

## PIEL Y MEDICINA

# Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo

Gemma Sais Puigdemont<sup>a</sup>, Antonio Vidaller Palacín<sup>b</sup> y Xavier Bigatà Viscasillas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología. Hospital de Mataró. Mataró (Barcelona).

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo comprenden procesos inflamatorios sistémicos en los que los fenómenos de autoinmunidad desempeñan un papel patogénico importante. La afección vascular es una manifestación frecuente de las conectivopatías y puede ser potencialmente grave<sup>1,2</sup> (tabla I). Sin embargo, no siempre resulta fácil su diagnóstico debido a que, en ocasiones, la sintomatología relacionada con la vasculitis se atribuye de forma automática a la propia conectivopatía.

En este grupo de enfermedades, el proceso vasculítico puede afectar a vasos de distinto calibre, desde capilares a grandes arterias, y la imagen histológica puede ser idéntica a la que se encuentra en las propias vasculitis necrosantes primarias<sup>1,2</sup>. Así, por ejemplo, en una serie reciente de 160 pacientes con diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica, un 10% de los casos presentaba asociada una enfermedad del tejido conectivo, sin que se evidenciara rasgos histológicos diferenciales en las lesiones cutáneas de estos enfermos<sup>3</sup> (tabla II).

Aunque en raras ocasiones pueden coexistir una vasculitis sistémica primaria y una conectivopatía en el mismo paciente, en general existe evidencia de que en las vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo los mecanismos inmunopatogénicos iniciales son distintos a los descritos en las vasculitis primarias y, así, suelen clasificarse globalmente como «vasculitis asociadas a conectivopatías»<sup>1,2</sup>.

En definitiva, es importante tener en consideración que el desarrollo de vasculitis en el curso de una enfermedad del tejido conectivo puede conllevar implicaciones patogénicas, pronósticas y terapéuticas, como veremos a continuación.

Correspondencia: Dra. G. Sais.  
Muntaner, 202, 4-E. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: gsais@scs.es

**TABLA I. Prevalencia de vasculitis en las conectivopatías**

ENFERMEDAD	FRECUENCIA
Lupus eritematoso sistémico	10-56%
Artritis reumatoide	1-20%
Síndrome de Sjögren primario	5-25%
Síndrome <i>overlap</i> lupus eritematoso/Sjögren	33%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	10-33%
Dermatomiositis juvenil	Angiopatia sistémica
Polimiositis inflamatorias	Casos aislados
Esclerodermia sistémica	Casos aislados
Síndrome antifosfolípido primario	Casos aislados

**TABLA II. Estudio de 160 pacientes con vasculitis leucocitoclástica asociada a conectivopatías**

CONECTIVOPATÍA	N.º CASOS	%
Lupus eritematoso sistémico	7	4,4
Síndrome de Sjögren primario	3	1,9
Artritis reumatoide	2	1,2
Polimiositis	1	0,6

Tomada de Sais G, et al<sup>3</sup>.

**TABLA III. Vasculitis en la artritis reumatoide**

Vasculitis reumatoide
Leve
Moderada
Grave
Eritema <i>elevatum diutinum</i>
Vasculitis hialinizante segmentaria

Tomada de Jorizzo JL y Daniels JC<sup>8</sup>.

### VASCULITIS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones caracterizada por una sinovitis progresiva erosiva y destructiva. En el 70% de los casos puede detectarse factor reumatoide (FR) circulante. Algunos enfermos con AR y FR presentan manifestaciones extraarticulares: nódulos subcutáneos, episcleritis, fibrosis pulmonar, hipersplenismo (síndrome de Felty) y vasculitis<sup>4-6</sup>. La frecuencia de la vasculitis varía entre el 1-20% en las distintas series, en función de las lesiones consideradas. La presentación clínica puede, además, ser dramática o insidiosa (tabla III). Los nódulos reumatoideos pueden presentar también en su fase inicial manifestaciones histopatológicas de vasculitis, pero no serán considerados en esta revisión<sup>7,8</sup>.

Aunque las descripciones originales de vasculitis en la AR correspondían a una vasculitis necrosante idéntica a la poliarteritis nudosa (a pesar de que raramente se evidencian microaneurismas)<sup>9</sup>, pueden resultar afectados diversos vasos sanguíneos, desde arterias digitales o incluso la aorta, hasta las vénulas y capilares de la piel, donde se observa una vasculitis leucocitoclástica<sup>1,2,8,10</sup>. De hecho, la mayor parte de las evidencias existentes apoyan el papel patogénico del depósito de inmunocomplejos circulantes en los distintos procesos vasculíticos observados en la AR<sup>11,17</sup> (tabla IV).



**Figura 1.** Púrpura palpable y ulceración similar a pioderma gangrenoso en un paciente con vasculitis reumatoide grave.



**Figura 2.** Afección vasculítica del aparato ungueal como manifestación de crioglobulinemia en un enfermo con artritis reumatoide.

