteínas por espectrofotometría. Tras redisolución de las crioglobulinas a 37°C , se determina su composición mediante inmunodifusión con anticuerpos específicos. y las inmunoglobulinas determinados por nefelometría.

f) Las pruebas adicionales tales como los hemocultivos, la sangre oculta en heces, las serologías para hepatitis B o C o la infección por el VIH, se llevaron a cabo sólo cuando se consideraron indicadas de acuerdo a la práctica clínica.

III.E. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos clínicos, analíticos y las distintas pruebas complementarias se recogieron de

acuerdo a un protocolo preestablecido (anexo en la siguiente página). De acuerdo a estos datos y a los distintos criterios de clasificación de las vasculitis del ACR, el diagnóstico fue revisado. Todos los datos se introdujeron en una base de datos. Para evitar errores los datos fueron doblemente comprobados.

El estudio estadístico se realizó con el paquete de software STATISTICA (Statsoft Inc. Tulsa, OK, EE.UU.). El análisis estadístico se realizó con la t de Student para las variables continuas con una distribución normal y con test no paramétricos (mediana y U de Mann-Whitney) para los valores de distribución no normal. El test chi-cuadrado y el de Fisher se emplearon para comparar las variables categóricas. La significación estadística se consideró como valor de $p \leq 0.05$.

III.F. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Nombre
- Nº de historia
- Servicio:
 - reumatología
 - pediatría
 - nefrología
 - dermatología
- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico
- Sexo:
 - Varón
 - mujer
- Edad
- Mes de inicio:
 - Enero
 - Febrero
 - Marzo
 - Abril
 - Mayo
 - Junio
 - Julio
 - Agosto
 - Septiembre
 - Octubre
 - Noviembre
 - Diciembre
- Estación de inicio:
 - Primavera
 - Verano
 - Otoño
 - Invierno

FACTORES PRECIPITANTES

- Factores precipitantes
 - Sí
 - No
- Medicación previa (última semana)
 - Sí
 - No
- Tipo de medicación previa (especificar)
- Infección previa:
 - Sí
 - No
- Tipo de infección previa:
 - VRAS
 - Otras (especificar)
- Frotis faríngeo
 - Estéril
 - Positivo

- No realizado
- ASLO:
 - Alto
 - Normal
 - No datos
- Adicto a drogas por vía parenteral:
 - Sí
 - No

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- Síntoma inicial:
 - Cutánea
 - Abdominal
 - Articular
 - Fiebre
 - Hematuria
 - Proteinuria
 - Otros (especificar)

Manifestaciones clínicas durante el curso clínico

- Fiebre
 - Sí
 - No
- S. constitucional
 - Sí
 - No
- Púrpura palpable:
 - Sí
 - No
- Rash maculopapular:
 - Sí
 - No
- Otras lesiones cutáneas: (especificar)
- Distribución de las lesiones cutáneas: (especificar)
- Duración del brote cutáneo (días): (especificar)
- Alteración gastrointestinal:
 - Sí
 - No
- Dolor abdominal:
 - Sí
 - No
- Náuseas/vómitos:
 - Sí
 - no
- Triada clásica PSH:
 - Sí
 - No
- Melena/rectorragia:

- Sí
 - No
- Sangre oculta en heces:
 - Sí
 - No
- Otras manifestaciones digestivas: (especificar)
- Artralgias/artritis:
 - Sí
 - No
- Artralgias/artritis: (especificar)
- Localización artritis (especificar)
- Patrón artritis:
 - Monoartritis
 - Oligoartritis
 - poliartritis
- HTA:
 - Sí
 - No
- Nefropatía:
 - Si
 - No
- Momento nefropatía:
 - Inicio
 - Evolución
 - Previa
 - No datos
- Neuropatía periférica:
 - Si
 - No
- EMG anormal:
 - Sí
 - No

MANIFESTACIONES ANALÍTICAS

- Elemental y sedimento de orina:
 - Normal
 - Anormal
- Elemental y sedimento de orina (especificar)
- Insuficiencia renal:
 - Sí
 - No
- Peor valor de creatinina (especificar)
- Alteración renal:
 - Grave
 - Leve
- Peor nº hematíes campo (especificar)
- Peor proteinuria (g/24 h): (especificar)
- Peor cilindruria (especificar)
- Síndrome nefrótico:
 - Si
 - No

- Síndrome nefrótico:
 - Si
 - No
- Hemoglobina(valor) (especificar)
- Anemia:
 - Sí
 - No
- Leucocitos (valor) (especificar)
- Leucocitosis (>11000):
 - Sí
 - No
- Neutrófilos (valor) (especificar)
- Eosinófilos (valor) (especificar)
- Eosinofilia:
 - Sí
 - No
- VSG mujeres (valor) (especificar)
- VSG varones (valor) (especificar)
- VSG elevada:
 - Sí
 - No
- Factor reumatoide (valor) (especificar)
- Factor reumatoide positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- ANA (valor) (especificar)
- ANA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Anti-DNA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- C3 (valor) (especificar)
- C3 bajo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- C4 (valor) (especificar)
- C4 bajo:
 - Sí
 - No
 - No datos

- Crioglobulinas positivas:
 - Sí
 - No
 - No datos
 - Crioglobulinas tipo (especificar)
 - ANCAS (valor) (especificar)
 - ANCAS (patrón) (especificar)
 - Valor Ig A (especificar)
 - Ig A alto:
 - Sí
 - No
 - Virus Hepatitis B
 - positivo
 - negativo
 - No datos
 - Virus Hepatitis C
 - positivo
 - negativo
 - No datos
 - Virus HIV
 - positivo
 - negativo
 - No datos
- Churg-Strauss
 - Crioglobulinemias mixtas esenciales
 - PSH según *Michel et al*
 - Sí
 - No
 - VH según *Michel et al*
 - Sí
 - No

DIAGNÓSTICO

(especificar)

TRATAMIENTO

- Tratamiento farmacológico:
 - Sí
 - no
- Tipo de tratamiento:
 - Ninguno
 - AINEs
 - Esteroides
 - Citotóxicos
 - Otros
- Duración del tratamiento (meses) (especificar)
- Infecciones durante el tratamiento (especificar)

BIOPSIAS

- Biopsia de piel
 - Sí
 - No
- Resultado biopsia de piel (especificar)
- Otras biopsias:
 - Sí (especificar)
 - No

SEGUIMIENTO

- Duración del seguimiento (meses) (especificar)
- Recidivas:
 - Sí
 - No
- Nº de recidivas: (especificar)
- Evolución final:
 - Curación sin secuelas
 - Insuficiencia renal
 - Hematuria, microhematuria
 - HTA
 - Perdido para seguimiento
 - Otras
- Transplante renal:
 - Sí
 - No
- Diálisis:
 - Sí
 - No
- Causa de muerte (especificar)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Vasculitis secundaria:

- Enfermedad del tejido conectivo:
 - AR
 - LES
 - S. Sjögren
 - Otras (especificar)

Vasculitis primaria:

- Vasculitis necrotizantes sistémicas:
 - PAN
 - Wegener

OBSERVACIONES

IV. RESULTADOS

IV.A. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS

Un total de 766 pacientes (346 mujeres y 420 varones) presentaron una VC durante el periodo de estudio. La edad media fue de 34.00 ± 27.49 años (rango: 1-95 años).

La clasificación en grupos clínicos diferentes se resume en la **Figura 6** que vimos en el apartado de *Pacientes y Métodos*. Como puede apreciarse en dicha figura, de los 766 pacientes con VC, 104 tenían una VC secundaria a otros procesos, y 662 tenían una VC primaria. El grupo de las VC secundarias estaba conformado por 35 pacientes con alguna enfermedad del tejido conectivo, 27 pacientes con una infección bacteriana severa, 16 pacientes con una neoplasia (uno de los cuales tenía también una vasculitis urticariforme secundaria a dicho proceso), 13 pacientes con una crioglobulinemia mixta esencial, 4 pacientes con poliangeítis microscópica, 3 pacientes con PAN, 3 pacientes con una granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener) y 3 pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (enfermedad de Churg Strauss). Dentro de las VC primarias obtuvimos 20 pacientes con vasculitis urticariforme primaria; los 642 pacientes restantes fueron diagnosticados de PSH o de VH según los criterios de Michel. Si cumplían ≤ 2 criterios se diagnosticaron de VH, mientras que si reunían ≥ 3 criterios se les incluyó bajo el diagnóstico de PSH. De esta manera 392 pacientes fueron diagnosticados de PSH y 250 de VH. De estos 250 pacientes, 60 cumplían la definición de VVPLP según la clasificación de Chapel Hill-2012; 35 tuvieron una VH limitada a la piel pero sin biopsia probada de VLC. Los 155 pacientes restantes tenían una VH con manifestaciones extracutáneas.

Yo me centraré en el estudio de las VC paraneoplásicas, las vasculitis urticariformes, la VVPLP y la VC por infección bacteriana grave.

IV.B. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Frecuencia y datos demográficos de los pacientes con vasculitis paraneoplásica

De los 766 pacientes, 421 (178 mujeres y 243 varones) eran mayores de 20 años con una edad media de 55.60 ± 17.52 años (rango: 24-95 años).

En nuestra serie no había niños con VC paraneoplásica. Dieciséis pacientes con VC (10 varones y 6 mujeres; edad media de 67.94 ± 14.20 años; rango: 40-85 años; RIC: 54.50-80.50 años) fueron finalmente diagnosticados de vasculitis paraneoplásica (**Tabla 18**). Estos pacientes constituyen el 2.09% de la serie de 766 pacientes y el 3.80% de los 421 pacientes adultos.

Se diagnosticaron 9 neoplasias hematológicas y 7 sólidas. Desde hace tiempo, es de sobra conocido que la ingesta de fármacos y las infecciones juegan un importante papel en el desarrollo de las vasculitis cutáneas, especialmente en la VH (41). Sin embargo, en nuestra serie no había historia previa ni de lo uno ni de lo otro en los 16 pacientes con VC paraneoplásica.

Tabla 18. Principales características clínicas de los 16 pacientes con vasculitis cutánea con VLC confirmada por biopsia, que desarrollaron una neoplasia.

Caso	Edad/sexo*	Principales características clínicas	Frotis de sangre periférica	Neoplasia
1	83/V	Púrpura palpable, úlcera necrótica, síntomas constitucionales	Anemia, leucopenia	Síndrome mielodisplásico
2	52/M	Púrpura palpable, síntomas constitucionales	Pancitopenia, células inmaduras	Síndrome mielodisplásico
3	56/V	Púrpura palpable, síntomas constitucionales, fiebre	Anemia, leucopenia, células inmaduras	Síndrome mielodisplásico
4	70/V	Púrpura palpable, síntomas constitucionales, poliartritis	Anemia, leucopenia, células inmaduras	Linfoma no Hodgkin
5	78/V	Púrpura palpable, síntomas constitucionales, fiebre, artralgia, dolor abdominal	Anemia	Macroglobulinemia de Waldstrom
6	61/M	Púrpura palpable, hematuria, polineuropatía	Anemia	Macroglobulinemia de Waldstrom
7	76/V	Púrpura palpable, lesiones urticariales, síntomas constitucionales, fiebre	Pancitopenia, células inmaduras	Leucemia de células peludas
8	81/M	Púrpura palpable, eritema, síntomas constitucionales, fiebre	Anemia, células inmaduras	Linfoma de células del manto
9	40/M	Lesiones urticariales, fiebre, poliartritis	Anemia, células inmaduras	Leucemia megacariocítica
10	49/M	Púrpura palpable, síntomas constitucionales, fiebre	Anemia	Carcinoma de mama infiltrante
11	80/V	Púrpura palpable, síntomas constitucionales	Anemia	Adenocarcinoma de pulmón
12	85/M	Púrpura palpable, úlceras	Normal	Carcinoma de mama
13	53/V	Púrpura palpable, artralgias	Normal	Carcinoma de células escamosas del seno piriforme
14	71/V	Púrpura palpable, síntomas constitucionales	Normal	Carcinoma de vejiga
15	70/V	Púrpura palpable	Normal	Carcinoma de glotis de células escamosas
16	82/V	Púrpura palpable, dolor abdominal, sangre oculta en heces, hematuria	Normal	Carcinoma orofaríngeo de células escamosas

Principales características clínicas

Las lesiones cutáneas constituyeron la manifestación clínica inicial en los 16 pacientes con vasculitis paraneoplásica. La mediana de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la neoplasia desde el inicio de la vasculitis cutánea fue de 17 días (RIC: 12-27 días) (rango: 8-50 días). Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron la púrpura palpable (15 pacientes), úlceras en las piernas (2 pacientes), urticaria (2 pacientes) y eritema macular (1 paciente). En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas estaban localizadas en las extremidades inferiores y tuvieron una duración media de 14.19±4.52 días.

Otras manifestaciones clínicas encontradas fueron el síndrome constitucional (10 pacientes) y la afectación articular (4 pacientes). Dos pacientes refirieron dolor abdominal y otros 2 desarrollaron hematuria. Un paciente tuvo polineuropatía. Otras manifestaciones sistémicas que pueden objetivarse en el seno de una vasculitis sistémica como la afectación ocular, testicular o del tracto respiratorio, no fueron observadas.

Hallazgos analíticos e histopatológicos

Las citopenias fueron un hallazgo frecuente (11 pacientes) así como la presencia de células inmaduras en sangre periférica (6 pacientes), especialmente en las vasculitis asociadas a neoplasias hematológicas. La anemia aislada estuvo presente en 6 pacientes, mientras que se objetivó bicitopenia (anemia y leucopenia) en 3 pacientes y pancitopenia en 2.

La mediana de la hemoglobina fue de 9.65 g/dL (RIC: 9.0-12.5; rango: 7.3-16.5), mientras que la mediana de la VSG fue de 88 mm/1^a hora (RIC: 30-96; rango: 17-110). En 2 pacientes se objetivó microhematuria. Dos pacientes tuvieron FR positivo y en 3 se detectaron crioglobulinas. En estos casos los títulos eran bajos, descartándose otras enfermedades como AR o crioglobulinemia. Un paciente con vasculitis cutánea paraneoplásica en el seno de una leucemia megacariocítica tuvo ANA positivos por inmunofluorescencia (título de 1/640). Tanto el C3, como el C4 y los ANCA fueron negativos o estuvieron dentro del rango de la normalidad en los 16 casos.

Se realizó biopsia de piel en los 16 casos. Las características histopatológicas de infiltración neutrofílica, leucocitoclasia y necrosis fibrinoide en la pared vascular de arteriolas, capilares y vénulas postcapilares se observaron en todos los pacientes.

Tratamiento y evolución

Diez pacientes requirieron tratamiento específico para la vasculitis: AINE (4 pacientes), corticoides (3 pacientes), cloroquina (1 paciente), antihistamínicos (1 paciente) y ciclofosfamida (1 paciente). Durante el seguimiento, 10 pacientes fallecieron debido a la neoplasia mientras que 6 se recuperaron con la terapia específica para el proceso tumoral.

Diferencias entre vasculitis paraneoplásica y otras vasculitis cutáneas en adultos

Realizamos un estudio comparativo entre los pacientes con VC paraneoplásica y los restantes 405 pacientes adultos con VC (**Tabla 19**).

Tabla 19. Estudio comparativo entre los pacientes con vasculitis paraneoplásica y el resto de pacientes con vasculitis cutánea.

Características	Vasculitis paraneoplásica (n=16)	Vasculitis cutánea sin neoplasia en adultos (>20 años) (n=405)	p
Datos demográficos			
Edad (años), media ± DE	67.94±14.20	55.60 ± 17.52	<0.01
Sexo n (%)			
Varones	10 (62.5%)	235 (58.02%)	0.72
Mujeres	6 (37.5%)	170 (41.98%)	
Factores precipitantes			
Infección	0 (0%)	122 (30.12%)	<0.01
Ingesta de fármacos	0 (0%)	127 (31.36%)	<0.01
Lesiones cutáneas			
Púrpura palpable	15 (93.75%)	364 (89.88%)	0.61
Otras lesiones cutáneas	5 (31.25%)	102 (25.18%)	0.58
Duración (días) media±DE	14.19 ± 4.52	12.32 ± 5.42	0.03
Síndrome constitucional	10 (62.5%)	27 (6.67%)	<0.01
Afectación articular	4 (25%)	172 (42.47%)	0.20
Afectación gastrointestinal	2 (12.5%)	98 (24.20%)	0.38
Nefropatía	2 (12.5%)	154 (38.02%)	0.06
Hallazgos analíticos			
Hemoglobina (g/L), mediana (RIC)	9.65 (8.9-10.9)	11.80 (9.7-13.2)	0.05
Leucocitosis (x 10 ⁹ /L), mediana (RIC)	15750 (14400-17100)	13400 (12100-15500)	0.44
VSG mm 1ª hora, mediana (RIC)	88 (36-106)	42.50 (29-69)	0.03
Analítica urinaria alterada no. (%)	2 (12.5%)	178 (43.95%)	0.02
Citopenia no. (%)	11 (68.75%)	78 (19.26%)	<0.01
Anemia	11 (68.75%)	78 (19.26%)	<0.01
Leucopenia	5 (31.25%)	10 (2.47%)	<0.01
Trombocitopenia	2 (12.5%)	4 (0.99%)	0.02
Frotis de sangre periférica: cél inmaduras no. (%)	6 (37.5%)	2 (0.49%)	<0.01
ANA positivos*	1/11 testados (9.09%)	79/304 testados (25.99%)	0.47
FR positivo*	2/12 testados (16.67%)	67/310 testados (21.61%)	1.00
Descenso de C3 y/o C4*	0/11 testados (0%)	55/330 testados (16.67%)	0.22
Crioglobulinas*	3/8 testados (37.5%)	88/301 testados (29.23%)	0.44

Las pruebas de laboratorio fueron realizadas en el momento del diagnóstico en todos los pacientes.

* n° pacientes en que fue positivo/n° de pacientes testados (%).

Los pacientes con vasculitis paraneoplásica eran mayores que el resto de pacientes con VC ($p < 0.01$). Ninguno de los pacientes con vasculitis paraneoplásica tenía los factores precipitantes característicos de las vasculitis cutáneas como las infecciones o la ingesta de fármacos. Sin embargo, las lesiones cutáneas fueron más duraderas en los pacientes con vasculitis paraneoplásica ($p = 0.03$), y el síndrome constitucional fue

más frecuente en pacientes con VC paraneoplásica ($p < 0.01$). Los pacientes con VC asociada a neoplasia tuvieron de forma menos habitual manifestaciones gastrointestinales y nefritis, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Los pacientes con VC paraneoplásica tuvieron citopenias de manera más frecuente ($p < 0.01$) así como células inmaduras en sangre periférica ($p < 0.01$). Además, estos pacientes tuvieron anemia más frecuentemente ($p < 0.01$) y valores más elevados de VSG que el resto de pacientes con VC ($p = 0.03$).

IV.C. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA. ESTUDIO CLÍNICO DE 21 PACIENTES

De igual manera que en el caso del estudio de las VC paraneoplásicas, se revisaron las historias clínicas de la serie de 766 pacientes (346 mujeres y 420 varones) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander que fueron diagnosticados de VC entre enero de 1976 y diciembre de 2011. Como ya vimos, la edad media de la serie fue de 34.0 ± 27.5 años (rango: 1-95 años). Recordemos que de los 766 pacientes, 421 (178 mujeres y 243 varones) tenían más de 20 años, con una edad media de 55.6 ± 17.5 años (rango: 24-95 años).

Frecuencia y datos demográficos de los pacientes con VU

La VU fue diagnosticada en 21 de los 766 pacientes con VC: 12 mujeres y 9 varones. La mediana de edad fue de 35 años (rango: 1-78 años; RIC: 5-54 años). Estos pacientes constituían el 2.7% de la serie entera de 766 pacientes con VC. Trece de ellos eran mayores de 20 años (8 mujeres y 5 varones con una mediana de edad de 44 años y un rango de 28-78 años y RIC de 37-67 años), representando el 3.1% de los 421 pacientes adultos con VC.

Principales características clínicas

Las lesiones cutáneas constituyeron la primera manifestación clínica en los 21 pacientes con VU. Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron los habones de más de 24 horas de duración, urentes y dolorosos (**Tabla 20**). En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas se localizaban en las extremidades y en el tronco, presentando una duración media de 10.71 ± 9.35 días.

Tabla 20. Principales características de los 21 pacientes con vasculitis urticariforme.