### Vasculitis reumatoide grave

Siguiendo la clasificación de Jorizzo et al<sup>8</sup>, nos referiremos a vasculitis reumatoide grave cuando exista una vasculitis sistémica grave con afección de arterias de pequeño y mediano calibre. En estos enfermos, la presencia de vasculitis cutánea es frecuente (alrededor del 85% de los casos) y puede presentarse clínicamente en forma de úlceras acrales que evolucionan con rapidez, indistinguibles sin estudio histológico del pioderma gangrenoso (fig. 1), de púrpura palpable de predominio distal, o de lesiones isquémicas del aparato ungueal y de los pulpejos digitales (fig. 2). La gangrena digital puede desarrollarse hasta en un 20% de estos pacientes (fig. 3)<sup>18-22</sup>.

En cuanto a las manifestaciones extracutáneas, la más frecuente es la afección del sistema nervioso periférico (mononeuritis múltiple), objetivable hasta en el 50% de los casos; sin embargo, puede existir también enfermedad vasculítica en el sistema nervioso central, vasculitis gastrointestinal, epiescleritis y escleromalacia perforante, así como afección cardíaca, pulmonar y renal<sup>19,21</sup>.

Por otra parte, suele también evidenciarse un síndrome tóxico importante, y no debe olvidarse la elevada mortalidad de este grave proceso, que alcanza hasta un tercio de los pacientes en la mayoría de las series publicadas<sup>6,8,19,21</sup>.



**Figura 3.** Gangrena digital en una paciente con vasculitis reumatoide sistémica grave.

Precisamente debido a que el desarrollo de vasculitis ensombrece el pronóstico de los enfermos con AR, se ha intentado identificar aquellos pacientes con mayor riesgo para desarrollar una vasculitis reumatoide grave. Como se resume en la tabla V, la mayoría de enfermos presenta una AR erosiva refractaria, «quemada», de 10-13 años de evolución media, con positividad para HLA-

**TABLA IV. Patogenia de la vasculitis reumatoide grave**

Depósito de inmunocomplejos circulantes
Factor reumatoide de bajo peso molecular
Disminución de complemento (normal en la artritis reumatoide no complicada)
Inmunorreactantes detectables mediante inmunofluorescencia directa
Incremento de moléculas de adhesión solubles, factor de necrosis tumoral, interleucina 6 y anticuerpos anticélula endotelial

**TABLA V. Factores de riesgo de la vasculitis reumatoide grave**

Artritis erosiva refractaria «quemada» (10-13 años evolución media)
Nódulos reumatoides
Valores elevados de factor reumatoide
HLA-DR4
Hipocomplementemia
Inmunocomplejos circulantes
Crioglobulinemia
Depósito de inmunoglobulinas y complemento en vasos de piel sana
Anticuerpos anti-Ro



**Figura 4.** Lesiones isquémicas en los pulpejos en un caso de vasculitis reumatoide leve.

DR4, presencia de nódulos reumatoides y manifestaciones serológicas, como valores elevados de FR, crioglobulinemia e hipocomplementemia, que apoyan firmemente el papel de los inmunocomplejos circulantes en el desarrollo de este proceso vasculítico<sup>12-15,23</sup>.

El tratamiento de esta enfermedad requiere el uso de corticoides sistémicos, inmunodepresores, como la azatioprina o la ciclofosfamida, e incluso se ha ensayado la plasmaféresis<sup>8,19,24</sup>.

#### **Vasculitis reumatoide moderada**

Bajo este término quedarían englobadas aquellas vasculitis de hipersensibilidad con afección predominante de las vénulas poscapilares, sin afección arterial y con una prácticamente constante afección cutánea en forma de púrpura palpable de predominio acral, que histológicamente corresponde a lesiones de vasculitis leucocitoclástica mediada por el depósito de inmunocomplejos. En algunos enfermos, las lesiones pueden progresar, necrosarse y ulcerarse<sup>8,18,25,26</sup>.

Aunque puede existir un cuadro clínico asociado de malestar general, las manifestaciones vasculíticas extra-cutáneas suelen ser de moderada gravedad<sup>13,27</sup>.

El tratamiento de la vasculitis reumatoide moderada no está todavía estandarizado, debido a la falta de estudios aleatorios que apoyen el uso de distintas alternativas terapéuticas utilizadas en la práctica clínica en estos enfermos.

#### **Vasculitis reumatoide leve**

Esta forma de vasculitis hace referencia a aquellos casos de AR activa que presentan lesiones vasculíticas cutáneas, en general sin manifestaciones sistémicas. Curiosamente, estas lesiones tienen predilección por los dedos y se manifiestan en forma de telangiectasias cuticulares, trombosis del lecho ungueal, lesiones petequiales o infartos del aparato ungueal y de los pulpejos digitales<sup>8,20,22</sup> (fig. 4).

Debido a esta especial localización, no existen estudios histológicos suficientes de estas lesiones vasculares, aunque se ha postulado la existencia de una vasculitis leucocitoclástica en su patogenia.