Caso	Edad/ Sexo	Características clínicas	Datos analíticos	Tratamiento de la vasculitis	Resultado
1	67/M	Habones de >24h, artritis, hipoestesia	C3, C4 y C1q normales	Antihistamínicos y colchicina 2 meses	Resolución sin recurrencias
2	62/V	Habones de >24h, artritis	C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-45 mg/día) y antihistamínicos 1 mes	Resolución sin recurrencias
3	35/M	Habones de >24h, púrpura palpable, artritis, nefropatía	Anemia, VSG elevada, microhematuria, descenso de C4 y C1q, FR positivo, ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-30 mg/día), colchicina y cloroquina 3 meses	Resolución sin recurrencias
4	54/V	Habones de >24h, púrpura palpable, artralgiyas, nefropatía	VSG elevada, leucocitosis, C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-30 mg/día) y cloroquina 3 meses	Resolución sin recurrencias
5	44/M	Habones de >24h, artralgiyas	VSG elevada, leucocitosis, C3 y C4 normales	Corticoides (prednisona: dosis inicial-30 mg/día) y cloroquina 12 meses	Presentó recidiva en 2 ocasiones
6	78/V	Habones de >24h, púrpura palpable, artralgiyas	C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-15 mg/día) 3 meses	Resolución sin recurrencias
7	67/V	Habones de >24h, dolor abdominal	Leucocitosis, C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-30 mg/día) 5 meses	Presentó recidiva en una ocasión
8	67/M	Habones de >24h, púrpura palpable, úlceras en piernas, dolor abdominal, mononeuritis múltiple	C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-25 mg/día) y antihistamínicos 2 semanas	Resolución sin recurrencias
9	32/M	Habones de >24h, artralgiyas	C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial-30 mg/día) 3 meses	Resolución sin recurrencias
10	42/V	Habones de >24h, artralgiyas, fiebre	VSG elevada, C3 y C4 normales	AINE, corticoides (prednisona: dosis inicial- 30 mg/día) y citotóxicos 5 años	Presentó recidiva en 2 ocasiones
11	28/M	Habones de >24h	Leucocitosis, C3 y C4 normales, FR negativo, ANA positivo (1/160)	Corticoides (prednisona: dosis inicial-5 mg/día) y cloroquina 5 meses	Resolución sin recurrencias
12	37/M	Habones de >24 h, púrpura palpable, artralgiyas	Anemia, VSG elevada, C3 y C4 normales, FR y ANA negativos	AINE 2 semanas	Resolución sin recurrencias
13	40/M	Habones de > 24 h, artritis, fiebre	Anemia, C3 y C4 normales, FR negativo, ANA positivos (1/160)	AINE 6 meses	3 recidivas . Falleció por la neoplasia
14	14/M	Habones de >24 h	Anemia, VSG elevada, descenso de C4 y C1q, FR y ANA negativos	Corticoides (prednisona: dosis inicial 30 mg/día) 2 meses	Resolución sin recurrencias
15	3/V	Habones de >24 h, tos	Leucocitosis	Antihistamínicos 2 semanas	Resolución sin recurrencias
16	5/M	Habones de >24 h, púrpura palpable, artritis	Leucocitosis	Corticoides (prednisona: dosis inicial 5 mg/día) 1 semana	Resolución sin recurrencias
17	2/V	Habones de > 24h, artritis, tos	Leucocitosis	Ninguno	Resolución sin recurrencias
18	1/V	Habones de >24 h	Frotis de sangre periférica normal	Antihistamínicos 1 semana	Resolución sin recurrencias
19	1/M	Habones de >24 h, púrpura palpable, tos	Frotis de sangre periférica normal	Ninguno	Resolución sin recurrencias
20	5/M	Habones de >24 h, artritis	Frotis de sangre periférica normal	Antihistamínicos 1 semana	Resolución sin recurrencias
21	2/V	Habones de >24 h	Frotis de sangre periférica normal	Ninguno	Resolución sin recurrencias

Otras manifestaciones clínicas fueron las artralgiyas y/o artritis (en 13 casos). Dos pacientes referían dolor abdominal, mientras que otros 2 pacientes tenían nefropatía (en ambos casos microhematuria). La fiebre estuvo presente en 2 pacientes y un paciente desarrolló una mononeuritis múltiple. En uno de los pacientes la VU fue

secundaria a una vasculitis paraneoplásica, diagnosticándose de leucemia megacariocítica.

Cuatro de los 8 menores de 21 años habían tenido una infección del tracto respiratorio superior la semana previa al inicio de la VU, siendo tratados con penicilina. Dentro de los adultos (mayores de 20 años) sólo se registró el antecedente de infección en 1 paciente, que fue diagnosticado de VIH durante su ingreso hospitalario.

Ninguno de los pacientes pediátricos cumplía con la definición de PSH en el momento del diagnóstico ni durante su seguimiento. En los pacientes menores de 21 años las manifestaciones clínicas fueron menos pronunciadas que en los adultos.

Hallazgos analíticos e histopatológicos

Los parámetros inmunológicos registrados en nuestros pacientes fueron C3, C4, C1q, FR, ANA y ANCA. En líneas generales, los niños tuvieron menos anormalidades analíticas. Como puede verse en la **Tabla 20**, la hipocomplementemia (descenso de C4) se observó en 2 de los 21 pacientes con VU. En ambos casos se asoció a niveles bajos de C1q. Otras anormalidades analíticas observadas fueron leucocitosis (7 casos), elevación de VSG (6 casos), anemia (4 casos), ANA positivos (2 casos) y FR positivo (1 caso). Ninguno de los pacientes con ANA positivos o FR positivo desarrolló LES, artritis reumatoide u otra enfermedad del tejido conectivo durante el seguimiento. La biopsia de piel se realizó en 19 pacientes. Como ya hemos mencionado, la biopsia no se realizó en 2 pacientes que tenían 1 año de edad. Las características histológicas que definen a la VLC fueron evidenciadas en los 19 pacientes en los que se realizó la biopsia.

Tratamiento y resultados

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la VU fueron corticoides (12 pacientes), antihistamínicos (6 pacientes), cloroquina (4 pacientes), AINE (3 pacientes) y colchicina (2 pacientes) (ver **Tabla 20**). Uno de los pacientes precisó tratamiento con AZA. Después de una mediana de seguimiento de 10 meses (RIC: 2-38 meses) se observaron recurrencias en 4 pacientes (19%). Un paciente falleció debido a la neoplasia subyacente. El resto de pacientes se recuperó sin problemas. Las recidivas fueron menos frecuentes en la gente joven.

Diferencias entre los pacientes con VU y el resto de pacientes con VC

Paralelamente realizamos un estudio comparativo entre los pacientes con VU y el resto de pacientes con VC (**Tabla 21**). El antecedente de infección previa o de ingesta de fármacos fue menos frecuente en el grupo de pacientes con VU que en el resto de pacientes aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística. De igual modo, la afectación gastrointestinal y la nefropatía fueron menos frecuentes en los pacientes con VU.

Tabla 21. Diferencias entre los pacientes con vasculitis urticariforme (VU) y el resto de pacientes con vasculitis cutánea (VC).

	VU (n=21)	VC sin VU (n=745)	p
Datos demográficos			
Edad, mediana [RIC] (años)	35 [5- 54]	30 [7- 59]	0.91
Sexo n (%)			
Varones/Mujeres	9 (42.86%)/12 (57.14%)	411 (55.17%)/334 (44.83%)	0.26
Factores precipitantes			
Infección	5 (23.81%)	270 (36.24%)	0.24
Fármacos	4 (19.05%)	229 (30.74%)	0.25
Neoplasia subyacente	1 (4.76%)	15 (2.01%)	0.39
Lesiones cutáneas			
Habones de más de 24 horas	21 (100%)	0 (0%)	<0.01
Otras lesiones cutáneas	7 (33.33%)	745 (100%)	<0.01
Duración (días) media ± DE	10.71± 9.35	13.26±11.32	0.31
Síndrome constitucional	1 (4.76%)	44 (5.91%)	0.82
Fiebre	2 (9.52%)	162 (21.74%)	0.18
Manifestaciones articulares	13 (61.90%)	375 (50.34%)	0.29
Afectación gastrointestinal	2 (9.52%)	291 (39.06%)	<0.01
Nefropatía	2 (9.52%)	243 (32.62%)	0.03
Neuropatía	1 (4.76%)	23 (3.09%)	0.66
Hallazgos analíticos			
Hemoglobina (g/L), mediana (RIC)	10.9 (10-12.3)	12.3 (10.3-13.7)	0.15
Leucocitos (x 10 ⁹ /L), mediana (RIC)	12400 (11700-14600)	13400 (12200-15600)	0.31
VSG mm 1 ^a hora, mediana (RIC)	30 (21-35)	40 (27-63)	0.25
Analítica de orina anormal no. (%)	2 (9.52%)	281 (37.72%)	<0.01
Citopenia no. (%)	5 (23.81%)	136 (18.25%)	0.52
Anemia	4 (19.05%)	102 (13.69%)	0.48
Leucopenia	0 (0%)	20 (2.68%)	0.45
Trombocitopenia	0 (0%)	14 (1.88%)	0.53
Células inmaduras en sangre periférica no. (%)	1 (4.76%)	7 (0.94%)	0.09
ANA positivos*	2/11 tested (18.18%)	85/320 tested (26.56%)	0.53
FR positivo*	1/11 tested (9.09%)	72/332 tested (21.69%)	0.31
Descenso de C3 y/o C4*	2/14 tested (14.29%)	96/324 tested (29.63%)	0.22

Manifestaciones articulares: artralgiyas y/o artritis. Las pruebas de laboratorio se realizaron en los pacientes en el momento del diagnóstico. * n° casos positivos/n° casos testados (%). P significativa ≤ 0.05.

IV.D. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA

Entre enero de 1976 y diciembre de 2011, 60 pacientes (26 mujeres y 34 varones; 59 adultos) (edad media; 56 ± 16 años) se diagnosticaron de VVPLP. En este mismo periodo, 250 pacientes fueron diagnosticados de VH según los criterios ACR 1990. La **Tabla 22** resume las principales características de los pacientes con VVPLP y VH. Los pacientes con VVPLP eran mayores ($p= 0.001$) y tuvieron menos anemia ($p= 0.04$) y leucocitosis ($p= 0.0003$) que los pacientes con VH. También se observaron valores más bajos de VSG en los pacientes con VVPLP que en los que tenían VH ($p= 0.07$). No se observaron otras diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a los factores precipitantes, se documentó la ingesta previa de fármacos, fundamentalmente antibióticos y AINE en el 53.3% de los pacientes con VVPLP. La púrpura palpable fue la lesión cutánea típica en la mayoría de los pacientes con VVPLP y VH. La distribución de las lesiones cutáneas en los pacientes con VVPLP fue la siguiente: miembros inferiores (60 pacientes, 100%), tronco (17 pacientes, 28.3%), y miembros superiores (17 pacientes, 28.3%). La mediana de duración de estas lesiones fue de 10 días, prácticamente igual que en los pacientes con VH, donde fue de 9 días. Además de las lesiones cutáneas, 11 de los 60 pacientes (18.3%) con VVPLP presentó fiebre. La frecuencia de ANA positivos y de crioglobulinas fue similar en ambos grupos. En todos los casos el título de los ANA fue igual o menor a 1/80, con un patrón homogéneo en inmunofluorescencia. Los anticuerpos anti-DNA y anti-ENA fueron negativos en todos los casos. Sin embargo, la frecuencia de FR positivo fue mayor en los pacientes con VVPLP que en los pacientes con VH ($p= 0.004$). En cuanto a los ANCA, fueron positivos en 2 de los pacientes con VVPLP, con un título igual o menor a 1/40 por inmunofluorescencia. En ambos casos el patrón fue indeterminado. La evolución de la VVPLP fue muy buena. En el 73% de los pacientes, los síntomas se resolvieron con reposo en cama. Sin embargo, un cuarto de los pacientes precisó fármacos, principalmente corticoides o AINE. El uso de AINE fue más habitual en los pacientes con VH. Tras una mediana de seguimiento de 4 meses [RIC:2-13], se observaron recurrencias en 5 pacientes (8.3%). Fundamentalmente consistieron en nuevos episodios de lesiones cutáneas. Aunque las recidivas fueron más frecuentes en los pacientes con VH (12.8%), las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 22. Principales características de la serie de pacientes con vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel (VVPLP) y vasculitis por hipersensibilidad (VH).

	VVPLP n= 60	VH n= 250	p
Edad (años) (media ± DE)	56±16	47±25	0.001
Sexo, n (mujeres/varones)	26/34	107/143	0.9
Agentes etiológicos, n (%)			
Sólo infección	6 (10%)	26 (10.4%)	0.9
Sólo fármacos	15 (25%)	67 (26.8%)	0.9
Infección + fármaco	11 (18.3%)	73 (29.2%)	0.1
Desconocido	28 (46.7%)	84 (33.6%)	0.08
Hallazgos clínicos, n (%)			
Lesiones cutáneas:	60 (100%)	250 (100%)	
Púrpura palpable	49 (81.7%)	187 (74.8%)	0.3
Otras lesiones cutáneas*	17 (28.3%)	63 (25.2%)	0.7
Duración, mediana (días) [RIC]	10 [7-20]	9 [6-15]	0.8
Manifestaciones articulares	-	102 (40.8%)	-
Fiebre	11 (18.3%)	46 (18.4%)	0.8
Afectación gastrointestinal	-	19 (7.6%)	-
Hallazgos analíticos, n (%)			
Analítica de orina:			
Hematuria	-	18 (7.2%)	-
Proteinuria	-	9 (3.6%)	-
Hematuria + Proteinuria	-	23 (9.2%)	-
Insuficiencia renal	-	19 (7.6%)	-
Hemoglobina (media ± DE) g/dL	13.4±2.1	12.8±2.1	0.04
Leucocitos (media ± DE) mm ³	13009 ±1082	13913 ± 3164	0.0003
VSG (media ± DE) mm/1 ^a hora	40.2± 22.7	46.7 ± 25.6	0.07
Inmunología, (%) (casos/testados)			
ANA positivos	23.9% (11/46)	23.2% (39/168)	0.9
FR positivo	10.9% (5/46)	1.2% (2/169)	0.004
Descenso de C3 y/o C4	3.7% (1/27)	13.8% (15/109)	0.3
Crioglobulinas	18.9% (7/37)	22.8% (29/127)	0.8
ANCA positivos	11.1% (2/18)	4% (3/75)	0.5
Tratamiento, n (%)			
AINE	8 (13.3%)	53 (21.2%)	0.2
Corticoides	9 (15%)	43 (17.2%)	0.8
Antihistamínicos	2 (3.3%)	8 (3.2%)	0.7
Colchicina	1 (1.7%)	4 (1.6%)	0.6
Azatioprina	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0.8
Ciclofosfamida	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0.8
Recidivas, n (%)	5 (8.3%)	32 (12.8%)	0.5

*Incluye úlceras, ampollas y rash maculo-papular.

IV.E. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS

En 27 pacientes (22 varones y 5 mujeres; edad media al diagnóstico de 53 ± 18 años [rango: 9-81]) de los 766 pacientes con VC (3.5%) se diagnosticó una infección bacteriana grave. Veinticinco de ellos eran mayores de 20 años (20 varones y 5 mujeres; edad media al diagnóstico de 56 ± 13 años [rango 31-81 años]), lo que constituye el 5.9% de la población adulta con VC. Los 2 pacientes menores de 21 años en los que se diagnosticó la infección representan el 0.6% de la población infanto-juvenil. Los 27 pacientes ingresaron en el hospital por sospecha de VC. La mediana [RIC] de tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico del proceso infeccioso fue de 4 días [2-6 días]. El SRIS fue observado en todos los pacientes. Veintiún pacientes reunían criterios de sepsis, mientras que 4 los reunían de sepsis grave. Las principales características demográficas, clínicas, analíticas, tipo de infección, microorganismos aislados y resultados se encuentran resumidos en la **Tabla 23**.

Las lesiones cutáneas representaron la manifestación clínica inicial en 13 de los 27 pacientes. En el resto de pacientes, las manifestaciones iniciales fueron fiebre (n=6), manifestaciones articulares (n=4), dolor abdominal (n=2), dolor pleurítico (n=1) y síntomas constitucionales (n=1). No obstante, todos los pacientes desarrollaron lesiones cutáneas durante los primeros días, incluyendo la púrpura palpable (26 pacientes) y/o lesiones máculo-papulares (8 pacientes). En todos los pacientes las lesiones vasculíticas cutáneas se observaron al inicio del cuadro clínico, y en la mayor parte, localizadas en las extremidades inferiores, si bien también pudieron apreciarse en tronco y extremidades superiores. Veintiún pacientes presentaron fiebre y 5 síntomas constitucionales. Sin embargo, ninguno tuvo un compromiso vasculítico visceral.

Las alteraciones analíticas observadas fueron: leucocitosis (n=27), elevación de VSG (n=18), anemia (n=16), hematuria leve (n=8), proteinuria leve (n=9), FR positivo (n=6), ANA positivos (n=5), presencia de crioglobulinas séricas (n=3) y niveles bajos de C3 (n=2). Ningún paciente con ANA positivos o FR positivo desarrolló LES, AR ni ninguna otra enfermedad del tejido conectivo. La biopsia de piel se realizó en los 27 pacientes, observándose en todos las características histológicas de una VLC.

Tabla 23. Características de los 27 pacientes con Vasculitis Cutánea asociada a una infección bacteriana grave.

Caso	Edad/ Sexo	Manifestaciones clínicas	Datos analíticos	Retraso diagnóstico de infección/evolución	Diagnóstico	germen
1	40/V	Púrpura palpable, fiebre, artritis, tos y expectoración	Leucocitosis, VSG ↑, anemia, FR positivo y crioglobulinas	3 días/ Resolución	Neumonía	Desconocido
2	64/V	Púrpura palpable, tos, expectoración y artritis	Leucocitosis y VSG ↑	4 días/ Resolución	Neumonía	<i>P. aeruginosa</i>
3	60/M	Púrpura palpable, fiebre y dolor pleurítico	Leucocitosis y anemia	2 días/ Resolución	Neumonía y empiema	Desconocido
4	71/V	Púrpura palpable, fiebre, tos, expectoración, dolor abdominal y artralgiás	Leucocitosis, VSG ↑, proteinuria y crioglobulinas	1 día/Resolución	Neumonía	Desconocido
5	45/V	Púrpura palpable, fiebre, tos, expectoración y dolor abdominal	Leucocitosis, VSG ↑, anemia, VHC, proteinuria, ANA positivos y crioglobulinas	4 días/Resolución	Neumonía	Desconocido
6	52/M	Púrpura palpable, fiebre, tos, expectoración y dolor pleurítico	Leucocitosis	6 días/Resolución	Neumonía más empiema	Desconocido
7	42/V	Púrpura palpable, eritema, tos y expectoración	Leucocitosis, anemia, VHC y VIH	1 día/ Éxito al día 14	Neumonía	Desconocido
8	51/V	Púrpura palpable, eritema, fiebre, tos y expectoración	Leucocitosis, VSG ↑, anemia y proteinuria	2 días/Resolución	Neumonía	Desconocido
9	65/V	Púrpura palpable, fiebre, dolor abdominal, artralgiás y soplo cardíaco	Leucocitosis, VSG ↑, anemia, hematuria y FR positivo	32 días/Resolución tras prótesis valvular	Endocarditis	<i>S. viridans</i>
10	55/V	Púrpura palpable, fiebre, dolor lumbar, artralgiás y soplo cardíaco	Leucocitosis, VSG ↑, anemia, hematuria, FR positivo y descenso de C3	4 días/Resolución	Endocarditis	<i>S. viridans</i>
11	66/V	Púrpura palpable, eritema, dolor pleurítico, artralgiás y soplo cardíaco	Leucocitosis, hematuria, ANA positivos y descenso de C3	45 días/Resolución tras prótesis valvular	Endocarditis	Desconocido
12	47/V	Púrpura palpable, fiebre, dolor pleurítico y soplo cardíaco	Leucocitosis y FR positivo	7 días/Resolución	Endocarditis	<i>S. viridans</i>
13	66/V	Púrpura palpable, fiebre, síndrome constitucional y artralgiás	Leucocitosis, VSG ↑, anemia, hematuria, proteinuria y ANA positivos	3 días/Resolución	Endocarditis	<i>E. faecium</i>
14	51/M	Lesiones eritematosas, fiebre, síndrome constitucional y dolor abdominal	Leucocitosis, VSG ↑, hematuria y FR positivo	7 días/Resolución	Endocarditis	Desconocido
15	56/V	Púrpura palpable, eritema, fiebre, artritis, cefalea y vómitos	Leucocitosis y VSG ↑	6 días/Resolución	Meningitis	<i>N. meningitidis</i>
16	48/V	Púrpura palpable, fiebre, artritis y cefalea	Leucocitosis y VSG ↑	7 días/Resolución	Meningitis tuberculosa	<i>M. tuberculosis</i>
17	31/M	Púrpura palpable, artritis y cefalea	Leucocitosis, VSG ↑ y ANA positivos	4 días/Resolución	Meningitis	Desconocido
18	41/V	Púrpura palpable, fiebre, síndrome constitucional, artritis y cefalea	Leucocitosis, VSG ↑ y ANA positivos	5 días/Resolución	Meningitis	<i>N. meningitidis</i>
19	9/V	Púrpura palpable, eritema, fiebre y dolor abdominal	Leucocitosis	2 días/Resolución	Infección abdominal	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i>
20	78/V	Púrpura palpable, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangrado rectal	Leucocitosis, anemia, hematuria, proteinuria y FR positivo	1 día/Resolución	Infección abdominal	<i>B. fragilis</i>
21	81/V	Púrpura palpable, eritema, fiebre, síndrome constitucional, dolor abdominal, náuseas y vómitos	Leucocitosis, VSG ↑, anemia y proteinuria	4 días/Éxito a los 6 días	Infección abdominal y pancreatitis	CNS, <i>K. pneumoniae</i>

Resultados

22	70/V	Púrpura palpable, fiebre, artritis, náuseas y vómitos	Leucocitosis, anemia, y proteinuria	2 días/Resolución	Artritis infecciosa de rodilla	<i>S. aureus</i>
23	73/V	Púrpura palpable y artritis	Leucocitosis y VSG ↑	3 días/Resolución	Artritis infecciosa de muñeca	<i>S. aureus</i>
24	57/V	Púrpura palpable, fiebre y bursitis olecraneana	Leucocitosis y VSG ↑	6 días/Resolución	Bursitis olecraneana	<i>S. aureus</i>
25	34/M	Púrpura palpable, eritema, dolor abdominal, artritis, sangrado rectal	Leucocitosis, VSG ↑, hematuria, y proteinuria	1 día/Resolución	Septicemia	<i>S. viridians</i>
26	9/V	Púrpura palpable, fiebre, síndrome constitucional, artralgias, náuseas y vómitos	Leucocitosis y VSG ↑	2 días/Resolución	Septicemia	Desconocido
27	55/V	Púrpura palpable, fiebre, dolor abdominal y artritis	Leucocitosis, anemia, hematuria y proteinuria	4 días/Resolución	Infección del tracto urinario (en riñón trasplantado)	<i>P. aeruginosa</i>

Todos los pacientes requirieron antibióticos y 7 necesitaron también corticoides a bajas dosis (prednisona 5-15 mg/día) para lograr la completa resolución de las lesiones cutáneas. En 2 pacientes con endocarditis bacteriana se produjo un retraso diagnóstico considerable (32 y 45 días, respectivamente). Uno de estos pacientes sufrió una insuficiencia cardíaca aguda que precisó de una cirugía urgente con implantación de una válvula mitral protésica. El segundo paciente también realizó un fallo cardíaco agudo debido a la rotura de una cuerda tendinosa, requiriendo igualmente, la implantación de una válvula protésica mitral. En el momento del ingreso, ninguno de los dos pacientes mostraba signos típicos de una endocarditis infecciosa (ver **Tabla 23**).

Dos de los 27 pacientes fallecieron; un varón de 42 años con una neumonía grave e infección por virus hepatitis C y VIH, y un paciente de 81 años con pancreatitis y septicemia de origen abdominal.

De similar manera a los casos anteriores llevamos a cabo un estudio comparativo con el resto de pacientes con VC, que recogemos en la **Tabla 24**. Cabe destacar de los resultados obtenidos, que los pacientes con infección eran mayores ($p < 0.01$) y fundamentalmente varones. La púrpura palpable, la fiebre y los síntomas constitucionales también fueron más frecuentes en este subgrupo. Por razones obvias, estos pacientes también tenían más manifestaciones infecciosas focales como los soplos cardíacos, tos severa, dolor pleurítico o signos meníngeos ($p < 0.01$). Las citopenias ($p < 0.01$), principalmente la anemia, también fueron más frecuentes. Mientras que el recuento leucocitario medio fue menor en el grupo de pacientes con infección subyacente, la leucocitosis con desviación a la izquierda fue mayor en este

grupo ($p < 0.01$). Asimismo, la positividad del FR fue más frecuente en los pacientes con una infección grave ($p = 0.01$). Ninguno de los pacientes con VC asociada a infección bacteriana sufrió recurrencias, observándose en 195 de los pacientes restantes ($p < 0.01$).

Tabla 24. Diferencias entre los pacientes con vasculitis cutánea (VC) asociada a una infección bacteriana grave y el resto de pacientes con VC.

	VC por infección bacteriana grave (n=27)	Otras VC (n=739)	p
Datos demográficos			
- Edad (años), media±DE	53±18	33±28	<0.01
- Sexo, n (%)			
- Varones, n (%)	22 (81.5%)	398 (53.8%)	<0.01
Manifestaciones clínicas, n (%)			
- Lesiones cutáneas			
- Púrpura palpable	26 (96.3%)	577 (78.0%)	0.02
- Otras lesiones cutáneas	8 (29.63%)	177 (23.9%)	0.5
- Duración (días) mediana [RIC]	15 [10-22]	10 [6-15]	0.7
- Síntomas constitucionales			
- Fiebre	21 (77.8%)	143 (19.3%)	<0.01
- Manifestaciones articulares	16 (59.3%)	372 (50.3%)	0.36
- Afectación gastrointestinal	12 (44.4%)	281 (38.0%)	0.5
- Nefropatía	13 (48.1%)	232 (31.4%)	0.07
- Síntomas focales de infección †	27 (100%)	3 (0.4%)	<0.01
Hallazgos analíticos			
- Hemoglobina (g/dL), media±DE	10.1±1.6	12.2±2.2	<0.01
- Leucocitos/mm ³ , media±DE	12892±1907	14389±3505	0.03
- Desviación izquierda, n (%)	8 (29.6%)	82 (11.1%)	<0.01
- VSG mm 1 st hora, media±DE	60.9±32.6	48.4±28.2	0.07
- Alteración analítica urinaria, n (%)	13 (48.1%)	270 (36.5%)	0.2
Citopenia, n (%)			
- Anemia	12 (44.4%)	129 (17.5%)	<0.01
- Leucopenia	0 (0%)	20 (2.7%)	0.4
- Trombocitopenia	1 (3.7%)	13 (1.7%)	0.5
Hallazgos inmunológicos*			
- ANA positivos*	5/14 testados (35.7%)	82/317 testados (25.8%)	0.4
- FR positivo*	6/12 testados (50%)	67/331 testados (20.2%)	0.01
- Descenso C3 y/o C4*	2/15 testados (13.3%)	96/323 testados (29.7%)	0.2
- ANCA positivos	0/8 testados (0%)	13/157 testados (8.3%)	0.9

† Síntomas focales de infección incluyen: soplo cardíaco, tos severa, dolor pleurítico, y signos meníngeos. *Las pruebas analíticas rutinarias se realizaron en todos los pacientes en el diagnóstico. Los resultados inmunológicos están expresados como N° positivos/ N° testados (%).

IV. F. IMÁGENES CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE NUESTROS PACIENTES



Figura 7. Púrpura no trombocitopénica en extremidades inferiores de un paciente con vasculitis cutánea asociada a un proceso neoplásico.



Figura 8. Lesiones urticariales típicas en un paciente con vasculitis urticariforme. En la Figura 8 B pueden observarse lesiones purpúricas residuales.



Figura 9. Lesiones de púrpura palpable en región glútea en un paciente con una vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel.

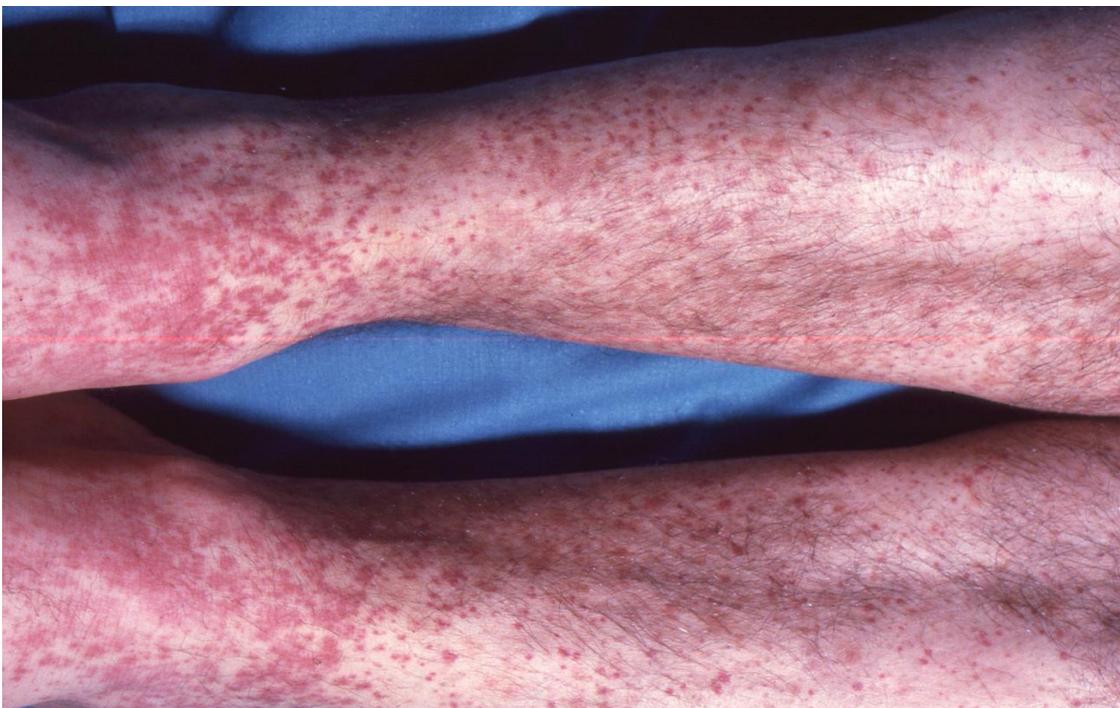


Figura 10. Púrpura palpable no trombocitopénica en un paciente con una vasculitis cutánea en el contexto de una infección bacteriana grave.

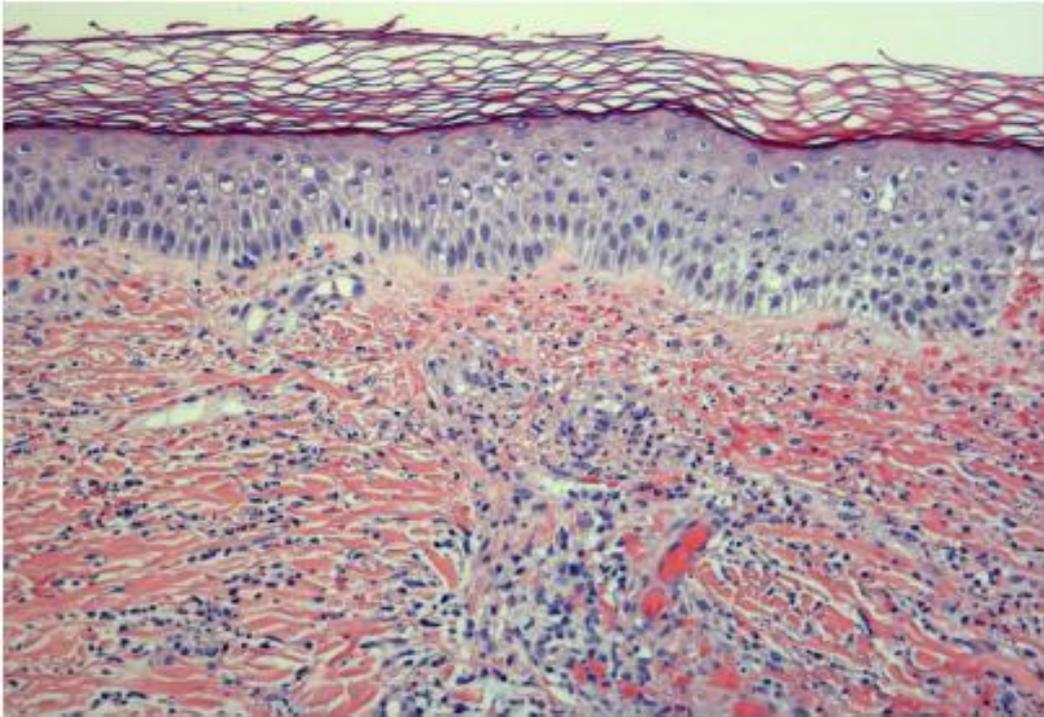


Figura 11. Biopsia cutánea de un paciente con una neoplasia y una vasculitis cutánea. En la imagen pueden observarse los hallazgos típicos de una vasculitis leucocitoclástica: infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia, y extravasación eritrocitaria en pared de arteriolas, capilares y vénulas postcapilares.

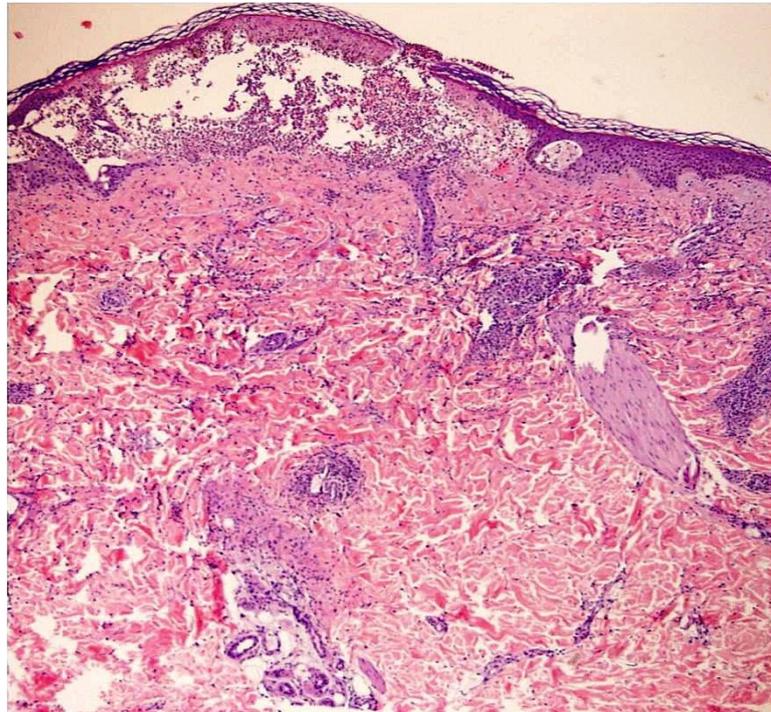


Figura 12. Biopsia cutánea de un paciente con VC asociada a una meningococemia. Se observa una vasculitis leucocitoclástica con un intenso infiltrado neutrofílico perivascular y pustulosis subepidérmica. (Tinción de hematoxilina-eosina; magnificación original x 25).

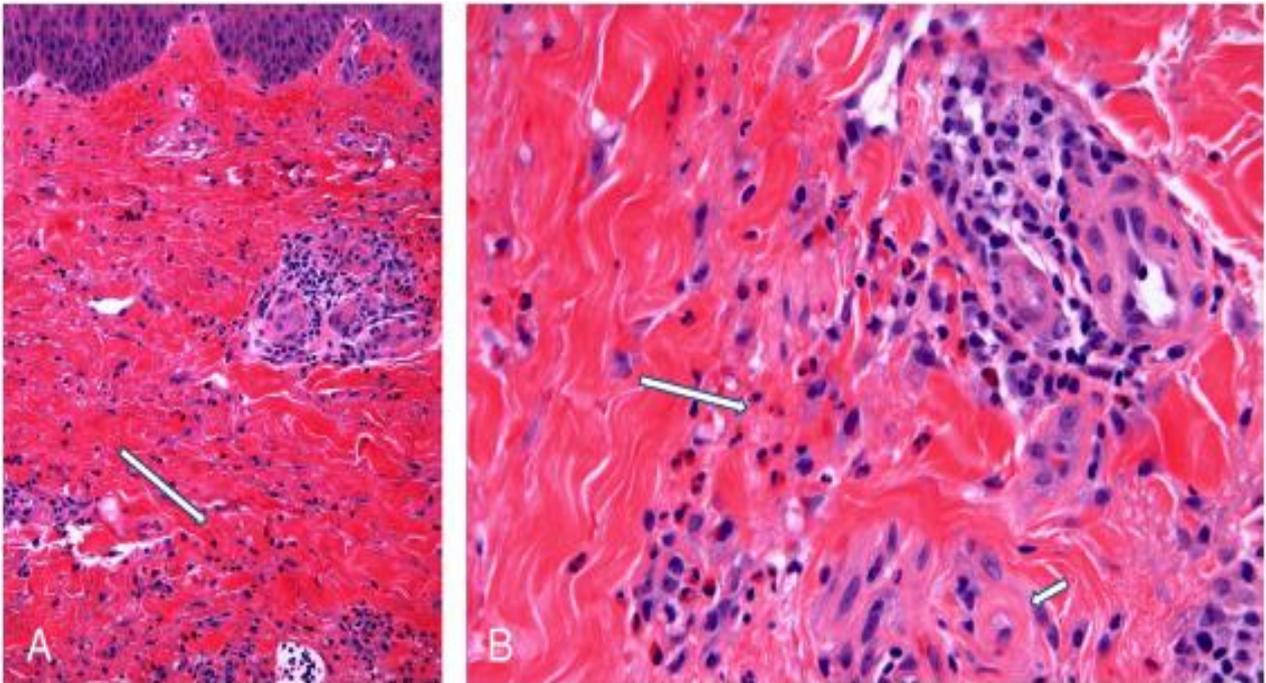


Figura 13. A) Infiltrado perivascular e intersticial de neutrófilos y eosinófilos (flecha blanca) con venulitis leucocitoclástica. (Tinción de hematoxilina-eosina; magnificación original x 100). **B)** Infiltrado eosinofílico perivascular con depósitos de fibrina (flecha blanca pequeña) y cariorrexis (flecha blanca grande). (Tinción de hematoxilina-eosina; magnificación original x 200).

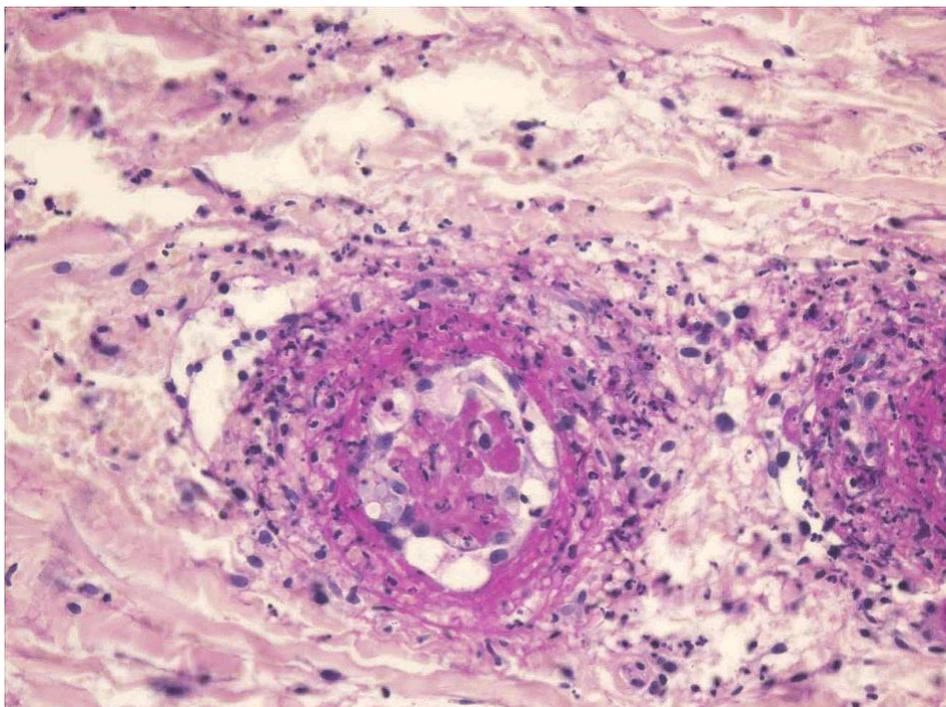


Figura 14. Vénula postcapilar con degeneración fibrinoide y “polvillo nuclear” en la pared del vaso. (Ácido periódico de Schiff; magnificación original x 400).

Resultados

V. DISCUSIÓN

V.A. ESPECTRO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La VC puede aparecer como un síndrome paraneoplásico. Sin embargo, la actual proporción de neoplasias en pacientes con una VC permanece desconocida. La información actual sobre vasculitis paraneoplásicas proviene, generalmente, de pequeñas series de pacientes o de casos aislados **(212, 230, 233, 258)**. *Gibson y Su* estimaron una frecuencia de neoplasia asociada a VC del 8% **(221)**. La mayoría de los pacientes de esta serie tenían una VLC confirmada por histología. En nuestra serie, la frecuencia fue del 2.09% de la serie entera, incluyendo a los pacientes menores de 21 años, y del 3.8% del grupo de los adultos. La ausencia de una selección previa de pacientes en nuestra serie y la inclusión tanto de pacientes con biopsia probada, así como los pacientes con lesiones típicas de VC a los que no realizó biopsia, puede explicar la baja frecuencia de vasculitis paraneoplásicas encontradas en nuestro estudio. A este respecto, en la serie de 222 pacientes con vasculitis, *Sánchez-Guerrero y cols.* **(212)** encontraron una frecuencia de vasculitis paraneoplásica del 4.95%. Once de los 222 pacientes desarrollaron una neoplasia. Nueve de ellos tuvieron específicamente una VC. Como ya hemos visto, varios son los posibles mecanismos que intervienen en la aparición de una vasculitis paraneoplásica **(41, 221)**:

- a) Alteración en el aclaramiento de los IC
- b) Producción anormal de Ig que reaccionarían con antígenos vasculares, dando lugar a la formación de ICC que se depositarían en la pared vascular
- c) La producción de Ig dirigidas no sólo contra células tumorales, sino también contra el endotelio

La VC puede anteceder al hallazgo de la neoplasia, ser simultánea o bien aparecer después de haber sido diagnosticado el proceso neoplásico. También puede representar la recurrencia de una neoplasia previa **(216, 217)**. Las más de las veces, el cuadro cutáneo es anterior a la neoplasia **(212, 217)**. Sin embargo, la VC suele aparecer de forma más tardía en el caso de algunas neoplasias determinadas como por ejemplo, la leucemia de células peludas **(212, 217)**. En nuestra serie de 16 pacientes, las lesiones cutáneas ocurrieron antes del diagnóstico de la neoplasia en la totalidad de los pacientes. En líneas generales, las lesiones cutáneas en una vasculitis paraneoplásica son similares a las observadas en otros pacientes con VC.

La principal manifestación clínica en nuestra serie fue la púrpura palpable. En nuestro trabajo, las lesiones cutáneas de los pacientes con una neoplasia subyacente tenían tendencia a ser más duraderas. Diez de los 16 pacientes con vasculitis paraneoplásica tuvieron un síndrome constitucional, pero no afectación severa de otros órganos. Asimismo, 4 pacientes desarrollaron clínica articular. Sólo 2 pacientes aquejaron sintomatología gastrointestinal. También fueron 2 los pacientes en los que se objetivó una hematuria.