**Figura 5.** Placas vasculíticas crónicas sobre la rodilla en el eritema *elevatum diutinum*.

Por otra parte, tanto la experiencia clínica como los estudios *post mortem* confirman la frecuente existencia de «vasculitis subclínica» en enfermos con AR, sugiriéndose la existencia de una inflamación vascular diseminada. El significado de estos cambios mínimos ha merecido pocos estudios, pero recientemente se ha postulado que puedan colaborar en la mayor aparición de enfermedad arterioesclerótica en este grupo de enfermos<sup>2</sup>.

#### **Artritis reumatoide y otras vasculitis**

También se ha descrito la asociación entre la AR y el eritema *elevatum diutinum*, una forma crónica de vasculitis leucocitoclástica con manifestaciones clínicas bien definidas (presencia de papuloplasmas o nódulos eritematoamarillentos, persistentes, que demuestran predilección por localizarse sobre las superficies extensoras y las articulaciones de las extremidades), que responde usualmente al tratamiento con sulfona<sup>29</sup> (fig. 5), y la coexistencia de AR y lesiones de vasculitis hialinizante segmentaria (atrofia blanca de Milian), caracterizadas por la presencia de elementos purpúricos iniciales que progresan hacia lesiones isquémicas que adquieren una configuración estrellada, rodeadas de un patrón livedoide reticulado, de curso crónico y tratamiento decepcionante<sup>30</sup> (fig. 6).

#### **VASCULITIS Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

La afección vasculítica en el lupus eritematoso (LE) es muy frecuente, del 10-56% según las distintas series revisadas, pudiendo afectar a venas y arterias de cual-





**Figura 6.** Lesiones características de la vasculitis hialinizante segmentaria.

quier diámetro, por lo que la gravedad del proceso resulta muy variable<sup>31,32</sup>. Si nos centramos en la piel, el calibre de los vasos implicados determinará el tipo de lesión clínica. Así, si se necrosan las vénulas poscapilares de la dermis observaremos púrpura palpable o urticaria vasculitis; si son las arteriolas de la dermis superficial, infartos dérmicos (principalmente en los dedos), y si la vasculitis afecta a vasos más profundos del tejido celular subcutáneo pueden aparecer lesiones nodulares (fig. 7), úlceras, gangrena o *livedo reticularis*<sup>33,34</sup>.

En diversos estudios realizados se ha puesto de manifiesto que en la patogenia de las lesiones vasculíticas en el contexto de los enfermos con LE intervienen tres posi-

**TABLA VI. Factores de riesgo de la vasculitis en el lupus eritematoso sistémico (LES)**

LES de inicio juvenil
Mayor duración de la enfermedad lúpica
Sexo masculino
Síndrome antifosfolípido asociado a LES
Anticuerpos anti-Sm
Anticuerpos antimitocondriales

**TABLA VII. Características diferenciales del lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil**

Mayor riesgo de vasculitis cutánea (OR = 2,12)
Mayor riesgo de afección renal (OR = 2,19)
Mayor riesgo de afección neurológica (OR = 2,32)
Mayor riesgo de lupus discoide (OR = 2,24)
Menor riesgo de afección articular
Sin diferencias significativas en cuanto a autoanticuerpos



**Figura 7.** Nódulos secundarios a vasculitis del tejido celular subcutáneo en una paciente con lupus eritematoso sistémico.

bles mecanismos. Primero, una vasculitis leucocitoclástica mediada por el depósito de inmunocomplejos circulantes y activación ulterior del sistema del complemento, o bien complejos formados *in situ* en la pared vascular; segundo, una vasculitis linfocítica mediada por inmunidad celular; y tercero, participación de anticuerpos anti-célula endotelial que aumentan la expresión de distintas moléculas de adhesión por parte del endotelio (selectina E, ICAM-1, VCAM-1), que desempeñan un papel clave en el desarrollo de las lesiones vasculíticas<sup>1,35-42</sup>.

Diferentes grupos han investigado cuáles son los factores de riesgo relacionados con la aparición de vasculitis en los enfermos con LE (tabla VI). Así, se ha observado que la posibilidad de desarrollar enfermedad vasculítica aumenta a medida que se prolonga el tiempo de evolución del proceso lúpico<sup>31,43</sup>. En este sentido, en una serie de 540 pacientes con LE, la incidencia acumulativa de vasculitis resultó del 5,1% el primer año de enfermedad, del 23,2% a los 5 años y del 41,1% a los 10 años. La vasculitis cutánea resultó muy frecuente en este estudio (160/194 pacientes con vasculitis), y los distintos tipos de lesiones cutáneas podían ir alternando en brotes sucesivos. Por el contrario, la afección visceral solía presentarse en forma de un único brote vasculítico<sup>31</sup>.