Dos de los 11 pacientes con neoplasia de la serie de *Sánchez-Guerrero y cols.* (212) tuvieron una vasculitis con afectación intestinal, que abocó en un abdomen agudo. En la serie de *Castro y cols.* (233), 1 paciente con vasculitis paraneoplásica tenía úlceras orales, 1 bursitis, 1 pericarditis, 3 pacientes tuvieron polineuropatía y 4 poliartritis. Los hallazgos histopatológicos en los pacientes con vasculitis paraneoplásica de nuestra serie fueron compatibles con una VLC (259). En la serie de *Sánchez-Guerrero y cols.* (212), la vasculitis se limitó a los vasos pequeños de la piel en 9 de los 11 pacientes, 1 tuvo afectación exclusiva de vasos de mediano calibre, y otro paciente tuvo compromiso de ambos tipos de vasos.

Los trastornos hematológicos representan el grupo de neoplasias que con más frecuencia se asocia a una VC (212, 216, 217). La **Tabla 25** recoge los casos publicados de neoplasias hematológicas que han cursado con una VC (212, 214, 220, 233, 260-274).

Por su parte, *Castro y cols.* publicaron 7 casos de vasculitis cutánea, 5 de los cuales con una VLC confirmada por biopsia, a partir de una serie de 162 pacientes con síndrome mielodisplásico (233). La mayoría de ellos presentaba una anemia refractaria con exceso de blastos. La vasculitis crioglobulinémica puede asociarse a discrasias de células plasmáticas, especialmente al mieloma (17).

En menor medida la VC también puede aparecer en el contexto de una neoplasia sólida (232, 275). Las neoplasias de pulmón, próstata, colon, riñón, mama y cuello (de células escamosas), así como las neoplasias de endometrio constituyen los procesos oncológicos no hematológicos que con mayor frecuencia se asocian a una VC (214, 220, 222, 223, 262, 263, 266, 267, 269, 270, 274, 276, 277). *Solans-Laqué y cols.* publicaron 15 pacientes con diferentes formas de vasculitis asociadas a neoplasias sólidas (230). Nueve de estos pacientes desarrollaron VLC, 2 PSH, 1 paciente se diagnosticó de poliarteritis nodosa, y 3 pacientes tuvieron arteritis de células gigantes.

Tabla 25. Casos publicados de VLC debida a una neoplasia hematológica.

Edad/ Sexo*	Neoplasia	Aparición de la Vasculitis en relación a la Neoplasia	Evolución de la Vasculitis	Ref.
64/V	Síndrome mielodisplásico	8 días antes	ND	263
52/M	Síndrome mielodisplásico	ND	Éxito	13
56/V	Síndrome mielodisplásico	ND	Resolución	13
58/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria)	ND	ND	233
59/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria)	ND	Mejoría	233
45/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos)	ND	Éxito (sepsis por <i>C. septicum</i>)	233
35/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos)	ND	Éxito	233
58/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos)	ND	Estable/Mejoría cutánea	233
72/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos)	ND	Estable/Resolución vasculitis	233
54/V	Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación)	ND	Resolución vasculitis	233
19/V	Linfoma de Hodgkin	2 meses antes	Resolución	273
72/V	Linfoma de Hodgkin	4 semanas después	ND	266
61/V	Linfoma de Hodgkin	Simultáneo	ND	266
77/V	Linfoma no Hodgkin	2 días antes	ND	263
56/M	Linfoma no Hodgkin	3 años antes	ND	263
70/V	Linfoma no Hodgkin	ND	Resolución	13
64/M	Linfoma no Hodgkin	1 año después	ND	212
62/V	Leucemia mielógena aguda (M4)	Simultáneo	ND	269
70/V	Leucemia mielógena aguda	2.5 años antes	ND	214
31/M	Leucemia mielógena aguda	Simultáneo	ND	214
38/M	Leucemia mielógena aguda	2 meses antes	Mejoría	265
ND	Leucemia granulocítica crónica	4 años después	ND	274
40/M	Leucemia granulocítica crónica	2 años después	ND	212
28/V	Mielofibrosis	2.5 años antes	ND	214
79/M	Mielofibrosis, metaplasia mioide	3 años después	ND	212
16/V	Leucemia mieloblástica	1 mes después	ND	212
76/V	Linfoma inmunoblástico difuso	Desconocido	ND	267
ND	Sarcoma inmunoblástico	Desconocido	ND	277
4/V	Leucemia linfoblástica	4 meses después	ND	262
82/V	Mieloma IgA	1 año antes	ND	214
58/M	Mieloma IgA	3 años después	ND	270
83/M	Mieloma múltiple IgGk	3 meses antes	ND	263
71/M	Mieloma múltiple IgAλ	7 años después	Mejoría	261
53/V	Mieloma múltiple IgGk	6 meses antes	Mejoría	264
58/M	Mieloma múltiple	ND	Resolución	272
69/M	Policitemia vera	8 días antes	ND	263
50/M	Leucemia linfoide crónica	3 años después	ND	220
71/V	Leucemia linfoide crónica	ND	Éxito	268
40/M	Leucemia megacariocítica	ND	Lesiones cutáneas crónicas/Éxito	13
53/M	Linfoma gástrico de linfocitos pequeños	35 años antes	ND	212
63/M	Linfoma de células B	1 mes antes	Resolución	271
60/V	Linfoma de células T	Simultáneo	ND	212
67/M	Trombocitemia esencial	3 meses después	ND	212

La **Tabla 26** muestra los casos publicados de VC como manifestación de una neoplasia sólida subyacente (**59, 132, 212, 224, 226, 228-231, 258, 263, 271, 278-299**). En este punto hay que destacar que *Nozawa* y cols. (**271**) describieron el caso de una mujer de 63 años con VLC en el seno de un síndrome hipereosinofílico y crioglobulinemia mixta, que desarrolló simultáneamente un linfoma maligno de células B y un adenocarcinoma tubular gástrico, constituyendo el primer caso publicado de estas características. También es digno de mención el caso publicado por *Lulla* y cols. (**268**), de un varón de 71 años con VLC y leucemia linfocítica crónica, que sufrió un fallo multiorgánico. La autopsia confirmó una VLC difusa de estómago, íleon distal, tegumento y alveolos con hemorragias petequiales, trombos de fibrina y necrosis. Este paciente constituye el primer caso de VLC paraneoplásica sistémica en el contexto de una leucemia linfocítica crónica de células B.

La mayor parte de las neoplasias hematológicas y sólidas que han sido publicadas reúnen criterios de VH según la clasificación *ACR* 1990 (**41**). Sin embargo, es muy importante tener en mente que los pacientes con neoplasias fueron excluidos cuando se diseñaron los criterios de clasificación *ACR*. No obstante, algunas neoplasias asociadas a una VC pueden cumplir criterios para el diagnóstico de PSH.

En la **Tabla 27** se presentan los casos publicados de PSH en el contexto de una neoplasia (**222, 225, 227, 230, 260, 275, 277, 283, 300-321**).

Como dijimos con anterioridad, uno de nuestros pacientes con VC paraneoplásica presentó lesiones urticariformes, siendo diagnosticado de vasculitis urticariforme asociada a una leucemia megacariocítica.

Debido a su importancia, los clínicos deben estar al corriente de la asociación entre la VC y la presencia de una neoplasia. *González-Gay* y cols. (**322**) propusieron un algoritmo para descartar una neoplasia en un paciente con VC (**Figura 15**).

Tabla 26. Casos publicados de VLC asociada a neoplasia de órgano sólido.

Edad/ Sexo [¶]	Neoplasia	Aparición de la vasculitis en relación con la neoplasia	Evolución de la Vasculitis/Seguimiento	Ref
52/ V	Carcinoma de colon	3 meses antes	Remisión*/1R‡	280
69/ M	Carcinoma de colon	1.5 años antes	Remisión*/1R‡	132
37/ M	Carcinoma de colon	11 meses después	Remisión parcial*/fallecimiento a 15 meses	59
75/ M	Carcinoma de colon	Simultáneo	Remisión*/ND	287
65/ M	Carcinoma de colon	ND	Remisión*/ND	280
67/ V	Adenocarcinoma de colon	Simultáneo	Remisión parcial	230
73/ M	Adenocarcinoma de colon	Simultáneo	Remisión*	230
63/ V	Carcinoma renal	Simultáneo	No tratamiento/éxito al 5º día	289
63/ M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*/ND	278
63/ V	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión parcial/ND	292
67/ M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*/ND	258
75/ M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*/Viva a los 18 meses	291
77/ M	Carcinoma renal	5 meses antes	Remisión*/Viva a los 2 meses	291
75/ M	Carcinoma renal	ND	Remisión*/ND	282
ND	Carcinoma renal	ND	Remisión*/ND	281
ND	Carcinoma renal	ND	Remisión*/éxito	297
76/ M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*	288
63/ M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*/viva a los 12 meses	283
62/ V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	ND/ND	263
72/ V	Adenocarcinoma de próstata	4 meses antes	Remisión†, 1R‡	230
69/ V	Adenocarcinoma de próstata	2 meses después	Remisión, ‡3R	230
57/ V	Carcinoma de pulmón	3 años antes	Remisión§/ND	287
70/ V	Carcinoma de pulmón	3 meses después	No Remisión*/éxito a los 24 meses	258
68/ V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión†/ND	263
79/ V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión*/ND	212
ND	Carcinoma de pulmón	ND	Remisión*/ND	296
69/ V	Carcinoma de pulmón	12 meses antes	Remisión*/éxito a los 13 meses	285
65/ V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión*/éxito a los 14 meses	224
69/ V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión†, 1R‡	230
80/ V	Carcinoma escamoso de pulmón	3 meses antes	Remisión	230
64/ V	Carcinoma escamoso de pulmón	1 mes antes	Remisión*	226
63/ M	Adenocarcinoma tubular gástrico	1 mes antes	Remisión*	271
72/ V	Adenocarcinoma gástrico	8 días antes	Remisión*	228
52/ V	Carcinoma pancreático	Simultáneo	ND/éxito a los 2 meses	258
ND	Carcinoma pancreático	ND	ND/ND	284
62/ M	Colangiocarcinoma	12 meses antes	Remisión§/ND	294
57/ M	Carcinoma de mama	Simultáneo	Remisión†/ND	286
59/ M	Carcinoma de mama	7 años después	ND/ND	212
82/ M	Carcinoma de mama	17 años después	Remisión†/viva a los 2 años	212
80/ M	Carcinoma de mama	ND	Remisión*/ND	298
68/ M	Carcinoma de mama	ND	ND/ND	299
78/ M	Carcinoma de útero	ND	ND/ND	299
32/ M	Carcinoma de útero	2 años antes	Remisión*/ND	286
53/ M	Carcinoma de ovario	4 meses antes	Remisión*/ND	231
32/ V	Feocromocitoma	ND	Remisión*/ND	290
ND	Feocromocitoma	ND	Remisión*/ND	295
27/ V	Carcinoma faríngeo	ND	Remisión*/ND	293
73/ V	Carcinoma de cuerdas vocales	14 años después	ND/ND	212
76/ M	Sarcoma pélvico	2 meses después	No tratamiento/éxito a los 12 meses	258
46/ V	Hepatocarcinoma	Simultáneo	ND/éxito	229
ND	Hepatocarcinoma	ND	Remisión*/1R‡	279
84/ M	Vejiga de la orina	6 meses antes	Remisión*/1R‡	230
74/ V	Vejiga de la orina	3 meses antes	Remisión†	230
83/ M	Vejiga de la orina	2 meses después	Remisión*/3R‡	230
65/ M	NOD	ND	Remisión*/ND	282

*Remisión de la vasculitis tras el tratamiento de la neoplasia (cirugía o quimioterapia); †Remisión de la vasculitis tras el tratamiento de la neoplasia e inmunosupresores; R‡: recidiva de la vasculitis como recurrencia de la neoplasia; §Remisión de la vasculitis con prednisona con/sin inmunosupresores

Tabla 27. Casos publicados de púrpura de Schoenlein-Henoch asociada a neoplasia.

Edad/ Sexo	Neoplasia	Aparición de la Vasculitis en relación a la neoplasia	Evolución de la Vasculitis/Seguimiento	Ref
63/V	Carcinoma de pulmón	9 meses antes	Remisión parcial ‡/éxito a los 21 meses	222
73/V	Carcinoma de pulmón	3 meses antes	Remisión*/éxito a los 24 meses	222
59/V	Carcinoma de pulmón	3 meses antes	Remisión*/vivo a los 25 meses	227
ND	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	ND/ND	314
57/V	Carcinoma de pulmón	22 meses después	Remisión*/vivo a los 4 años	283
79/V	Carcinoma de pulmón	6 meses antes	Éxito a los 17 meses	316
64/V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión*/éxito a los 30 meses	318
67/V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión	260
78/V	Carcinoma de pulmón	Simultáneo		309
58/V	Adenocarcinoma de pulmón	Simultáneo	Remisión*, 1R	230
74/V	Carcinoma bronquial de células escamosas	ND	Remisión*/remisión	300
50/V	Carcinoma epidermoide de pulmón	6 meses antes	Remisión ‡/ND	308
55/V	Tumor carcinoide y Schwannoma	3 meses antes	Éxito a los 6 meses	285
55/V	Tumor carcinoide	1.5 meses antes	Éxito a 1.5 meses	275
25/V	Carcinoma de células renales	3 meses antes	ND/ND	311
46/M	Carcinoma renal	Simultáneo	Remisión*/viva a los 3 años	315
60/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	Remisión parcial ‡/ND	225
77/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	Remisión*/vivo a los 4 años	315
86/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	Remisión/3 meses	305
75/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	Remisión/ND	321
58/M	Carcinoma de mama	12 meses antes	Éxito a 0.5 meses	312
60/M	Carcinoma de mama	Simultáneo	ND/ND	313
67/V	Carcinoma gástrico	Simultáneo	Éxito al mes	304
8/ M	Linfoma de células B nasofaríngeo difuso	ND	Remisión*/viva a los 2 años	310
ND	Carcinoma epiglótico	Simultáneo	ND/ND	314
59/V	Carcinoma esofágico	Simultáneo	Éxito a 1.5 meses	318
71/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	Remisión/ND	320
86/V	Carcinoma de próstata	Simultáneo	ND/ND	313
46/ M	Carcinoma anal	Simultáneo	ND/ND	313
68/V	Adenocarcinoma de colon	Simultáneo	No respuesta	230
63/V	Linfoma difuso de células grandes	9 años antes	ND/ND	222
76/V	Linfoma de células T	Simultáneo	ND/ND	317
37/V	Micosis fungoide	2 años antes	ND/ND	276
41/V	Mieloma múltiple	2 semanas después	Remisión ‡/vivo 2 meses después	223
ND	Mieloma múltiple IgA	5 años antes	ND/ND	301
50/V	Mieloma IgA	ND	ND/ND	319
29/V	Enfermedad de Hodgkin	Simultáneo	Remisión*/ 2 años	13
66/V	Linfoma no Hodgkin	Simultáneo	Éxito	24
57/ M	Síndrome mielodisplásico	ND	ND/ND	306
43/V	Síndrome mielodisplásico	2 meses antes	Remisión ‡/ vivo tras 3 meses	302

*Remisión de la vasculitis tras el tratamiento de la neoplasia (cirugía o quimioterapia); † Remisión de la vasculitis tras tratamiento de la neoplasia e inmunosupresores; ‡Remisión de la vasculitis con prednisona ± inmunosupresores

Para su correcto diagnóstico es necesario:

- a)** Una buena anamnesis que incluya :
 - i)** Duración de los síntomas y existencia de episodios previos de púrpura palpable.
 - ii)** Presencia de síntomas constitucionales, incluyendo fatiga severa, anorexia y pérdida de peso.
 - iii)** Historia de ingesta de fármacos que hayan podido desencadenar el brote de vasculitis cutánea.
 - iv)** Exclusión de síntomas de vasculitis sistémicas o enfermedades del tejido conectivo, principalmente LES, síndrome de Sjögren o artritis reumatoide.
 - v)** Síntomas que sugieran una infección subyacente.

- b)** Exploración física :
 - i)** Ante la presencia de fiebre hay que descartar la presencia de una infección sistémica.
 - ii)** La presencia de adenopatías y visceromegalias obliga a descartar la presencia de una neoplasia subyacente.

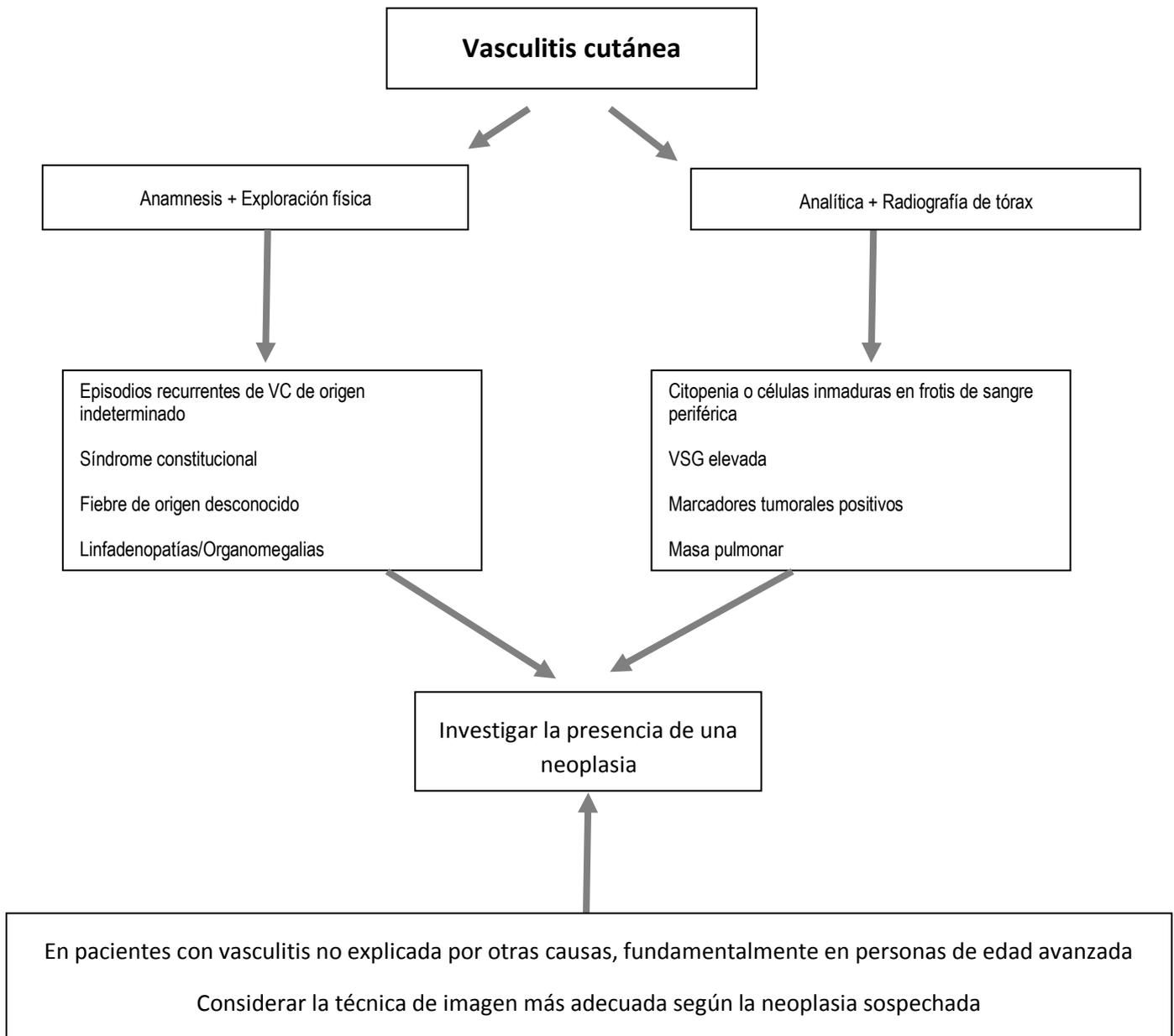
- c)** Pruebas de laboratorio, incluyendo perfil bioquímico, hemograma, elemental y sedimento de orina, inmunoglobulinas, FR, ANA
 - i)** Ante la presencia de anemia severa o bicitopenia existe la posibilidad de que exista una neoplasia hematológica. En esta situación hay que considerar realizar un frotis de sangre periférica y una biopsia de médula ósea.
 - ii)** Ante la presencia de inmunoglobulinas anormales en sangre u orina, es necesario descartar un mieloma múltiple o una amiloidosis primaria.
 - iii)** En caso de hematuria hay que descartar una neoplasia de riñón.

- d)** Radiografía de tórax para descartar una neoplasia de pulmón.

El tratamiento y pronóstico de la vasculitis paraneoplásica está condicionado por la neoplasia subyacente. En algunos casos, la vasculitis puede requerir tratamiento con

corticoides solos o en combinación con agentes inmunosupresores (59). En la serie de Sánchez-Guerrero y cols. (212) sólo se trató con corticoides a 2 pacientes con arteritis de mediano vaso. En el resto de pacientes de la serie, la vasculitis se resolvió espontáneamente. Las lesiones cutáneas suelen remitir tras el tratamiento de la neoplasia (275). En nuestra serie 10 pacientes fallecieron debido a la neoplasia, mientras que los 6 restantes se recuperaron tras recibir terapia para el proceso tumoral.

Figura 15. Algoritmo diagnóstico en un paciente con vasculitis cutánea para determinar la presencia de una neoplasia subyacente [modificado de Gonzalez-Gay y cols. (322)]



V.B. VASCULITIS URTICARIFORME EN EL NORTE DE ESPAÑA: ESTUDIO CLÍNICO DE 21 CASOS

La VU se caracteriza histológicamente por una vasculitis de pequeño vaso en el que las lesiones urticariformes tienen una duración superior a 24 horas **(122-126)**. La VU puede asociarse a hipocomplementemia y a la presencia de IgG anti-C1q. Como la VU tiene una clínica y características serológicas específicas, se propuso clasificar a la VU como una entidad independiente del resto de las VC. Sin embargo, la actual proporción de casos con VU en series de VC permanece desconocida. En nuestra serie de 766 pacientes, la frecuencia de VU fue de 2.7%, y de 3.1% cuando exclusivamente se tuvieron en cuenta los pacientes de más de 20 años de edad. Nuestros resultados nos indican, por consiguiente, que la VU es rara pero no excepcional.

La etiología de la VU no se conoce en su totalidad. Es una reacción de hipersensibilidad tipo III en la que los IC se depositan en la luz vascular. Existen diferentes antígenos, tanto endógenos como exógenos, que se han visto implicados en la formación de IC que se depositan en los vasos de los pacientes con VU.

El complemento es activado por la vía clásica, generándose las anafilotoxinas C3a y C5a, que estimulan la liberación de células cebadas, promoviendo la quimiotaxis de neutrófilos y aumentando la permeabilidad vascular **(106, 107, 108)**. Cuando los neutrófilos llegan al sitio de la inflamación, adquieren una función fagocítica y liberan enzimas proteolíticas que pueden agravar el daño tisular y producir edema **(102)**. La molécula C1q tiene una región similar al colágeno que corresponde al sitio de unión al anticuerpo. La IgG se une a la fracción Fc de las moléculas C1q, activando la vía clásica del complemento, con lo que, como hemos visto, se induce la degranulación de los mastocitos y la síntesis de citocinas y quimiocinas, con el consiguiente incremento de la permeabilidad vascular, favoreciéndose la quimiotaxis de neutrófilos y el depósito de inmunocomplejos **(106-108)**. Como ya hemos dicho, los autoanticuerpos contra C1q pueden desempeñar un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad pulmonar vista en algunos casos de VU **(107, 114, 115)**. También se ha propuesto una reactividad cruzada entre los anticuerpos contra el C1q y las apoproteínas del surfactante pulmonar **(116, 117)**. De igual manera, algunos trastornos linfoproliferativos también se han asociado con anticuerpos anti-C1q. Las paraproteínas pueden activar el C1q circulante a través de la vía clásica del

complemento conduciendo al agotamiento de los inhibidores de la esterasa del C1q **(107, 114, 115)**. A través del microscopio electrónico se ha podido observar que los agregados de plaquetas activas pueden desempeñar un importante rol en la patogénesis de la VU **(114, 120)**. Así, se ha documentado la destrucción de los vasos y la presencia de un infiltrado inflamatorio endotelial a base de neutrófilos y células mononucleares a las 32 horas de haber administrado una inyección intradérmica de factor activador de plaquetas **(114)**.

La VU puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en la quinta década de la vida, siendo en las mujeres el doble de frecuente que en los varones **(323)**. La presentación clínica constituye un amplio abanico, desde lesiones cutáneas aisladas hasta una enfermedad sistémica severa. Las lesiones cutáneas de la VU son más duraderas (entre 3 y 7 días) que las de la urticaria común. Es característico que en la VU los habones sean dolorosos y urentes, pudiendo dejar como secuela una hiperpigmentación en la piel **(324)**. Algunos pacientes pueden asociar un angioedema en cara o manos. Las manifestaciones extracutáneas más frecuentes son las artralgias, si bien también puede haber afectación renal, pulmonar y gastrointestinal **(102, 325)**. En nuestra serie de VU, las artralgias y la artritis fueron las manifestaciones no dermatológicas más frecuentes.

En la mayoría de los casos, la VU es una entidad aislada. Sin embargo, en ocasiones aparece asociada a enfermedades del tejido conectivo como el LES o el síndrome de Sjögren; a vasculitis necrotizantes sistémicas; o a infecciones como hepatitis B, hepatitis C, mononucleosis infecciosa, infección por *Coxsackie* o a una enfermedad de Lyme. Además la VU también puede verse en el contexto de una neoplasia hematológica o sólida **(132, 263, 326-331)**. De hecho, en nuestra serie, nosotros presentamos una mujer de 40 años diagnosticada de leucemia megacariocítica **(328)**. Es interesante decir que también se han descrito casos de VU tras la realización de ejercicio físico **(105)**. A este respecto, *Di Stefano* y cols. publicaron el caso de un varón de 42 años con una historia de un mes de evolución de habones eritematosos recurrentes en las extremidades inferiores que hacían acto de presencia unas horas después de practicar ejercicio físico. Cada lesión tenía una duración de más de 24 horas y menos de 72, dejando como recuerdo una ligera hiperpigmentación cutánea. La biopsia cutánea de estas lesiones urticariformes confirmaba una VLC. De forma incidental, en este paciente se diagnosticó un teratoma. Una vez que el mismo fue extirpado, el paciente jamás volvió a presentar un episodio de VU **(332)**.

La mayoría de los trabajos existentes sobre VU se limitan a la descripción de casos aislados o series muy pequeñas, lo que contribuye a reforzar la percepción de que la

VU es un tipo de vasculitis poco frecuente. Por otra parte, *Kulthanan* y cols. publicaron una serie de 64 pacientes mayores de 18 años **(333)**. En más del 90% de estos pacientes, los habones eritematosos duraron más de 24 horas. En la mayoría de los pacientes de esta serie, la VU fue idiopática (45 [70%] de los 64 pacientes). No obstante, 19 (30%) presentaron una VU asociada a otras patologías. Así, en 8 casos ocurrió en el contexto de una infección (infección del tracto respiratorio superior en 6 pacientes, VIH en 1 paciente y sífilis en otro paciente); por otra parte, en 5 pacientes había existido ingesta previa de fármacos (AINE en 3 pacientes, antibiótico en 1 paciente e interferón en otro paciente). En 5 pacientes fue la expresión de una vasculitis paraneoplásica (mama, ovario, tiroides, colon y pituitaria) y en 1 paciente estaba asociada a LES. En nuestra serie, el 100% de los pacientes tuvieron lesiones urticariformes de más de 24 horas de duración. Siete pacientes tuvieron púrpura palpable, y uno desarrolló úlceras en las extremidades inferiores. También han sido descritas otras manifestaciones de forma mucho menos frecuente. Por ejemplo, *Ferreira* y cols. **(334)** publicaron el caso de una mujer de 38 años con placas eritemato-violáceas de apariencia serpinginosa localizadas en el hombro izquierdo, muslo izquierdo y nalga derecha, de 5 días de evolución, que se fueron generalizando, desarrollando finalmente una tiroiditis. En el año 2010, *Hughes* y cols., enriquecieron la literatura con el caso de un paciente con VU tras la vacunación H1N1 **(335)**. En algunos casos, la VU se asocia a una gammopatía monoclonal IgM, constituyendo entonces lo que se conoce como *síndrome de Schnitzler*. Este síndrome fue descrito en 1972 y se caracteriza por la coexistencia de VU, gammopatía IgM, fiebre, dolor óseo y afectación articular. También hay casos descritos de pacientes con VU en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Guillain-Barrè, y tras la exposición al sol y al frío. También es digno de mención el caso presentado por *Macêdo* y cols. **(336)** de un niño de 12 años con LES y dermatomiositis asociado a VU, constituyendo el primer caso descrito en la literatura de esta triple asociación (2 enfermedades del tejido conectivo asociadas a VU).

Según el complemento, la VU puede dividirse en normocomplementémica e hipocomplementémica **(337)**. Los pacientes con VU hipocomplementémica se asocian más frecuentemente a enfermedades del tejido conectivo y síntomas sistémicos **(128)** y suelen tener anticuerpos IgG contra el dominio similar al colágeno del C1q **(113)**. La VU, al igual que ocurre en el LES, suele asociarse a la presencia de anticuerpos anticélula endotelial. En nuestra serie sólo 2 (9.5%) de los 21 pacientes tuvieron bajos niveles de complemento. Este resultado está en consonancia con el estimado previamente por *Kulthanan* y cols., que lo observaron en un 9.7% de los pacientes con

VU. Sin embargo, existen otras series publicadas en las que se ha observado una frecuencia mayor de hipocomplementemia, oscilando entre el 20.6% y el 64% (**99, 100, 124, 338**).

El FR puede ser positivo y, en los casos de VU hipocomplementémica, hay un descenso del CH50, C3 y/o C4. Si los ANA son positivos hay que descartar la existencia de un LES.

En cuanto al diagnóstico diferencial, en primer lugar habrá que diferenciarlo de la *urticaria común*. En este último caso las lesiones habonosas no son dolorosas y tienen una duración inferior a 24 horas. En el estudio histopatológico se observará un infiltrado perivascular mixto pero sin vasculitis. Otra entidad que hay que descartar es la *urticaria neutrofilica*, una variante de urticaria que responde a antihistamínicos y se caracteriza por una urticaria crónica con infiltrado neutrofílico pero sin vasculitis. También es importante distinguirla de la *urticaria-artritis*, un cuadro caracterizado por episodios de artritis, urticaria (de menos de 24 horas de duración) y angioedema facial en pacientes HLA-B51 positivo (**131**). Algunos pacientes con urticaria-artritis pueden mostrar una VLC en la biopsia mientras otros sólo tienen un infiltrado sin daño en la pared de los vasos. Y, finalmente, como ya hemos dicho, es muy importante excluir la presencia de un LES y de una neoplasia subyacente. La **Tabla 28** muestra las principales patologías que hay que descartar en el diagnóstico diferencial.

Tabla 28. Diagnóstico diferencial

Urticaria común	Neoplasia
Enfermedad del suero	Crioglobulinemia mixta
Urticaria neutrofilica	Síndrome de Muckle-Wells
Urticaria-artritis	Síndrome de Cogan
Lupus eritematoso sistémico	Síndrome de Sharp

El tratamiento de la VU es diferente al de la urticaria crónica ordinaria y estará condicionado por la presencia de compromiso sistémico y/o la existencia de una patología subyacente.

Los corticoides generalmente son los fármacos más efectivos pero, en ocasiones, algunos pacientes requieren elevadas dosis, recidivando el cuadro cuando se procede al descenso de los mismos. Los antihistamínicos y los AINE son útiles en los casos de VU limitada a la piel. En casos refractarios se puede utilizar colchicina, dapsona, AZA o hidroxicloroquina. También se ha documentado la mejoría de los síntomas articulares tras la utilización de sales de oro (**329**) y existen casos descritos de

pacientes refractarios que han respondido a rituximab **(128)** y al micofenolato mofetilo **(129)**. En la serie de *Kulthanan* y cols., los fármacos utilizados fueron antihistamínicos (68.8%), colchicina (65.6%), AINE (42.4%) y corticoides sistémicos (40.6%). En nuestra serie, los fármacos más frecuentemente utilizados fueron los corticoides y los antihistamínicos y sólo un paciente precisó de terapia inmunosupresora.

La plasmaféresis ha demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de algunos pacientes con VC y VU **(339-342)**. En este sentido, *Kartal* y cols. publicaron el caso de una mujer de 35 años con una historia de 9 años de evolución de episodios recurrentes de VU refractaria a diferentes tratamientos, logrando una importante mejoría clínica con la plasmaféresis **(343)**.

En los casos en los que la VU se asocia a una patología específica, el pronóstico dependerá de la enfermedad subyacente. En los casos de VU idiopática, normalmente se trata de un proceso benigno si bien, en ocasiones, puede seguir un curso crónico de hasta 3 años.

V.C. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL SEGÚN LA CONFERENCIA DE CONSENSO DE LAS VASCULITIS (CHAPEL HILL, 2012). ESTUDIO DE 60 PACIENTES A PARTIR DE UNA SERIE DE 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA

De acuerdo con las definiciones de la Conferencia de Consenso de las Vasculitis del 2012, la VVPLP constituye una entidad específica. En nuestro estudio describimos por primera vez el espectro clínico de los pacientes con este subtipo de vasculitis. También realizamos un estudio comparativo con la VH según los criterios propuestos por *Michel* y cols. **(44)**, basados a su vez en los criterios ACR-1990.

Como hemos visto, la VC incluye un amplio y heterogéneo espectro de síndromes vasculíticos caracterizados fundamentalmente por la afectación cutánea. La característica más frecuente es la púrpura palpable, localizada predominantemente en las extremidades inferiores. Histológicamente se caracteriza por una VLC. El término *angéitis leucocitoclástica cutánea* fue acuñado en 1994 por la Conferencia Internacional de Consenso de las Vasculitis para definir la vasculitis que afecta a la piel sin comprometer los vasos de otros órganos. Según la clasificación del 2012, la ALC se incluye bajo el epígrafe denominado *vasculitis de órgano único*. Debido a los criterios de inclusión tan restrictivos que presenta, sólo una pequeña parte de los

pacientes que reúnen criterios para VH según la clasificación *ACR-1990* puede ser incluida bajo el manto de esta nueva denominación.

Como ocurre con la VH, la etiología de la VVPLP es en muchas ocasiones desconocida. Las infecciones del tracto respiratorio superior y la ingesta de fármacos son las causas más frecuentemente reconocidas. *Khetan* y cols. encontraron que los fármacos estaban implicados en el 20% y las infecciones en el 11% de los pacientes con VC **(344)**. Aunque cualquier fármaco puede causar este cuadro, los antibióticos (especialmente los β -lactámicos), AINE, anticonvulsivantes, hidralazina y el alopurinol son los fármacos más frecuentemente asociados a VC **(345)**. El inicio de la clínica tras la exposición al fármaco puede ser abrupto, pero generalmente oscila entre 7 y 21 días, como ocurrió en nuestros pacientes.

La principal característica clínica de cualquier VC, incluida la vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel, es la púrpura palpable. Esto es debido a la extravasación eritrocitaria a través de la pared de los vasos afectados hacia la dermis. Debido a la acción de la gravedad es más frecuente en zonas declives como las extremidades inferiores. Pero existen otras lesiones cutáneas como lesiones urticariformes, úlceras, nódulos, vesículas, bullas o pústulas que también pueden ser observadas.

En nuestra serie, la anormalidad de los parámetros hematológicos fue menos frecuente en los pacientes con VVPLP que en los pacientes con VH. Este hecho podría reflejar la ausencia del compromiso de otros órganos como la afectación articular o digestiva.

Los tests inmunológicos normalmente son negativos o positivos a título bajo sin claras diferencias entre los diferentes subtipos de VC. Sin embargo, en nuestra serie, la positividad del FR fue más frecuente en los pacientes con VVPLP que en los pacientes con VH, algo inesperado si tenemos en cuenta que se trata de una entidad limitada a la piel.

Es obligatorio realizar una biopsia cutánea para poder confirmar el diagnóstico de una VVPLP según la definición de la clasificación de Chapel Hill del 2012. Ya que la VC evoluciona de manera muy rápida, es importante la realización de la biopsia dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de la lesión cutánea. Como fácilmente puede comprenderse, cuando se sospecha de un fármaco como desencadenante del cuadro, debe ser suspendido. En muchas ocasiones, el reposo en cama y la adopción de medidas posturales es suficiente para la resolución del cuadro, aunque cuando las lesiones cutáneas son muy extensas pueden ser necesarias bajas dosis de corticoides. Los AINE también pueden ser de utilidad. Al igual que en otros síndromes vasculíticos, otros fármacos como los antihistamínicos, la pentoxifilina, la dapsona o la

colchicina también son utilizados, aunque su eficacia terapéutica es controvertida. En el caso de la VVPLP, los agentes citotóxicos no suelen ser necesarios. No obstante, *El-Reshaid y Madda* publicaron recientemente el caso de 2 pacientes con ALC que experimentaban recidivas a pesar del tratamiento con altas dosis de corticoides y ciclofosfamida y, en uno de ellos también micofenolato mofetilo. En ambos casos, se optó por administrar rituximab, con resultado satisfactorio **(346)**.

La mayoría de los pacientes con VVPLP sólo padecen un único episodio que se resuelve en pocas semanas sin complicaciones. Sólo un 10% experimentará alguna recurrencia. En nuestra serie, las recidivas fueron menos frecuentes en los pacientes con VVPLP que en los pacientes con VH.

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que la VVPLP de acuerdo con las definiciones propuestas por la Conferencia Internacional de Consenso de las Vasculitis del 2012 puede ser considerado un síndrome benigno, que generalmente cursa con una púrpura palpable y se relaciona a menudo con fármacos y/o infecciones.

V.D. VASCULITIS CUTÁNEA ASOCIADA A INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES. ESTUDIO DE 27 PACIENTES DE UNA SERIE DE 766 VASCULITIS CUTÁNEAS.

En la mayoría de los casos de VC no se encuentra una causa subyacente aparente y el proceso es habitualmente autolimitado. Sin embargo, ya hemos visto que, en ocasiones, la VC puede ser el reflejo de una patología sistémica.

La VC puede asociarse a una infección bacteriana grave. Actualmente, la frecuencia de una infección bacteriana grave en un paciente con VC es desconocida. La información actual proviene de casos aislados o de pequeñas series de pacientes **(239-252, 347)**. En nuestro estudio la frecuencia fue del 3.5% y ligeramente superior (5.9%) cuando nos limitamos exclusivamente a la población adulta. Estas frecuencias observadas fueron considerablemente inferiores a la estimada por *Khetan* y cols., que fue del 11.4% **(344)**. Al igual que en nuestra serie, el rango de edad de la serie de *Khetan* y cols. también fue muy amplio (7-64 años), pero no especifica el tipo de infección de los pacientes **(344)**. Esto podría explicar las diferencias de frecuencia observadas, así como los diferentes criterios utilizados para su diagnóstico, y la realización o no de biopsia. Todo ello contribuye a la baja frecuencia de infecciones en pacientes con VC en nuestro estudio en comparación con otros.

Se han propuesto varios mecanismos en el desarrollo de una VC en el seno de una infección **(208, 348-353)**. En las infecciones por *Rickettsias* el mecanismo principal es la invasión directa del endotelio **(350)**. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la vasculitis es el resultado de una respuesta inmunitaria desencadenada por el agente infeccioso en cuestión. La respuesta inmune humoral con la formación de IC y su posterior depósito en el interior y alrededor de la pared vascular es el mecanismo principal en la VC asociada a infección **(352)**. El mimetismo molecular por el que determinadas estructuras comparten similitud con algunos antígenos pueden también contribuir a la producción de autoanticuerpos y a la activación de linfocitos autorreactivos **(351)**.

Las manifestaciones reumatológicas se observan con frecuencia en el contexto de diferentes enfermedades infecciosas. En un estudio que evaluaba la frecuencia y el espectro de patologías reumáticas observadas en pacientes con endocarditis infecciosa, la VC se observó en un 4% de los pacientes **(354)**. Existen varios casos en la literatura de VC asociada a endocarditis **(242, 245, 247, 250, 251, 252, 244, 354)**, destacando la frecuencia y la relevancia clínica de esta asociación. Por lo tanto, la endocarditis infecciosa es un reto diagnóstico para los clínicos, ya que las manifestaciones clínicas características de esta patología como el soplo cardíaco o las lesiones cutáneas típicas pueden estar ausentes al inicio en algunos pacientes. En relación a esto, presentamos dos pacientes con endocarditis infecciosa y con VC que en el momento de inicio de la enfermedad no presentaban los hallazgos característicos retrasándose su correcto diagnóstico. En ambos casos se utilizaron inicialmente corticoides a bajas dosis para manejar la VC. Este hecho alteró el curso clínico de la enfermedad, empeorando el pronóstico. Estos casos refuerzan la idea de que las manifestaciones vasculíticas deben ser consideradas “red flags” para el correcto diagnóstico de pacientes con enfermedades graves subyacentes que requieren un diagnóstico y tratamiento inmediatos **(242, 348, 354)**.

Las infecciones respiratorias también se relacionan con la VC. La neumonía es la enfermedad que con mayor frecuencia se asoció a VC en nuestra serie. El *Streptococcus pneumoniae* **(248)**, el *Mycoplasma pneumoniae* **(249)**, la *Chlamydia pneumoniae* **(241)** y la *Klebsiella pneumoniae* **(246)** se han visto implicados en el desarrollo de una VC. El *Mycobacterium tuberculosis* también se ha asociado con el desarrollo de la VC **(240, 355)**. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la tuberculosis cutánea, los bacilos no se encuentran habitualmente en la pared de los vasos. El depósito de IC (formados por anticuerpos contra los antígenos bacterianos)

en la pared vascular es el mecanismo de producción de la VC en estos casos (240, 355-357).