También es más frecuente la aparición de vasculitis en los varones (OR = 2,187), en los enfermos que presentan positividad para anticuerpos anti-Ro, anti-Sm, anticuerpos antimitocondriales, o cuando existe un síndrome antifosfolípido asociado a LE. Finalmente, se ha demostrado una mayor prevalencia de vasculitis en el LE de inicio juvenil<sup>1,31</sup>, posiblemente en relación con la perspectiva de una enfermedad que puede durar más años. Así, en un estudio de 179 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), 40 de inicio juvenil, cuyos resultados principales se resumen en la tabla VII, el riesgo de vasculitis era 2,12 veces superior en el lupus de inicio juvenil sin que se detectaran diferencias significativas en los autoanticuerpos presentes en este subgrupo de enfermos. Desde el punto de vista dermatológico, merece la pena comentar que en el lupus eritematoso de inicio juvenil es más probable la aparición de lesiones cutáneas de lupus eritematoso discoide (OR = 2,24)<sup>43</sup>.



**Figura 8.** *Livedo reticularis* y nódulos dolorosos de instauración subaguda en una enferma con síndrome antifosfolípido primario.

### VASCULITIS Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la existencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos asociados a la existencia de una diátesis trombótica, que se pone de manifiesto clínicamente en forma de trombosis venosa profunda, abortos de repetición, *livedo reticularis* (fig. 8), accidentes cerebrovasculares e hipertensión pulmonar<sup>44</sup>.

Aunque se han comunicado casos aislados que describen la existencia de daño vasculítico en este síndrome<sup>45-49</sup>, en general la lesión primaria en la patogenia del síndrome antifosfolípido primario es la trombosis<sup>50,51</sup>.

Clínicamente puede resultar difícil diferenciar el daño producido por la vasculitis del ocasionado por el síndrome antifosfolípido, en especial en aquellos casos de síndrome antifosfolípido asociado a LES. Es siempre importante llegar al diagnóstico definitivo, ya que el tratamiento del síndrome antifosfolípido primario no requiere inmunodepresión, sino anticoagulación.

### VASCULITIS Y SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune de las glándulas exocrinas asociada a infiltrados inflamatorios linfocitarios, caracterizado clínicamente por la presencia de un síndrome seco. En esta enfermedad puede existir también afección sistémica, con vasculitis que afecta principalmente a la piel y al sistema nervioso<sup>52,53</sup>.

En la patogenia del SS se ha descrito una alteración compleja del sistema inmunitario con hiperreactividad de los linfocitos B (presencia de hipergammaglobulinemia, anticuerpos no organoespecíficos, inmunocomplejos circulantes, anticuerpos antiantígenos nucleares extrañbles) y anomalías en la inmunorregulación de las células T, con un aumento de linfocitos CD4 helper circulantes<sup>54,55</sup>. Muestra de esta complejidad patogénica es el caso de una paciente con SS primario, anhidrosis y púrpura palpable publicado recientemente, en el que en la misma biopsia de una lesión purpúrica se evidenció vasculitis leucocitoclástica mediada por el depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en



**Figura 9.** Púrpura palpable en las extremidades inferiores como manifestación de vasculitis princeps en el síndrome de Sjögren primario.

los vasos de la dermis superficial y, en profundidad, inflamación importante de las glándulas sudoríparas ecricinas con marcado daño linfoepitelial mediado por linfocitos T<sup>56</sup>.

La afección vascular *princeps* en el SS es la púrpura palpable en las extremidades inferiores (fig. 9), presente en el 20-25% de los casos, aunque estos enfermos también pueden presentar lesiones cutáneas tipo urticaria-vasculitis, nódulos, úlceras y gangrena<sup>57,58</sup>. Los fenómenos vasculíticos son más frecuentes en los enfermos con SS y sinovitis articular<sup>2</sup>. Desde el punto de vista histológico las lesiones vasculíticas en el SS primario pueden demostrar dos patrones bien diferenciados: por un lado, una vasculitis linfocítica no asociada a alteraciones inmunitarias y, por otro, una vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño y mediano calibre, normalmente asociada a la presencia de inmunocomplejos circulantes, factor reumatoide, crioglobulinemia mixta, hipergammaglobulinemia y disminución de complemento (púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström), así como positividad para HLA-DR3 y presencia de ANA, anticuerpos anti-Ro y anti-La<sup>59-61</sup>.

En nuestro medio, ante un enfermo con síndrome seco y crioglobulinemia mixta debemos descartar siempre la existencia de infección por el virus de la hepatitis C que, además de ser causa conocida de estas manifestaciones, requiere un enfoque terapéutico distinto.

La detección de autoanticuerpos anti-Ro en estos enfermos está estrechamente vinculada a la aparición de unas manifestaciones clínicas características, que serán comentadas en profundidad más adelante, entre las que se encuentra el desarrollo de vasculitis. Así, en una serie reciente de 400 pacientes con SS primario, 26 de los 47 enfermos que desarrollaron vasculitis cutánea presentaban anticuerpos anti-Ro<sup>61</sup>, mientras que en otros estudios hasta en el 86% de los enfermos con SS y vasculitis se detectan estos autoanticuerpos<sup>58</sup>.

Por otro lado, los pacientes con hipergammaglobulinemia suelen presentar episodios recurrentes de vasculitis. De hecho, la «púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström», descrita por este autor en 1943, es una púrpura recurrente de las extremidades inferiores,



**Figura 10.** Lesiones de urticaria-vasculitis en el tórax.

que puede ocurrir como una condición primaria o asociada a enfermedades sistémicas como AR, SS o LES, y se caracteriza por la existencia de un incremento policlonal de las gammaglobulinas séricas, elevación de la VSG, presencia de inmunocomplejos circulantes y un título elevado de FR<sup>62,63</sup>.

Como dermatólogos, debemos conocer también el mayor riesgo que tienen los enfermos con SS primario y vasculitis cutánea de presentar enfermedad neurológica, bien sea afección del sistema nervioso periférico en forma de neuropatía periférica (siendo muy característica una polineuropatía sensitiva pura), bien afección del sistema nervioso central, de origen vasculítico o no, incluyendo convulsiones, encefalopatía, déficit focales, hemorragias cerebrales, alteraciones cognitivas, demencia, mielopatía, meningitis aséptica recurrente o cuadros similares a esclerosis múltiple. Así, considerados globalmente, un 70% de los pacientes con SS y vasculitis cutánea presentan o van a desarrollar afección neurológica<sup>64,65</sup>.



**Figura 11.** Acroesclerosis y marcado edema en las manos en una enferma con enfermedad mixta del tejido conectivo.

Más raramente puede encontrarse también vasculitis gastrointestinal con fenómenos isquémicos y hemorrágicos, o afección visceral que involucre el riñón o los pulmones.

### VASCULITIS Y ANTICUERPOS ANTI-RO

Los anticuerpos anti-Ro están presentes en numerosas enfermedades del tejido conectivo y su prevalencia se expone en la tabla VIII. El estudio de pacientes que presentan positividad para estos autoanticuerpos ha puesto de manifiesto que los anticuerpos anti-Ro están relacionados con la aparición de un cuadro clínico propio que puede variar desde un estado clínico asintomático, una enfermedad del tejido conectivo indiferenciada, un cuadro de LE subagudo bien establecido, un SS bien definido, una enfermedad similar a una AR o un LE neonatal<sup>66-73</sup>.

En definitiva, una serie de manifestaciones clínicas se consideran directamente ligadas a la presencia de anticuerpos anti-Ro (tabla IX), entre las que se encuentra la vasculitis cutánea. Esta vasculitis se presenta en forma de púrpura palpable o de lesiones de urticaria-vasculitis, cursando en general con hipergammaglobulinemia y títulos elevados de FR. Histológicamente se demuestra la existencia de una vasculitis leucocitoclástica y, por tanto, debe considerarse en su patogenia el depósito de inmunocomplejos<sup>58-59,74,75</sup>.

En la serie de 160 pacientes con vasculitis leucocitoclástica, el 5,6% de los casos presentaba anticuerpos anti-Ro detectables. Creemos, por tanto, que este test debería solicitarse en el estudio de todos los pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea<sup>3</sup>.

### URTICARIA-VASCULITIS Y CONECTIVOPATÍAS

Resulta de interés también dedicar una atención especial a la relación entre una forma concreta de vasculitis cutánea, la urticaria-vasculitis, y su estrecha relación con las enfermedades del tejido conectivo.

La urticaria-vasculitis es un proceso mediado por el depósito de inmunocomplejos, con una clínica dermatológica típica (habones urticariformes que persisten más de 24 h y tienden a resolverse dejando púrpura) (fig. 10), y una imagen histológica de vasculitis leucocitoclástica.

**TABLA VIII. Anticuerpos anti-Ro en las conectivopatías**

CONECTIVOPATÍA	PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-RO
Síndrome de Sjögren	70%
Lupus eritematoso sistémico	35%
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	80%
Lupus eritematoso neonatal	85%
Artritis reumatoide	5%
Polimiositis	5%
Síndromes <i>overlap</i> lupus eritematoso/Sjögren	100%

**Tabla IX. Manifestaciones clínicas asociadas a anticuerpos anti-Ro**

Sequedad de mucosas
Vasculitis cutánea
Enfermedad del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico
Lupus eritematoso cutáneo fotosensible
Riesgo de lupus eritematoso neonatal (madres anti-Ro, HLA-DR3)
Artritis
Fibrosis pulmonar intersticial
Citopenias



Los pacientes con urticaria-vasculitis pueden presentar un cuadro similar al LES, con fiebre, malestar general, artralgias, dolor abdominal, nefritis e inflamación ocular, o pueden realmente desarrollar una conectivopatía asociada.