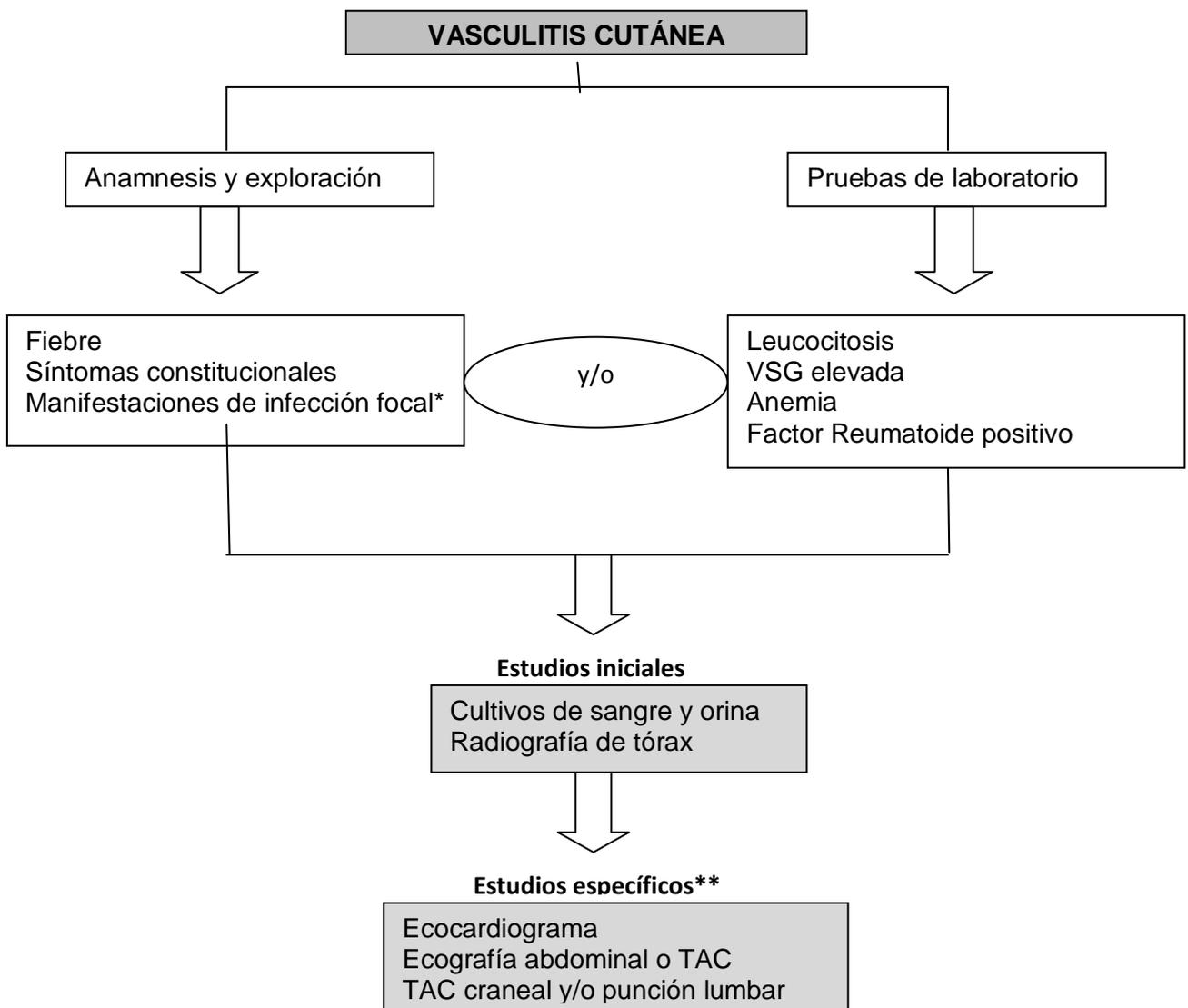
Las infecciones intraabdominales normalmente son el resultado de la invasión y multiplicación de las bacterias intestinales en los órganos huecos (358). Cuando la infección alcanza la cavidad peritoneal u otras regiones estériles de la cavidad abdominal se le denomina “infección intra-abdominal complicada” (358-360). No obstante, la potencial asociación de este tipo de infecciones con VC ha sido escasamente publicada en la literatura (243). La **Tabla 29** recoge los casos de VC e infección bacteriana grave publicados en la literatura.

Tabla 29. Revisión de los casos publicados de Vasculitis Cutánea secundaria a infección bacteriana grave

Ref.	Edad/Sexo	Microorganismo	Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Evolución	Diagnóstico final
245	68/V	<i>Streptococcus bovis</i>	Algunos días	Resolución	Endocarditis infecciosa
242	64/M	<i>Staphylococcus aureus</i>	17 días	Resolución	Endocarditis infecciosa
348	72/V	<i>Acinetobacter spp.</i>	4 días	Resolución	Endocarditis infecciosa
348	64/V	<i>Fusobacterium spp.</i>	1 mes	Resolución tras recambio valvular mitral	Endocarditis infecciosa
348	21/V	<i>Enterococcus faecalis</i>	5 días	Resolución tras recambio valvular mitral	Endocarditis infecciosa
354	44/V	<i>Streptococcus bovis</i>	3 meses	ND	Endocarditis infecciosa
247	20/V	<i>Streptococcus sanguis</i>	6 semanas	Resolución	Endocarditis infecciosa
250	48/M	<i>Enterococcus faecalis</i> y SCN	12 días	Resolución tras recambio valvular mitral	Endocarditis infecciosa
252	64/V	<i>Abiotrophia defectiva</i>	ND	ND	Endocarditis infecciosa
248	78/V	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ND	Resolución	Neumonía
249	28/M	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9 días	Resolución	Infección del tracto respiratorio superior
241	45/V	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3 semanas	Resolución	Neumonía y artritis reactiva
246	79/M	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ND	Resolución	Bacteriemia
240	50/V	Baciloscopia de esputo (Ziehl-Neelsen positiva x3)	24 días	Resolución	Tuberculosis pulmonar
348	38/V	<i>Neisseria meningitidis</i>	10 días	Resolución	Meningococemia
244	16/V	Desconocido	3 semanas	Resolución	Meningitis
243	64/V	<i>Brucella melitensis</i>	25 días	Éxito a los 28 días de hospitalización	Peritonitis

Ante un paciente con VC, la fiebre, los síntomas constitucionales y/o las manifestaciones de infección focal (soplo cardíaco, tos severa con expectoración, dolor pleurítico, dolor abdominal o signos meníngeos) y alteraciones analíticas (fundamentalmente anemia, leucocitosis con desviación izquierda y elevación de VSG) podrían constituir signos de alerta para el diagnóstico de una infección bacteriana grave. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, así como con los de la literatura existente, proponemos un algoritmo que ayude a los clínicos a diagnosticar una posible infección bacteriana subyacente en un paciente con VC (**Figura 16**).

Figura 16. Diagrama ante un paciente con una vasculitis cutánea para diagnosticar una posible infección grave.



*Manifestaciones de infección focal : soplo cardíaco de reciente aparición ; dolor pleurítico con tos/expectoración ; cefalea y/o signos meníngeos ; dolor abdominal ; disuria **Los estudios específicos se realizarán según la sospecha clínica.

VI. CONCLUSIONES

I. La vasculitis cutánea como síndrome paraneoplásico no es una entidad infrecuente:

- I.1. Nuestra serie de 766 pacientes con VC, 421 de los cuales eran adultos, arroja luz sobre varios aspectos importantes, especialmente que la vasculitis cutánea en niños casi nunca se asocia con una etiología paraneoplásica.
- I.2. La incidencia de neoplasias asociadas a una VC aumenta con la edad.
- I.3. Debe sospecharse la existencia de una neoplasia subyacente ante la presencia de una VC inexplicable, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada.
- I.4. Las alteraciones en el hemograma deben hacer sospechar la posible presencia de una neoplasia hematológica.
- I.5. Las neoplasias hematológicas son las más frecuentes en el seno de una VC.
- I.6. El pronóstico depende de la neoplasia subyacente.

II. La vasculitis urticariforme es rara pero no excepcional.

- II.1. En niños a menudo es precedida por infecciones del tracto respiratorio superior.
- II.2. Las lesiones urticariformes urentes y dolorosas de más de 24 horas de duración constituyen la manifestación clínica más frecuente, siendo también comunes las manifestaciones articulares.
- II.3. El descenso del complemento sérico se observa en una minoría de casos.
- II.4. El pronóstico generalmente es bueno aunque depende de la patología subyacente.

III. La vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel según la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis (Chapel Hill, 2012) es un proceso generalmente benigno.

- III.1. La manifestación clínica más frecuente es la púrpura palpable.
- III.2. Las infecciones del tracto respiratorio superior y la ingesta de fármacos son los agentes etiológicos más frecuentes.

IV. La vasculitis cutánea puede ser la expresión inicial de una infección bacteriana grave.

IV.1. El diagnóstico temprano de la infección en un paciente con vasculitis cutánea es crucial en cuanto al pronóstico.

IV.2. Ante la presencia de signos de alarma es necesario tener en mente la posibilidad de la existencia de una infección mayor subyacente.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sucquet JP. D'une circulation derivative dans les membres et dans la tete chez l'homme. Paris, 1862
2. Hoyer H. Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefässäste venösen Charakters. Arch. mikrosk. Anat. EntwMech. 1877; 13: 603-644
3. Yen A, Braverman IM. Ultrastructure of the human dermal microcirculation: the horizontal plexus of the papillary dermis. J Invest Dermatol. 1976; 66: 131-142
4. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. J Invest Dermatol Symp Proc. 2000; 5: 3-9
5. Braverman IM, Sibley J. Ultrastructural and 3-dimensional analysis of the contractile cells of the cutaneous microvasculature. J Invest Dermatol. 1990; 95: 90-96
6. Johnson OPC, Wayland H. Regulation of blood flow in single capillaries. Am J Physiol. 1967; 212: 1405-1415
7. Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. II. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded concentrations. J Cell Biol. 1985; 100: 1387-1395
8. Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation II. The capillary loops of the dermal papillae. J Invest Dermatol. 1977; 68: 44-52
9. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. III. The vessels in the mid- and lower dermis and subcutaneous fat. J Invest Dermatol. 1981; 77: 297-304
10. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. IV. Valve-containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. J Invest Dermatol. 1983; 81: 438-442
11. Braverman M, Braverman IM. Three dimensional reconstruction of serial sections using a microcomputer graphics system. J Invest Dermatol. 1986; 86: 290-294
12. Blanco Alonso R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez Valverde V. Protocolo diagnóstico del paciente con púrpura no trombopénica. Medicine. 2001; 8: 1695-1698
13. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous Vasculitis in Children and Adults. Associated Diseases and Etiologic Factors in 303 Patients. Medicine (Baltimore). 1998; 77: 403-418
14. Callen JP. Cutaneous vasculitis and other neutrophilic dermatoses. Curr Opin Rheumatol. 1993; 5: 33-40
15. Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. Dermatol Clin. 2001; 19: 603-615
16. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM. The many faces of cutaneous vasculitis. Clin Dermatol. 1999; 17:515-531
17. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med. 1997; 337: 1512-1523
18. Jennette JC, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A review. Arch Dermatol. 1994; 130:899-906
19. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small vessel vasculitis. J Am Acad Dermatol. 1998; 39:667-687
20. Stegeman CA, Kallenberg CG. Clinical aspects of primary vasculitis. Springer Semin Immunopathol. 2001; 23: 231-251
21. Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, Pusey CD, Hunder GG, Hellmann DB. Vasculitis. A collection of pearls and myths. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27: 677-728
22. Stone JH, Nousari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. Curr Opin Rheumatol. 2001; 13: 23-34
23. Gibson LE. Cutaneous vasculitis: Approach to diagnosis and systemic associations. Mayo Clin Proc. 1990; 65: 221-229
24. Lie JT and the Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on classification of vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1074-1087
25. Gibson LE, Su WPD. Cutaneous vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 1990; 16: 309-324
26. Mandell BF, Hoffman GS. Differentiating the vasculitides. Rheum Dis Clin North Am. 1994; 20: 409-442
27. Swerlick RA, Lawley TJ. Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. Medical Clinics of North America. 1989; 73: 1221-1235
28. Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. Arch Dermatol. 1982; 118: 296-301
29. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. Arch Dermatol. 1984; 120: 484-489
30. Sanchez NP, Hale HM, Su WPD. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. Arch Dermatol. 1985; 121: 220-224
31. Jessop SJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. Br J Rheumatol. 1995; 34: 942-945
32. Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. J Cutan Pathol. 1987; 14: 279-284

33. Cream JJ. Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis. *Q J Med.* 1976; 178: 255-276
34. Blanco Alonso R, Martínez-Taboada VM, Armona J, Fernández-Sueiro JL, Sánchez-Andrade A, Rodríguez-Valverde V. Disease associations and etiologic factors in 334 patients with cutaneous vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1995; (suppl) 38: 1426 (S 391)
35. San José A, Bosch JA, Knobel H, Valdés M, Oristrell J, Biosca M, Vilardell M. Vasculitis por hipersensibilidad. Estudio de 106 casos. *Rev Clin Esp.* 1986; 178: 368-372
36. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 660-676
37. Zeek PM, Smith CC, Wector JC. Studies on periarteritis nodosa. III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. *Am J Pathol.* 1948; 24: 889-917
38. Fauci AS. Síndrome de las vasculitis. En: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 15ª ed. Barcelona: Mc Graw Hill; 2002. P. 2288-2302
39. Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. Síndromes de las vasculitis. En: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 16ª ed. Barcelona: Mc Graw Hill Edit; 2005. p. 2203-2215
40. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot Jr. RW, Masi AT, McShane DJ, Michel BA, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1065-1067
41. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Hunder GG, Leavitt RY, Lightfoot Jr. RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1108-1113
42. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114-1121
43. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-192
44. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders. *J Rheumatol.* 1992; 19: 721-728
45. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K and Watts RA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1-11
46. Zax RH, Hodge SJ, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 69-72
47. Callen JP, Spencer LV, Barruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 515-522
48. Turner AN, Whittaker S, Banks I, Jones RR, Pussey CD. Plasma Exchange in refractory cutaneous vasculitis. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 411-415
49. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 2007; 369: 976-978
50. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis. In: Cassidy JT and Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Third Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1995: 365-422
51. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 598-602
52. Farley TA, Gillespi S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler JL, Hurwitz E. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dis Child.* 1989; 143: 798-803
53. García-Porrúa C, Calvo MC, Llorca J, Couelo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein Purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32:149-156
54. Garcia-Porrúa C, González-Gay MA. Comparative clinical and epidemiologic study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 28: 404-412
55. Garcia-Porrúa C, González-Gay MA, Lopez-Lazaro L. Drug-associated cutaneous vasculitis in adulthood. Clinical and epidemiological associations in a defined population of

- Northwestern Spain. *J Rheumatol.* 1999; 26:1942-1944
56. Gonzalez-Gay MA, Calviño MC, Vazquez-Lopez ME, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Dierssen T, Llorca J. Implications of upper respiratory tract infections and drugs in the clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 781-784
 57. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Vasculitis Ball GV and Bridges SL Jr. Editors. Oxford University Press. New York 2006. 2nd Edition, 2006: 511-528*
 58. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K and Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 366-370
 59. Kurzrock R, Cohen P, Markowitz. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 334-340
 60. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Merino J, Arias M, García-Fuentes M. Increased IgA-producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 854-860
 61. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Fariñas MC, Vallo A, Rodríguez-Soriano J. Autologous mixed lymphocyte reaction and T-cell suppressor activity in patients with Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy. *Nephron.* 1990; 54: 224-228
 62. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78:395-409
 63. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:35-40
 64. Jennette JC, Wieslander J, Tuttle R, Falk RJ. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18: 466-471
 65. Hené RJ, Velthuis P, van de Wiel A, Klepper D, Mees EJD, Kater L. The relevance of IgA Deposits in Vessel walls of clinically Normal Skin. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 745-749
 66. O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1522-1530
 67. Katos, Shibuya H, Naganuma H, Nakahawa H. Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 482-484
 68. Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein síndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1992; 22: 12-17
 69. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Radiol.* 1994; 49: 320-323
 70. Santiago J, Blanco R, González-Gay MA, Mateos A, Rosés L, Sánchez-Andrade A, González-Vela C. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic ascites and intestinal serositis. *Gastrointestinal Endosc.* 1996; 44: 624-625
 71. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78: 292-308
 72. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2637-2644
 73. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chandler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet.* 1992; 339: 280-282
 74. Chaussain M, De Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusion capacity in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 1992; 121: 12-16
 75. Chamberlain RS, Greenberg LW. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literatura. *Pediatr Emerg Care.* 1992; 8: 213-215
 76. Singer JI, Kisson N, Gloor J. Acute testicular pain: Henoch-Schönlein purpura versus testicular torsión. *Pediatr Emerg Care.* 1992; 8: 51-53
 77. White RHR. Henoch-Schönlein purpura. In *Systemic Vasculitides.* Edited by Churg A, Churg J. New York: Igaku-Shoin; 1992: 203-217
 78. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and in childhood: two different expressions of the same síndrome. *Athritis Rheum.* 1997; 40: 859-864
 79. O'Donogue DJ, Nusbaum P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Lesavre PH. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 534-538
 80. Guillevein L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7: 20-24
 81. Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 17-22

82. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, González-Gay M A. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80: 279-290
83. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheumatism*. 2005; 35:143-53
84. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children. *Am J Dis Child*. 1960; 99: 147-168
85. Niaudet P, Murcia I, Beaufile H, Broyer M, Habib R. Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1993; 2: 121-140
86. Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O, Ogawa O, Honda M, Ohara T, Hajikano H. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc*. 1989; 21: 2130-2133
87. Roseblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics*. 1987; 79: 1018-1021
88. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackerford GD. Henoch-Schönlein síndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol*. 1981; 136: 1081-1085
89. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Henoch-Schönlein Purpura síndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol*. 1988; 20: 409-412
90. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 140-144
91. Saulsbury F. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol*. 1993; 7: 69-71
92. Hurley RM, Drummond KN. Anaphylactoid purpura nephritis: clinicopathological correlations. *J Pediatr*. 1972; 91: 904-911
93. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977; 2:7
94. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 6-10
95. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. High-Dose Immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 476-484
96. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephron*. 1995; 69: 327-334
97. Blanco R, González-Gay MA, Ibáñez D, Sánchez-Andrade A, González-Vela C. Paradoxical and persistent renal impairment in Henoch-Schönlein Purpura after high-dose immunoglobulin therapy. *Nephron*. 1997; 76: 247-248
98. McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: posible immunocomplex síndrome. *Mayo Clin Proc*. 1973; 48: 340-348
99. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982; 57: 231-238
100. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: A histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 441-448
101. Asherson RA, D'Cruz D, Stephens CJM, McKee PH, Hughes GRV. Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinic: patterns, presentations, and treatment. *Sem Arthritis Rheum*. 1991; 20: 285-296
102. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol*. 1988; 27: 468-472
103. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathological spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 7: 599-605
104. Gibson LE, Su WPD. Urticarial vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16: 315-316
105. Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 62-67
106. Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgärtel MW. Hypocomplementemic urticarial vasculitis

- syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2009; 106: 756-763
107. Jones JM, Reich KA, Raval DG. Angioedema in a 47-year-old woman with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2012; 112: 90-92
 108. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12:24-31
 109. Chen K, Pittelkow MR, Su WP, Gleich J, Newman W, Leiferman KM. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1994; 130:1159-1166
 110. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 88-89
 111. Wisnieski JJ, Emancipator SN, Korman NJ, Lass JH, Zaim TM, Mc Fadden ER. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1105-1111
 112. D'Cruz DP, Wisnieski JJ, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GRV. Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus and Urticarial vasculitis. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1669-1673
 113. Wisnieski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 1989; 9: 1119-1127
 114. Davis MD, Brewer JC. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome [review]. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24: 183-213
 115. Marthur R, Tohill PJ, Johnston ID. Acquired C1 inhibitor deficiency with lymphoma causing recurrent angioedema. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 646-648
 116. Babajanians A, Chung-Park M, Wisnieski JJ. Recurrent pericarditis and cardiac tamponade in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Rheumatol.* 1991; 18: 752
 117. Brewer JD, Davis MDP. Urticarial vasculitis. UpToDate Web site. Accessed March 4, 2013
 118. Siegert CE, Daha MR, Westedt ML, van der Voort E, Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991; 18:230-238
 119. Mannik M, Wener MH. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1504-1511
 120. Parker SC, Greaves MW, Breathnach AS. Platelet activation and aggregation in urticarial vasculitis. *Br J Dermatol.* 1991; 125:97
 121. Mantini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisnieski JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr.* 1994; 124: 742-744
 122. Chang S, Carr W. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 97-100
 123. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:789-794
 124. Lee JS, Loh TH, Seow SC, 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
 125. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:557-570
 126. 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; 34:166-170
 127. Winkelmann RK, Wilson-Jones E, Smith NP, English JS, Greaves MW. Neutrophilic Urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1988; 68: 129-133
 128. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S283-5
 129. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol.* 2000; 143:1324
 130. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol.* 1992; 19: 889-895
 131. Pasero G, Olivieri I, Gemignani G, Vitali C. Urticaria/Arthritis syndrome: report of four B51 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 508-511
 132. Lewis JE. Urticarial vasculitis occurring in association with visceral malignancy. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1990; 70: 345-347

133. Higuete AS. Urticarial vasculitis and IgA mieloma. *Br J Dermatol.* 1980; 102: 355-357
134. Borradori L, Rybojad M, Puissant A, Dallot A, Verola O, Morel P. Urticarial vasculitis associated with a monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol.* 1990; 31: 605-612
135. Wintrobe M, Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple mieloma: With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933; 52: 156-165
136. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947; 214: 410-415
137. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia- A study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med.* 1966; 40: 828-836
138. Agnello V, Chung R, Kaplan L. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1490-1495
139. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, Vendramin G, Comotti B, Tanzi E, Scudeller G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 573-577
140. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Piottelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, et al. Cryoglobulinemias: A multicentre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *Q J M.* 1995; 88: 115-126
141. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemic vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 10-18
142. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980; 69: 287-308
143. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2101-8
144. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 4-13
145. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, Matsumoto K, Kataoka Y, Arima Y, Inoue T, Sorano S. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep.* 2012; 6: 3-8
146. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379: 348-360
147. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 615-620
148. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus.* 2000; 9: 83-91
149. Weinberg A, Berliner S, Pinkhas J. Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1981; 10: 224-229
150. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, Confalonieri R, Tarantino A, Pasquali S, Amoroso A, Savoldi S, Colombo V, Manno C, Ponzetto A, Moriconi L, Pani A, Rustichelli R, Di Belgiojoso GB, Comotti C, Quarenghi MI. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2006; 49: 69-82
151. Frankel AH, Singer DRJ, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II Essential Mixed Cryoglobulinemia: presentation, treatment, and outcome in 13 patients. *Q J Med.* 1992; 82: 101-124
152. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kid Dis.* 1995; 25: 361-369
153. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med.* 1981; 197: 1-30
154. Santoro L, Manganelli F, Briani C, Giannini F, Benedetti L, Vitelli E, Mazzeo A, Beghi E; HCV Peripheral Nerve Study Group. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 626-629
155. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Margarito FP, Pavesi G, Terzano MG. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 116-120
156. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol.* 1988; 10: 1-19
157. Bertorelli G, Pesci A, Manganelli P, Schettino G, Olivieri D. Subclinical pulmonary involvement in Essential Mixed Cryoglobulinemia assessed by