Es importante diferenciar la forma normocomplementémica de urticaria-vasculitis, de curso leve, de la forma hipocomplementémica, que puede asociarse a enfermedades autoinmunes como el LES y el SS (tabla X), suele presentar manifestaciones extracutáneas potencialmente graves y requiere siempre un seguimiento estrecho y prolongado. Así, en un enfermo con urticaria-vasculitis, el estudio del complemento es ineludible, ya que tiene implicaciones pronósticas claras<sup>76-77</sup>.

### VASCULITIS Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Esta conectivopatía, definida en 1972 por Sharp, se presenta de manera preferente en mujeres y se caracteriza clínicamente por una afección predominante de las manos, con fenómeno de Raynaud, edema y acroesclerosis (fig. 11), así como desarrollo de sinovitis, miositis y asociación con títulos elevados de anticuerpos anti-RNP<sup>78,79</sup>.

La vasculitis es una manifestación frecuente en estas enfermas, pudiendo permanecer limitada a la piel o dar lugar a una vasculitis sistémica tipo PAN<sup>1,80,81</sup>.

Alarcón-Segovia et al han relacionado la aparición de vasculitis con los valores de anticuerpos anti-RNP en el suero, así como con la afección renal en esta enfermedad<sup>80</sup>.

### VASCULITIS Y ESCLERODERMIA

En la esclerodermia, la afección vascular en forma de fenómeno de Raynaud y engrosamiento de la íntima de las arterias y arteriolas renales es frecuente, pero el desarrollo de una verdadera vasculitis es excepcional, aunque puede revestir gravedad<sup>1,82,83</sup>.

En los enfermos que presentan un síndrome de CREST, la asociación con vasculitis es menos rara y se han descrito tanto una vasculitis leucocitoclástica como formas de vasculitis tipo PAN con afección de la piel, el sistema nervioso periférico y el músculo<sup>84</sup>.

En una revisión de 536 casos de síndrome de CREST se encontraron 7 pacientes con neuropatía periférica, evidenciándose cambios vasculíticos en el estudio anatómopatológico de seis de ellos<sup>85</sup>.

Resulta interesante remarcar, además, que en la mayoría de casos descritos de síndrome de CREST y vasculitis existe también un síndrome de Sjögren asociado y anticuerpos anti-Ro<sup>84</sup>.

### VASCULITIS Y DERMATOMIOSITIS/POLIMIOSITIS DEL ADULTO

Se han descrito diversos casos de asociación entre vasculitis y dermatomiositis/polimiositis (DM/PM) del adulto, siendo considerada la enfermedad vasculítica en estos pacientes un reflejo del depósito vascular de los inmunocomplejos circulantes.

**TABLA X. Urticaria-vasculitis en las enfermedades autoinmunes**

Forma normocomplementémica: sin asociación
Forma hipocomplementémica
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Enfermedad del suero
Síndromes <i>overlap</i> lupus eritematoso sistémico/Sjögren
Enfermedad tiroidea autoinmune

Existen hasta el momento tres series publicadas que hacen referencia a esta relación. Por un lado, Koh et al han descrito la presencia de vasculitis en 13 de 75 pacientes con DM/PM de inicio en el adulto<sup>86</sup>. En estos pacientes, la vasculitis resultó ser un factor de mal pronóstico de la enfermedad de base. Por otra parte, en 1983, Feldman et al describen, en un grupo de 76 enfermos con DM/PM del adulto seguidos durante 11 años, la aparición de vasculitis en 7 casos (seis DM y uno PM)<sup>87</sup>. En este último trabajo, la asociación de vasculitis con DM/PM del adulto parecía incrementar el riesgo de neoplasia subyacente (28,6 frente a 5,8%), al igual que describieron en 1990 Basset-Seguín et al<sup>88</sup>.

### VASCULITIS Y DERMATOMIOSITIS JUVENIL

A diferencia de lo comentado en el apartado anterior, la dermatomiositis juvenil debe ser considerada una vasculopatía sistémica. En el 25% de estos pacientes tiene lugar una verdadera vasculitis que, no debemos olvidar, puede ser muy intensa y a menudo causa de muerte en estos enfermos<sup>89-91</sup>.

La aparición de lesiones de vasculitis cutánea extensa es un indicador para la instauración rápida de tratamiento inmunodepresor, pues la afección de la piel suele ser un fiel reflejo de la afección sistémica por el proceso vasculítico<sup>92</sup>.

Por otro lado, tanto la presencia de lesiones cutáneas extensas de vasculitis como la debilidad muscular persistente y el aumento de las enzimas musculares implican un mayor riesgo de calcificaciones distróficas y de aparición de secuelas funcionales graves en estos enfermos. Se puede, por tanto, concluir que la aparición de vasculitis cutánea en los enfermos con DM juvenil es, lamentablemente, un signo de mal pronóstico<sup>93,94</sup>.

### CONCLUSIONES

Aunque la aparición de vasculitis en el contexto de las enfermedades del tejido conectivo es una complicación bien conocida, existen relativamente pocas publicaciones centradas en este grupo de enfermedades vasculíticas. Como hemos intentado plasmar en esta revisión, la asociación de vasculitis y conectivopatías reviste especial interés, tanto desde el punto de vista clínico y pronóstico como inmupatogénico y, a nuestro parecer, nuevos estudios epidemiológicos y clínicos podrían ser relevantes en el manejo terapéutico y seguimiento de estos enfermos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flores-Suárez LF, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in the connective tissue diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:396-401.
- Bacon PA, Carruthers DM. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin N Am*. 1995;21:1077-96.
- Sais G, Vidaller A, Juglà A, Serviñe O, Condom E, Peyrí J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. A clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:309-15.
- Sundy JS, Haynes BF. Rheumatoid arthritis. En: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases*. San Diego: Academic Press, 1988; p. 343-80.
- Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:151-76.
- Tureson C, Jacobson L, Bergström U. Extraarticular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999;38:668-74.
- Sokoloff L, MacLuskey RT, Bunin JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *AMA Arch Pathol* 1953;55:475-95.
- Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:439-57.
- Ellman P, Ball RE. «Rheumatoid disease» with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J* 1948;2:816-20.
- Bacon PA, Kitas GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis* 1994;53:621-3.
- McDuffie FC. Immune complexes in rheumatic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:37-43.
- Franco AE, Schur PH. Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971;14:231-8.
- Weisman M, Zuaifler N. Cryoimmunoglobulinemia in rheumatoid arthritis. Significance in serum of patients with rheumatoid vasculitis. *J Clin Invest*. 1975;56:725-39.
- Luthra HS, McDuffie FC, Hunder GG, Samayda EA. Immune complexes in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1975;56:458-66.
- Rapoport RJ, Kozin F, Mackel SE, Jordon RE. Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis. Correlation with circulating immune complexes and vasculitis. *Am J Med* 1980;68:325-35.
- Blann AD, Herrick A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:814-9.
- Salih AM, Nixon NA, Dawes PT, Matthey DL. Soluble adhesion molecules and antiendothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *J Rheumatol* 1999;26:551-6.
- Glass D, Soter NA, Schur PH. Rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1976;19:950-2.
- Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981;50:288-97.
- Golding JR, Hamilton MG, Gill RS. Arteritis of rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 1965;77:207-10.
- Schmid FR, Cooper NS, Ziff M, McEwen C. Arteritis in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1961;30:56-83.
- Bywaters EGL. Peripheral vascular obstruction in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions. *Ann Rheum Dis* 1957;16:84-103.
- Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH. A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *Am J Med* 1969;47:23-35.
- Abel T, Andrews BS, Cunningham PH. Rheumatoid vasculitis. Effects of cyclophosphamide on clinical course and levels of circulating immune complexes. *Ann Intern Med* 1980;93:407-13.
- Sams WM Jr, Claman HN, Kohler PF, McIntosh RM, Small P, Mass MF. Human necrotizing vasculitis. Immunoglobulins and complement in vessel walls of cutaneous lesions and normal skin. *J Invest Dermatol* 1975;64:441-5.
- Braverman IM, Yen A. Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine - induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:105-12.
- Sams WC Jr, Thorne EG, Small P, Mass MF, McIntosh RM, Stanford RE. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1976;112:219-26.
- Katz SI, Gallin JI, Hertz KC, Fauci AS, Lawley TJ. Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies and successful treatment with dapsone. *Medicine* 1977;56:443-55.
- Yiannias JA, El-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum. A clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:38-44.
- Winkelmann RK, Shroeter AL, Kierland RR, Ryan TM. Clinical studies of livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis). *Mayo Clin Proc* 1974;49:746-50.
- Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-42.
- Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. En: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby, 1998; p. 1-18.
- Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus: the Italian experience. *Lupus* 2000;9:417-23.
- Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996;135:355-62.
- Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a tale of three troikas. En: Lahita RG, editor. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 1999; p. 55-65.
- Yancey KB, Lawley TJ. Circulating immune complexes: their immunochemistry, biology and detection in selected dermatologic and systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:711-31.
- Chan OWT, Madaio MP, Shlomchik MJ. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic. Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. *J Immunol* 1999;163:3592-6.
- Chan OWT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibodies reveals an antibody-independent role for B-cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999;189:1639-47.
- Carvalho D, Savage COS, Isenber D, Pearson JD. IgG antiendothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus stimulate the release of two endothelial cell derived mediators which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum* 1999;42:631-40.
- Del-Papa N, Conforti G, Gambini D, La Rosa L, Tincani A, D'Cruz D, et al. Characterization of the endothelial surface proteins recognized by anti-endothelial antibodies in primary and secondary autoimmune vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:211-6.
- Takeuchi T, Amano K, Sekine H, Koide J, Abe T. Upregulated expression and function of integrin adhesive receptors in systemic lupus erythematosus patients with vasculitis. *J Clin Invest* 1993;92:3008-16.
- Sais G, Vidaller A, Juglà A, Condom E, Peyrí J. Adhesion molecules expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. An immunohistologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol* 1997;133:443-50.
- Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:287-92.
- Gibson GE, Su WPD, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
- Reyes E, Alarcón-Segovia D. Leg ulcers in the primary antiphospholipid syndrome: report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:63-6.
- Goldberger E, Elder R, Schwartz R, Phillips PE. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischaemia responding to corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1993;8:256-9.
- Ames P, Cianciaruso B, Bellizzi V. Bilateral renal artery occlusion in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome: thrombosis, vasculitis or both. 1992;19:1802-5.
- Rocca P, Siegel L, Cupps T. The concomitant expression of vasculitis and coagulopathy: synergy for marked tissue ischaemia. *J Rheumatol* 1994;21:556-60.
- Norden DK, Ostrov BE, Shafritz AB, von Feldt JM. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:273-8.
- Alegre VA, Winkelmann RK. Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:117-24.
- Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. A report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:211-9.
- Talal N. Sjögren's syndrome. *Bull Rheum Dis* 1966;16:404.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Whohl MJ, Bunin JJ. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965;44:187-231.
- Fox MI, Kang H. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:517-38.
- Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issue. *Ann Intern Med* 1980;92:212-26.
- Sais G, Admella C, Fantova MJ, Montero JC. Lymphocytic autoimmune hidradenitis, cutaneous leukocytoclastic vasculitis and primary Sjögren's syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1073-6.
- Alexander E. Skin manifestations of Sjögren's syndrome. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993; p. 221-2.
- Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1999;18:609-16.
- Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two types of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome: differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro (SS-A). *Arthritis Rheum*. 1985;28:1251-5.
- Alexander EL. Immunopathologic mechanisms of inflammatory vascular disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:280-5.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alén J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome. Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;81:270-80.
- Strauss WG. Purpura hypergammaglobulinemia of Waldenström. *N Engl J Med* 1959;260:857-60.