- bronchoalveolar lavage. *Chest*. 1991; 100: 1478-1479
158. Daoud MS, el-Azhary RA, Gibson LE, Lutz ME, Daoud S. Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, and cutaneous necrotizing vasculitis: clinical, pathologic, and immunopathologic study of twelve patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 219-23
159. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 1989; 35: 1004-1014
160. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma Exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 367-386
161. Guillevin L, Pagnoux C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial*. 2003; 7: 155-160
162. Misiani R, Bellavita P, Baio P, Caldara R, Ferruzzi S, Rossi P, Tengattini F. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1558-1560
163. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, Tsykounov I, Naschitz JE, Yeshurun D. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2172-2178
164. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, Carniello G, Virgolini L, Tirelli U, Pozzato G. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol*. 2005; 42: 632-638
165. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 911-915
166. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 310-317
167. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med* 1987; 83:726-730
168. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi MDammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003; 101: 3818-3826
169. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003; 101: 3827-3834
170. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, Fabris M, Ferraccioli G, De Vita S. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 842-846
171. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, Schoindre Y, Coppéré B, Blanc F, Musset L, Piette JC, Rosenzweig M, Cacoub P. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010; 116: 326-334
172. Sawabe T, Uenotsuchi T, Imafuku S, Kohno H, Arima J, Horiuchi T. Remission of hepatitis B virus-related vasculitis with lamivudine. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 672-673
173. Kawakami T, Ooka S, Mizoguchi M, Soma Y, Yamazaki M. Remission of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis with entecavir. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 911-912
174. Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M, Tamori A, Kawada N. Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 912-913
175. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med*. 1974; 57: 755-788
176. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, Fosella PV, Pasero G, Bombardieri S. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1606-1610
177. Daoud MS, Gibson LE, De Remeé RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WPD. Cutaneous Wegener granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 605-612
178. Francès C, Huong LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wegcsler B, Blétry O, Godeau P. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol*. 1994; 130: 861-867

179. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stetn JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 161-172
180. Scott D, Bacon P, Elliot P, Tribe C, Wallington T. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med.* 1982; 51: 292-311
181. Siberry GK, Cohen BA, Johnson B. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Reports of two cases in children and review of the literatura. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 884-889
182. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood. Microscopic Polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985; 56: 467-483
183. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lightfoot RW Jr, Mc Shane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace LS, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss síndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094-1100
184. Blanco R, Martínez-Taboada V, González-Gay MA, Armona J, Fernández-Sueiro JL, González-Vela C, Rodríguez-Valverde V. Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1016-1020
185. Bacon PA, Carruthers DM. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995; 21: 1077-1096
186. Lakhanpal S, Conn DL, Lie JT. Clinical and prognostic significance of vasculitis as an early manifestation of connective tissue disease síndromes. *Ann Internal Med.* 1984; 101: 743-748
187. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Isolated nail fold vasculitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 927-929
188. Craig SD, Jorizzo JL, White WL, Sutej PG, Wieselthier JS. Cutaneous signs of rheumatic disease: acral purpuric papules in a patient with clinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 957-959
189. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C, Menkès CJ. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and Prognostic Study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 1618-1629
190. Scott DGI, Bacon PA. Intravenous Cyclophosphamide plus methyl-prednisolone in treatment of Systemic Rheumatoid Vasculitis. *Am J Med.* 1984; 76: 377-384
191. Heukens AHM, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisolone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 2249-2254
192. Callen JP, Kingman J. Cutaneous Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. A poor Prognostic Indicator. *Cutis.* 1983; 32: 433-436
193. Martínez-Taboada VM, Blanco-Alonso R, Armona J, Fernández-Sueiro JL, González-Vela C, Rodríguez-Valverde V. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 1996; 5: 74-76
194. Alegre VA, Winkelman RK. Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anti-coagulant. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 117-124
195. Rocca P, Siegel L, Cupps T. The concomitant expression of vasculitis and coagulopathy: synergy for marked tissue ischaemia. *J Rheumatol.* 1994; 21: 273-281
196. Norden DK, Ostrov BE, Shafritz AB, Feldt JMV. Vasculitis associated with antiphospholipid síndrome. *Sem Arthritis Rheum.* 1995; 24: 273-281
197. Alarcón-Segovia DJ, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol.* 1989; 16: 762-767
198. Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's Syndrome. Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol.* 1987; 88: 26-31
199. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two types of inflammatory vascular disease in Sjögren's síndrome. Differential association with Seroreactivity to Rheumatoid Factor and Antibodies to Ro (SS-A) and with Hypocomplementemia. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 1251-1258
200. Oddis CV, Eisenbeis CH, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA. Vasculitis in Systemic Sclerosis. Association with Sjögren's Syndrome and the CREST síndrome variant. *J Rheumatol.* 1987; 14: 942-948
201. Herrick AL, Oogarah PK, Freemont AJ, Marcuson R, Haeney M, Jayson MIV. Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischemia requiring amputation. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53: 323-326
202. Crowe W, Bowe K, Levison J. Clinical and pathogenic implications of histopathology in

- childhood polydermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 126-139
203. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous vessels of all sizes (editorial). *J Rheumatol.* 1992; 19: 341-343
204. Aranctingi S, Cadranel J, Milleron B, Saiag P, Malepart MJ, Dubertret L. Sarcoidosis associated with leukocytoclastic vasculitis. A case report and review of the literature. *Dermatology.* 1993; 187: 50-53
205. Wong SS, Marks R. Cutaneous vasculitis in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stock).* 1994; 74: 57-60
206. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 371-383
207. Somer T, Finegold SM. Vasculitides Associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1010-1036
208. Golden MP, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA. Cytomegalovirus Vasculitis. Case reports and review of the literatura. *Medicine.* 1994; 73: 246-255
209. Gherardi R, Belec L, Mhiri C, Gray F, Lescs MC, Sobel A, Guillevin L, Wechsler J. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1164-1174
210. Mastrodonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Cutaneous vasculitis as the sole manifestation of disseminated gonococcal infection: case report. *Genitourin Med.* 1994; 18: 829-830
211. Wynn RF, Laing RB, Leen CL, Statham P, Emmanuel FX. A case of chronic meningococcal meningitis (letter). *Clin Infect Dis.* 1994; 18: 829-830
212. Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Ureña S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcón-Segovia D. Vasculitis as a paraneoplastic síndrome. Report of 11 cases and Review of the literatura. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1458-1462
213. Fernández-Miranda C, García-Marcilla A, Martín M, Gil R, Vanaclocha F, Torres N, del Palacio A. Vasculitis associated with a myelodysplastic síndrome: a report of 5 cases. *Med Clin.* 1994; 103: 539-542
214. Greer JM, Longley S, Edwards NL, Eifenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67: 220-230
215. Bourantas K, Malamou-Mitsi VD, Christou L, Filippidou S, Drosos AA. Cutaneous vasculitis as the initial manifestation in acute Myelomonocytic Leukemia. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 942-944
216. Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:30-33
217. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:39-46
218. Longley S, Caldwell JR, Panush RS. Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angiitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Med.* 1986; 80: 1027-1030
219. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol.* 1986; 122:765-767
220. Yadav BS; Sharma SC; Kapoor RK. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis in chronic lymphoid leukemia. *J Can Res Ther.* 2006; 2: 206-208
221. Gibson LE, Su D. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 21 : 1 097-1113
222. Cairns SA, Mallock HP, Lawler W, Williams G. Squamous cell carcinoma of the bronchus presenting with Henoch-Shönlein purpura. *Br Med J.* 1978;2:474-475
223. Conte G, Conte FJ, Ojeda JM, Araos D, Poniachik J, Murray G, Flores C. Severe Henoch-Schönlein purpura in multiple myeloma. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2000; 128: 1255-1260
224. Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karagol H, Caloglu M, Yalcin O, Turgut B, Saynak M, Uzal C. Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: a case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer.* 2007; 56:455-458
225. Garcias VA, Herr HW. Henoch-Schoenlein purpura associated with cancer of the prostate. *Urology.* 1982; 19:155-158
226. Kathula SK, Thomas DE, Austadt MP, Khan AU. Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis and iron deficiency anemia as the presenting features of squamous cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: e 83-85
227. Maurice TR. Carcinoma of the bronchus presenting with Henoch-Shönlein purpura. *Br Med J.* 1978; 2:831
228. Mebazaa A, Chouk S, Azzouz H, El Euch D, Ronhon RC, Trojjet S, Mokni M, Zitouna M, Ben Osman A. Leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat .* 2010; 19: 21-23
229. Sanchez-Angulo JI, Benitez-Roldan A, Silgado-Rodriguez G, Ruiz-Campos J. Leukocytoclastic vasculitis as the form of presentation of hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol Spain.* 1996; 19:255-258

230. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP and Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008;35:294-304
231. Stashower ME, Rennie TA, Turiansky GW, Gilliland WR. Ovarian cancer presenting as leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:287-289
232. Zehnder P, Jenni W, Aeschlimann AG. Systemic vasculitis and solid tumors (epitheliomas). *Rev Rheum Engl Ed.* 1998; 65: 442
233. Castro M, Conn DL, Su WPD, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol.* 1991; 18: 721-727
234. Oi M, Sath T, Yokozeki H, Nishioka K. Infectious urticaria with purpura: a mild subtype of urticarial vasculitis? *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 167-170
235. Weldon D. When your patients are itching to see you: not all hives are urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26:1-7
236. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 23:201-216
237. 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: 186-191
238. García-Porrúa C, Llorca J, González-Louzao C, González-Gay MA. Hypersensitivity vasculitis in adults: A benign disease usually limited to skin. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 85-88
239. Benoit FL. Chronic meningococemia. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1963, 35:103-112
240. Carvalho M, Dominoni RL, Senchechen D, Fernandes AF, Burigo IP, Doubrawa E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis accompanied by pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 745-748
241. Cascina A, Marone Bianco A, Mangiarotti P, Montecucco CM, Meloni F. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: report of a case. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 845-847
242. Conti T, Barnet B. The diagnostic challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Board Fam Pract.* 2001; 14: 451-456
243. Dizbay M, Hizel K, Kilic S, Multluay R, Ozkan Y, Karakan T. *Brucella* peritonitis and leukocytoclastic vasculitis due to *Brucella melitensis*. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11: 443-444
244. Kernéis S, Mahé E, Heym B, Sivadon-Tardy V, Bourgeois F, Hanslik T. Chronic meningococemia in a 16-year-old boy: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 7103
245. López García F, Enríquez R, Amorós F, Teruel A. Acute renal failure and leukocytoclastic vasculitis as the presenting form of infectious endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. *Nefrologia.* 2002; 22: 206-207
246. Lum PN, Woo PC, Wong SS, Yuen K. Leukocytoclastic vasculitis complicating *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37: 275-277
247. Lyon CC, Harrison PV. Cutaneous vasculitis and collapse. *Postgrad Med J.* 1998; 74: 695-696
248. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hiramata Y, Soejima Y, Mizuta Y, Kohno S. Leukocytoclastic vasculitis after pneumococcal pneumonia in an elderly adult. *Intern Med.* 2007; 46: 487-490
249. Perez C, Mendoza H, Hernandez R, Valcayo A, Guarch R. Leukocytoclastic vasculitis and polyarthritis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 154-155
250. Pişkin N, Akduman D, Aydemir H, Celebi G, Oztoprak N, Aktaş E. Infective endocarditis due to high level aminoglycoside resistant *Enterococcus faecalis* and methicillin resistant coagulase-negative staphylococci presenting with rheumatic manifestations. *Mikrobiyol Bul.* 2008; 42: 509-514
251. Pöss J, Schäfers HJ, Herrmann M, von Müller L, Böhm M, Kilter H. Leukocytoclastic vasculitis and myocardial infarction as presenting manifestations of infective endocarditis: a case report. *Clin Res Cardiol.* 2010; 99: 59-61
252. Shariff N, Roberts J, Ahmed S. Cutaneous vasculitis rash due to bacterial endocarditis. *Heart.* 2009; 95:106
253. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:56-61
254. Scott DGI, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:897-900;
255. Cohen Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 19: 913-940
256. Lie JT. Nomenclature and Classification of Vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:181-186
257. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of

- Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874
258. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res.* 2000;13:417-423
259. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol.* 1993; 11: 175-187
260. Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibañez D, Alba C, Pérez de Llano LA. Henoch-Shönlein purpura as a clinical presentation of small cell lung cancer. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15:545-547
261. Carlesimo M, Narcisi A, Orsini D, Di Russo PP, Cortesi G, La Verde G, Giubettini M, Pulcini F, Camplone G. Angiomatoid lesions (leukocytoclastic vasculitis) as paraneoplastic manifestations of multiple myeloma IgA λ . *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 260-261
262. Fallah A. Diffuse cutaneous vasculitis disclosing acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics.* 1985; 40: 229-233
263. Garcia-Porrua C, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1133-1135
264. Jain P, Kumar P, Parikh PM. Multiple myeloma with paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis. *Indian J Cancer.* 2009; 46:173-174
265. Jayachandran NV, Thomas J, Chandrasekhara PKS, Kanchinadham S, Kadel JK, Narsimulu G. Cutaneous vasculitis as a presenting manifestation of acute myeloid leukemia. *Int J Rheum Dis.* 2009; 12: 70-73
266. Kessler ME. Cutaneous vasculitis: A presenting feature of Hodgkin's disease. *J R Soc Med.* 1986; 79:485-486
267. Leibovici MF, Wysenbeck AJ. Leukocytoclastic Vasculitis in malignant lymphoma. Case report and review of the literature. *Isr J Med Sci.* 1987; 23: 829-832
268. Lulla P, Bandeali S, Baker K. Fatal paraneoplastic systemic leukocytoclastic vasculitis as a presenting feature of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: S14-16
269. Martín JM, Cervantes F, Ribera JM, Martín-Ortega E, Rozman C. Poliartritis, vasculitis cutánea y tromboflebitis migratoria de posible origen immune asociadas a la leukemia mielomonocítica crónica. *Sangre.* 1987; 32: 502-505
270. McMillen JJ, Krueger SK, Dyer GA. Leukocytoclastic vasculitis in association with immunoglobulin A myeloma. *Ann Intern Med.* 1986;105:709-710
271. Nozawa K, Kaneko H, Itch T, Katsura Y, Noguchi M, Suzuki F, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Synchronous malignant B- cell lymphoma and gastric tubular adenocarcinoma associated with paraneoplastic cutaneous vasculitis: hypereosinophilia syndrome with mixed cryoglobulinemia is an important sign of paraneoplastic syndrome. *Rare Tumors.* 2009; 1: e42
272. Peterlin P, Ponge T, Blin N, Moreau P, Hamidon M, Agard C. Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis disclosing multiple myeloma: a case report. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: 373-374
273. Simon Z, Tarr T, Tóth L, Szucs G, Illés A. Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma. *Rheumatol Int.* 2008; 28: 719-723
274. Sthal RL, Silber R: Vasculitis leg ulcers in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med.* 1985; 78: 869-872
275. Hayem G, Gómez MJ, Grossin M, Meyer O, Kahn MF. Systemic vasculitis and epithelioma. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64: 816-824
276. Córdova Pluma VH, Vega López CA, Masse Ebrard S, Martínez Muñoz JA, Guadalupe Marcela Clavellina Miller GM, Almeida Navarro S. VLC y procesos linfoproliferativos: Micosis Fungoide. *Med Int Mex.* 2012; 28:293-297
277. Ruiz Laiglesia F, Ayensa D, Abud Aparicio J, De la Puerta E: VLC como primera manifestación de un sarcoma inmunoblástico. *Med Clin (Barc).* 1987; 89:529
278. Andrasch RH, Bardana EJ, Porter JM, Pirofsky B. Digital ischemia and gangrena preceding renal neoplasm. *Arch Intern Med.* 1976;136:486-488
279. Bonnefoy M, Claudy AL. Prospective study of factors associated with leukocytoclastic vasculitis. *Ann Dermatol Venereol.* 1988;115:27-32
280. Callen JP. Cutaneous vasculitis in a patient with an adenocarcinoma of the colon. *J Rheumatol.* 1987;14:386-389
281. Carsuzaa F, Houdelette P, Arnoux D. Vascularite urticarienne révélant un adénocarcinome renal. Syndrome paraneoplasique? *Rech Dermatol.* 1988;1:167-171
282. Castanet J. Vascularites cutanées leucocytoclastiques paraneoplásiques. *Rech Dermatol.* 1988;1:167-171
283. Curgunlu A, Karter Y, Uyanik Ö, Tunçkale A, Curgunlu S. Leucocytoclastic vasculitis and renal cell carcinoma. *Internal Med.* 2004; 43:256-257

284. de Escalante Yanguela B, Lacasa Marzo J, Sampedro Feliu JA, Hermosilla Cabrerizo T. Leukocytoclastic vasculitis and neoplasm of the pancreas. *An Med Interna*. 1993;10:50
285. Fain O, Guillevin L, Kaplan G, Sicard D, Lemaire V, Godeau P, Kahn MF. Vasculitis and neoplasms. 14 cases. *Ann Med Interne*. 1991; 142 : 486-504
286. Friedman SA, Bienenstock H, Richter IH. Malignancy and arteriopathy. *Angiology*. 1969;20:136-143
287. Handel DW, Roenigk HH Jr, Shainoff J, Deodhar S. Necrotizing vasculitis. Etiologic aspects of immunology and coagulopathy. *Arch Dermatol*. 1975;111:847-852
288. Hernandez-Nunez A, Córdoba S, Arias D, Romero A, García-Donoso C, Miñano R, Martínez D, Borbujo J. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal carcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97:271-274
289. Hoag GN. Renal cell carcinoma and vasculitis: report of two cases. *J Surg Oncol*. 1987; 35:35-38
290. Kulp-Shorten CI, Rhodes RH, Peterson H, Callen JP. Cutaneous vasculitis associated with pheochromocytoma. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:1853-1856
291. Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Vitetta A, Ortonne JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal cancer: two cases. *Am J Med*. 1993; 94:104-108
292. Mautner G, Roth JS, Grossman ME. Leukocytoclastic vasculitis in association with cryoglobulinemia and renal cell carcinoma. *Nephron*. 1993; 63:356-357
293. Miyachi H, Akizuki M, Yamagata H, Mimori T, Yoshida S, Homma M. Hypertrophic osteoarthropathy, cutaneous vasculitis and mixed-type in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Arthritis Rheum*. 1987; 30:825-829
294. Ong ELC, Evans S, Hanley SP. Pulmonary vasculitis associated with cholangiocarcinoma of the liver. *Postgrad Med J*. 1989; 65:791-793
295. Perrone A, Guida G, Leuci D, Schiraldi O. Cutaneous vasculitis, mixed cryoglobulinemia in a patient with non-secreting monolateral pheochromocytoma. A likely paraneoplastic syndrome. *Recent Prog Med*. 1995; 86:499-502
296. Rozembaum M, Naschitz JE, Rosner I, Misselevich I, Boss J. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis: remission of protracted leukocytoclastic vasculitis after resection of a pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Rheumatol*. 1996; 2:99-102
297. Taylor LM, Hauty MG, Adwards JM, Porter JM. Digital ischemia as a manifestation of malignancy. *Ann Surg*. 1987;206:62-68
298. Plouvier B, Meurette J, De Coninck P, Bouton Y, Thouvenin T, Lebleu N. Vasculites dysimmunitaires au cours de l'évolution d'adenocarcinomes. Deux observations. *Presse Med*. 1981; 20 : 564
299. Torreló A, Boixeda JP, Suarez J, Medina S, Santamaria M, Ledo A. Vasculitis leucocitoclastica asociada a tumors. *Rev Clin Esp*. 1992; 190: 22-23
300. Angelier AS, Petit L, Wynckel A, Vuiblet V, Birembant P, Toubas O, Lebarq F, Deslee G. Schenlein-Henoch purpura as a presentation of squamous cell bronchial carcinoma. *Rev Mal Respir*. 2011; 28: 372-376
301. Birchmore D, Sweeney C, Choudhury D, Konwinski MF, Carnevale K, D'Agati V. Ig A multiple myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura polyarteritis nodosa overlap syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 698-703
302. Blanco R, González-Gay MA, Ibáñez D, López-Viana A, Ferrán C, Regueira A, González-Vela C. Henoch-Schönlein Purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. *Clin Rheumatol*. 1997; 16: 626-628
303. Blanco P, Denisi R, Rispal P, Deminière C, Pellegrin JL, Leng B, Aparicio M. Henoch-Schönlein purpura associated with segmental and focal proliferative glomerulonephritis in a patient with Hodgkin's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 179-180
304. Chong SW, Buckley M. Henoch-Shönlein purpura associated with adenocarcinoma of the stomach. *Ir Med J*. 1997; 90:194-195
305. Couzi L, Cluzeau J, Skopinski S, Constans J, Conri C. Henoch-Shönlein purpura and prostatic carcinoma. *Rev Med Interne*. 2002; 23:717-719
306. D'Á C, Savage CO, Jones EL, Cockwell P. Henoch-Schönlein nephritis and non-Hogkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1080-1081
307. Fox MC, Carter S, Khouri IF, Giralt SA, Prieto VG, Nash JW, Hymes SR. Adult Henoch-Schönlein purpura in a patient with myelodysplastic syndrome and a history of follicular lymphoma. *Cutis*. 2008; 81: 131-137
308. Friqui M, Kechaou M, Ben Hmida M, Kamoun K, Khanfir A, Frikha M, Hachicha J, Bahloul Z. Adult Schönlein-Henoch purpura associated with epidermoid carcinoma of the lung. *Nephrol Ther*. 2009; 5 : 201-204
309. Gutierrez-Macias A, Alonso Alonso J, Sanz C, Aguirre Errasti C. Henoch-Shönlein purpura and

- epidermoid carcinoma of the lung. *Rev Clin Esp*. 1992; 191:282-283
310. Hon JY, Liu HC, Liang DC, Choi YS, Lin CY, Yeh TC. Henoch-Schönlein purpura and elevated hepatitis C virus antibody in a girl with nasopharyngeal diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Neonatol*. 2011; 52: 349-352
 311. Hong YH. Renal cell carcinoma presenting as Henoch-Schönlein purpura with leukocytoclastic vasculitis, hematuria, proteinuria and abdominal pain. *Rheumatol Int*. 2010; 30: 1373-1376
 312. Hughes RA, Bottomley DM, Keat ACS, Drury A. Henoch-Schönlein purpura occurring in association with carcinoma of the breast. *Eur J Med*. 1993; 2:310-312
 313. Maestri A, Malacarne P, Santini A. Henoch-Schönlein syndrome associated with breast cancer. A case report. *Angiology*. 1995; 46:625-627
 314. Pankhurst T, Savage COS, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:1532-1535
 315. Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau AM. Adult Schönlein-Henoch purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 29:360-367
 316. Pfitzenmeyer P, Besancenot JF, Brichon P, Gonzalez G, André F. Association carcinome bronchique et purpura rhumatoide. *Ann Med Interne (Paris)*. 1989; 140:423-424
 317. Tabata R, Tabata C, Namiuchi S, Terada M, Yasumizu R, Okamoto T, Nagai T. Adult T-cell lymphoma mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Med Rheumatol*. 2007; 17: 57-62
 318. Weiler-Bisig D, Ettl G, Brink T, Arnold W, Glatz-Krieger K, Fischer A. Henoch-Schönlein purpura associated with esophagus carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Clin Nephrol*. 2005;63:302-304
 319. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, Furness PN, Brunskill NJ, Feehally J. Ig A myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: E19
 320. Zurada JM, Kimberley M, Ward M, Grossman E. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 Suppl: S65-70
 321. Ponge T, Boutoille D, Moreau A, Germand P, Dabouis G, Baranger T, Barrier J. Systemic vasculitis in a patient with small-cell neuroendocrine bronchial cancer. *Eur Respir*. 1998; 12: 1228-1229
 322. González-Gay MA, García-Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG. Cutaneous vasculitis and cancer: A clinical approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18: 305-307
 323. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2008, 153: 151-161
 324. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel A. *Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. Chapter 164, Cutaneous necrotizing vasculitis; p.599-606
 325. Handfield-Jones SE, Greaves MW. Urticarial vasculitis-response to gold therapy. *J R Soc Med*. 1991; 84: 169
 326. Calvo-Romero JM. Diffuse large B cell lymphoma in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Postgrad Med*. 2003; 49: 252-253
 327. Highet A. Urticarial vasculitis and IgA myeloma. *Br J Dermatol*. 1980; 102: 355-357
 328. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Vela MC, Alvarez L, Mata C, González-Lamuño D, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population. Incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 2013. 92; 331-343
 329. Sprossmann A, Muller RP. Urticarial vasculitis syndrome in metastatic malignant testicular teratoma. *Hautarzt* 1994; 45:871-874
 330. Strickland D, Ware R. Urticarial vasculitis: an autoimmune disorder following therapy for Hodgkin's disease. *Med Paediat Oncol*. 1995; 25: 208-212
 331. Wilson D, McCluggage WG, Wright GD. Urticarial vasculitis: a paraneoplastic presentation of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:476-477
 332. Di Stefano F, Siriruttanapruk S, Di Gioacchino M. Exercise-induced urticarial vasculitis as a paraneoplastic manifestation of cystic teratoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 1418-1419
 333. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009; 27: 95-102
 334. Ferreira O, Mota A, Baudrier T, Azevedo F. Urticarial vasculitis reveals unsuspected thyroiditis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2012; 21: 37- 38
 335. Hughes R, Lacour JP, Baldin B, Reverte M, Ortonne JP, Passeron T. Urticarial Vasculitis Secondary to H1N1 Vaccination. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90: 651-652
 336. Macêdo PA, Garcia CB, Schmitz MK, Jales LH, Pereira RM, Carvalho JF. Juvenile systemic

- lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: a unique presentation. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 3643-3646
337. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS III. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 899-905
338. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol.* 1982; 107: 87-93
339. Alexander JL, Kalaaji AN, Shehan JM, Yokel BK, Pittelkow MR. Plasmapheresis for refractory urticarial vasculitis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5: 534-537
340. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992; 339: 1078-1080
341. Jiang X, Lu M, Ying Y, Feng J, Ye Y. A case report of double-filtration plasmapheresis for the Resolución of refractory chronic urticaria. *Ther Apher Dial.* 2008; 12: 505-508
342. Rufino Hernández M, Escamilla Cabrera B, Alvarez Sosa D, García Rebollo S, Losada Cabrera M, Hernández Marrero D, Alvarez Gonzalez A, Torres Ramírez A, Maceira Cruz B, Lorenzo Sellares V. Patients treated with plasmapheresis: a case review from University Hospital of the Canary Islands. *Nefrología.* 2011; 31:415-434
343. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Nevruz O, Cetin T, Sener O. Plasmapheresis in a patient with "refractory" urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012; 4: 245-247
344. Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, Sreenivas V, Singh MK. An aetiological & clinicopathological study on cutaneous vasculitis. *Indian J Med Res.* 2012; 135: 107-113
345. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 155-161
346. El-Reshaid K, Madda JP. Rituximab therapy for severe cutaneous leukocytoclastic angiitis refractory to corticosteroids, cellcept and cyclophosphamide. *Case Rep Dermatol.* 2013; 5: 115-119
347. Sadana A, Merrick-Thomas D, Scott DL. Vasculitis in Reiter's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1988; 7: 114
348. García-Porrúa C, González-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 471-473
349. Lie JT. Vasculitis associated with infectious agents. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 26-29
350. Mohan N, Kerr G. Infectious etiology of vasculitis: diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5: 136-141
351. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 1998; 12: 1255-1265
352. Pipitone N, Salvarani C. The role of infectious agents in the pathogenesis of vasculitis. *Best Pract Res Clin.* 2008; 22: 897-911
353. Rodríguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 39-47
354. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, Corredoira J, Vidán J, González-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of Endocarditis infecciosa in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 9-19
355. Parish WE, Rhodes EL. Bacterial antigens and aggregated gamma globulin in the lesions of nodular vasculitis. *Br J Dermatol.* 1967; 79: 131-147
356. Brostoff J, Lenzini L, Rottoli P, Rottoli L. Immune complexes in the spectrum of tuberculosis. *Tubercle.* 1981; 62: 169-173
357. Johnson NM, McNicol MW, Burton-Kee EJ, Mowbray JF. Circulating immune complexes in tuberculosis. *Thorax.* 1981; 36: 610-617
358. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am.* 2009; 89: 421-437
359. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs.* 2005; 65: 1611-1620
360. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes infect.* 2004; 6: 1015-1025

Bibliografia

VIII. ADDENDUM

***Comunicaciones nacionales e internacionales fundamentadas en los pacientes
incluidos en esta tesis***

- **SER-2012 (Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Zaragoza, 2012)**

J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuan, M.A. Gonzalez-Lopez, H. Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, C. Mata-Arnaiz, J.L. Peña-Sagredo, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. **Vasculitis urticariforme: estudio clínico.** *Reumatol Clin.* 2012; 8 (supl):93.

J.Loricera, V.Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuan, M.A. Gonzalez-Lopez, H. Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, C. Mata-Arnaiz, V.M. Martinez-Taboada, J.L. Peña-Sagredo, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. **Vasculitis cutánea como síndrome paraneoplásico.** *Reumatol Clin.* 2012; 8 (supl):94.

V. Calvo-Río, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuan, D. Lamuña, L. Martín, M.A. Gonzalez-Lopez, H. Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, M. Arias, C. Mata-Arnaiz, E. Peiró, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. **Púrpura de Schoenlein-Henoch: estudio clínico de 340 pacientes.** *Reumatol Clin.* 2012; 8 (supl):107.

- **EULAR-2012 (Annual European Congress of Rheumatology, Berlín, 2012)**

J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. González-López, H. Fernández-Llaca, J. Rueda-Gotor, M. González-Vela, C. Mata-Arnaiz, V. Martínez-Taboada, J. Peña-Sagredo, M. González-Gay, R. Blanco. **Cutaneous vasculitis as a presenting manifestation of neoplasia.** *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(Suppl3):391

J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. González-López, H. Fernández-Llaca, J. Rueda-Gotor, M. González-Vela, C. Mata-Arnaiz, J. Peña-Sagredo, M. González-Gay, R. Blanco. **Urticarial vasculitis: a clinical and histopathologic review.** *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl3):681

J. Rueda-Gotor, V. Calvo-Río, L. Martín, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuán, D. Lamuña, M.A. González-López, H. Fernández-Llaca, M.C. González-Vela, M. Arias, E. Peiró, M.A. González-Gay, R. Blanco. **Henoch-schoenlein purpura nephritis and IgA nephropaty: a comparative clinical study.** *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (Suppl3):391

J. Rueda-Gotor, V. Calvo-Río, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuán, D. Lamuña, L. Martín, M.A. González-López, H. Fernández-Llaca, M.C. González-Vela, M. Arias, C. Mata-Arnaiz, E. Peiró, M.A. González-Gay, R. Blanco. **Henoch-Schoenlein purpura: clinical study of 340 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl3):704

- **ACR-2012 (American College of Rheumatology, Washington, 2012)**

Loricera Javier, Calvo-Río Vanesa, Ortiz-Sanjuan Francisco, Gonzalez-Lopez Marcos, Fernandez-Llaca Hector, Rueda-Gotor, Javier, Gonzalez-Vela, Carmen. Mata-Arnaiz Cristina, Gonzalez-Gay Miguel A. Blanco Ricardo. **Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome.** *Arthritis Rheum.* 2012; 64; (Supplement: S662). Published: OCT 2012

Loricera, Javier; Calvo-Río, Vanesa; Ortiz.Sanjuan, Francisco; Gonzalez-Lopez, Marcos; Fernandez-Llaca, Hector; Rueda-Gotor, Javier; Gonzalez-Vela, Carmen; Mata-Arnaiz, Cristina; Peña-Sagredo, Jose; Gonzalez-Gay, Miguel A; Blanco, Ricardo. **Urticarial vasculitis: clinical study.** *Arthritis Rheum.* 2012; 64; (Supplement: S1006). Published: OCT 2012

- **SER-2013 (Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Tenerife, 2013)**

Javier Loricera, Vanesa Calvo-Río, Francisco Ortiz-Sanjuán, Héctor Fernández-Llaca, Marcos A González-López, M Carmen González-Vela, Cristina Mata, Javier Rueda-Gotor, Enriqueta Peiró, Víctor M Martínez-Taboada, Miguel A. González-Gay, Ricardo Blanco. **Vasculitis cutánea secundaria a infección mayor: estudio de 27 casos .** *Reumatol Clin.* 2013; 9 (supl):40.

Javier Loricera, Vanesa Calvo-Río, Francisco Ortiz-Sanjuán, Héctor Fernández-Llaca, Marcos A González-López, Lino Alvarez, M Carmen González-Vela, Domingo González-Lamuño, Cristina Mata, Javier Rueda-Gotor, Enriqueta Peiró, Víctor M Martínez-Taboada, Miguel A. González-

Gay, Ricardo Blanco. **Asociaciones clínicas de la vasculitis cutánea: estudio de 817 pacientes.** *Reumatol Clin.* 2013; 9 (supl): 49.

F Ortiz-Sanjuán, V Calvo-Río, J Loricera, H Fernández-Llaca, MA González-López, MC González-Vela, C Mata, J Rueda-Gotor, VM Martínez-Taboada, MA González-Gay, R Blanco. **Vasculitis cutánea secundaria a fármacos. Estudio descriptivo de 232 pacientes.** *Reumatol Clin.* 2013; 9 (supl):67.

- **EULAR-2013 (Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, 2013)**

Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Fernández-Llaca H, González-López MA, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Mata C, Rueda-Gotor J, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. **Clinical associations of cutaneous vasculitis: study of 817 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl): 631.

F. Ortiz-Sanjuán, V. Calvo-Río, J. Loricera, H. Fernández-Llaca, M. González-López, M. González-Vela, C. Mata, J. Rueda-Gotor, V. Martínez-Taboada, M. González-Gay, R. Blanco. **Cutaneous vasculitis secondary to drugs. Descriptive study of 232 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 632

V. Calvo-Río, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuán, J. Crespo, L. Martín Penagos, J. Rueda-Gotor, V. Martínez-Taboada, M. A. González-Gay, R. Blanco. **Cryoglobulinemic vasculitis: study of 34 patients from a single center according to the new nomenclature of vasculitis of Chapel Hill 2012.** *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 634.

V. Calvo-Río, J. Loricera, L. Martín, F. Ortiz-Sanjuán, L. Alvarez, M. C. González-Vela, D. González-Lamuño, C. Mata, P. Gortázar, J. Rueda-Gotor, M. Arias, V. Martínez-Taboada, M. A. González-Gay, R. Blanco. **Nephropathy in Henoch-Schönlein purpura: study of 142 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 635.

J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, H. Fernández-Llaca, M. A. González-López, M. C. González-Vela, C. Mata, J. Rueda-Gotor, L. Álvarez, D. González-Lamuño, V. M. Martínez-Taboada, M. A. González-Gay, R. Blanco. **Cutaneous vasculitis associated to severe infection: study of 27 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 930.

- **ACR-2013 (American College of Rheumatology, San Diego, California, 2013)**

Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Fernández-Llaca H, González-López MA, Álvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Mata C, Rueda-Gotor J, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. **Clinical spectrum of cutaneous vasculitis.** *Arthritis Rheum.* 2013; 65; (Supplement: S10). Pages: S1122, Published: OCT 2013

Ortiz-Sanjuán, F; Calvo-Río, V; Loricera, J; Mata, C; Penagos, LM; Alvarez, L; Gonzalez-Vela, MC; Gonzalez-Lamuno, D; Rueda-Gotor, J; Fernandez-Llaca, H; Gonzalez-Lopez, MA; Armesto, S; Peiro, ME; Arias, M; Gonzalez-Gay, MA; Blanco, R. **Henoch- Schonlein purpura: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center.** *Arthritis Rheum.* 2013; 65; (Supplement: S10). Pages: S1122, Published: OCT 2013

- **SER-2014 (Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Santiago de Compostela, 2014)**

Javier Loricera, Ricardo Blanco, Vanesa Calvo-Río, Francisco Ortiz-Sanjuán, Cristina Mata, Javier Rueda-Gotor, Lino Álvarez, Carmen González-Vela, Marcos A. González-López, Susana Armesto, Trinitario Pina, Miguel A. González-Gay. **Diferencias clínicas entre vasculitis por hipersensibilidad y púrpura de Schoenlein-Henoch en adultos de una población definida.** *Reumatol Clin.* 2014; 10 (Supl): 3.

- **EULAR-2014 (Annual European Congress of Rheumatology, París, 2014)**

J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. Santos-Gómez, C. Mata, L. Martín, L. Álvarez, MC. González-Vela, J. Rueda-Gotor, MA. González-López, S. Armesto, E. Peiró, M. Arias, T.

Pina, MA. González-Gay, R. Blanco. **Hypersensitivity vasculitis and henoch-schönlein purpura in adults from a defined population.** *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl 2): 998.

J. Loricera, R. Blanco, T. Pina, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. Santos-Gómez, J. Rueda-Gotor, L. Álvarez, MC. González-Vela, MA. González-López, S. Armesto, M. Marcellán, MA. González-Gay. **Clinical characterization of cutaneous single-organ vasculitis according to chapel hill-2012 criteria. study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis.** *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl 2): 999

J. Loricera, V. Calvo-Río, C. Mata, L. Martín, F. Ortiz-Sanjuán, M. Santos-Gómez, L. Álvarez, MC. González-Vela, D. González-Lamuño, J. Rueda-Gotor, H. Fernández-Llaca, MA. González-López, S. Armesto, E. Peiró, M. Arias, MA. González-Gay, R. Blanco. **Clinical features of patients with Henoch-Schönlein purpura.** *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl 2): 999.

F. Ortiz-Sanjuán, R. Blanco, T. Pina, V. Calvo-Río, J. Loricera, L. Martín, L. Álvarez, MC. González-Vela, J. Rueda-Gotor, MA. González-López, ME. Peiró, M. Santos-Gómez, M. Arias, MA. González-Gay. **Limitations of the 1990 American College of Rheumatology criteria in the classification of cutaneous vasculitis. Study of 773 cutaneous vasculitis.** *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (Suppl 2): 1000

- **ACR-2014 (American College of Rheumatology, Boston, Massachusetts, 2014)**

Santos-Gómez M, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, González-López MA, Blanco R, Loricera J, Calvo-Río V, Pina T, González-Vela V, Lacalle M, Rueda-Gotor J, Álvarez L, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. **Applicability of the 2006 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. An analysis based on 766 patients with cutaneous vasculitis.** *Arthritis Rheum.* 2014; 66; (Supplement: S11). Page: S786- S787; Meeting abstract: 1791, Published: OCT 2014

Riancho-Zarrabeitia L, Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, Rueda-Gotor J, Álvarez L, González-Vela C, González-López MA, Armesto S, Pina T, Santos-Gómez M, González-Gay MA. **Cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infections. Study of 27 patients from a series 766 cutaneous vasculitis.** *Arthritis Rheum.* 2014; 66; (Supplement: S11). Page: S1212; Meeting abstract: 2775, Published: OCT 2014

Santos-Gómez M, Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Calvo-Río V, Loricera J, González-Vela C, Pina T, Fernández-Llaca H, Armesto S, Martínez-Taboada V, Rueda-Gotor V, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. **Drug-associated cutaneous vasculitis: study of 239 patients from a single referral center.** *Arthritis Rheum.* 2014; 66; (Supplement: S11). Page: S1212; Meeting abstract: 1250, Published: OCT 2014

- **SER-2015 (Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Sevilla, 2015)**

J. Loricera, C. González-Vela, R. Blanco, JL. Hernández, MA. González-López, S. Armesto, W. Salcedo, M. Marcellán, M. López-Escobar, M. Lacalle-Calderón, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, S. Hermana-Ramírez, T. Pina, MA. González-Gay. **Vasculitis cutánea secundaria a una infección bacteriana grave comparada con otras vasculitis cutáneas no infecciosas: estudio histopatológico de 52 pacientes.** *Reumatol Clin.* 2015; 11 (Supl.): 137

- **EULAR-2015 (Annual European Congress of Rheumatology, Roma, 2015)**

M. Santos-Gómez, J. Loricera, C. González-Vela, R. Blanco, JL. Hernández, MA. González-López, S. Armesto, W. Salcedo, M. Marcellán, M. López-Escobar, M. Lacalle-Calderón, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, S. Hermana-Ramírez, T. Pina, MA. González-Gay. **Histopathological differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and other non-infectious cutaneous vasculitis: study of 52 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2015 (In press).

VIII. ADDENDUM

Publicaciones relacionadas pero no incluidas en esta tesis

- Calvo-Río V, Loricera J, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Mata C, Gortázar P, Rueda-Gotor J, Arias M, Peiró E, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. **Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study.** *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (1 Suppl 75): S45-51
- Calvo-Río V, Loricera J, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, Martín L, Álvarez L, González-Vela MC, Rueda-Gotor J, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, Pina T, González-Gay MA, Blanco R. **Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population.** *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32 (3 Suppl 82): S34-40
- Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. **Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center.** *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 : 106-13
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Loricera J, Hernández JL, Pina T, Calvo-Río V, Álvarez L, González-Vela MC, Rueda-Gotor J, González-López MA, González-Gay MA. **Reappraisal of the 1990 American College of Rheumatology criteria for the classification of cutaneous vasculitis: an analysis based on 766 patients.** *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32 (3 Suppl 82): S51-4
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Calvo-Río V, Loricera J, Armesto S, González-López MA, Rueda-Gotor J, González-Gay MA. **Drug-associated cutaneous vasculitis: study of 239 patients from a single referral center.** *J Rheumatol.* 2014; 41: 2201-7
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, González-López MA, Loricera J, Lacalle-Calderón M, Pina T, Calvo-Río V, Álvarez L, González-Vela MC, Rueda-Gotor J, González-Gay MA. **Applicability of the 2006 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. An analysis based on 766 patients with cutaneous vasculitis.** *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (2 Suppl 89): 44-7

VIII. ADDENDUM

Publicaciones basadas en esta tesis