63. Kyle RA, Gleich GJ, Bayrid ED, Vaughan JH. Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:113-5.
64. Alexander E, Provost T. Sjögren's syndrome. Association of cutaneous vasculitis with central nervous system disease. *Arch Dermatol* 1987;123:801-10.
65. Niemela RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:4-13.
66. Scopelitis E, Pérez M, Biundo JJ. Anti-SS-A (Ro) antibody: a connective tissue disease marker. *J Rheumatol* 1985;12:1105-8.
67. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10 years follow-up. *Medicine* 1995;74:109-30.
68. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Anti-Ro (SS-A) antibody positive Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1997;6:105-11.
69. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, Bias WB, Arnett FC, Provost TT. Neonatal lupus erythematosus: clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 1984;63:362-78.
70. Maddison PJ, Mogavero H, Provost TT, Reichlin M. The clinical significance of autoantibodies to a soluble cytoplasmic antigen in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1979;6:189-95.
71. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.
72. Herrero C, Bielsa I, Font J, Lozano F, Ercilla G, Lecha M, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical pathologic findings in 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1057-62.
73. Johansson-Stephansson E, Koskimies S, partanen J, Kariniemi AL. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, histological and immunologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:73-83.
74. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-9.
75. Senecal JL, Chartier S, Rothfield N. Hypergammaglobulinemic purpura in systemic autoimmune diseases. Predictive value of anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) antibodies and treatment with indomethacin and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1995;22:868-75.
76. Monroe EW. Urticarial vasculitis. An update review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:88-95.
77. Gammon WR, Wheeler CE. Urticarial vasculitis. *Arch Dermatol* 1979;115:76-80.
78. Sharp GE, Irving W, Tan E, Gould G, Holman H. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148-59.
79. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:239-48.
80. Huerta-Yañez G, Sánchez-Guerrero J, Reyes E, Alarcón-Segovia D. Vasculitis en enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) [resumen]. *Rev Mex Reumatol* 1989;4:3.
81. Kraus A, Cervantes G, Barojas E, Alarcón-Segovia D. Retinal vasculitis in mixed connective tissue disease. A fluoro-angiographic study. *J Rheumatol* 1985;12:1122-4.
82. Ishikawa O, Tamura T, Ohnishi K, Miyachi Y, Ishii K. Systemic sclerosis terminating as systemic necrotizing angiitis. *Br J Dermatol* 1993;129:736-8.
83. Hervick AL, Oogarah PK, Freemont AJ, Marcusin R, Haeney M, Jayson MI. Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischaemia requiring amputation. *Ann Rheum Dis* 1994;53:323-6.
84. Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjögren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol* 1987;14:942-8.
85. Dyck PJB, Hunder GG, Dyck PJ. A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology* 1997;49:1641-5.
86. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Am Rheum Dis* 1993;52:857-61.
87. Feldman D, Hochberg M, Zizic T, Stevens MB. Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1983;10:85-9.
88. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Torrance R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990;126:633-7.
89. Barker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) in childhood. *Medicine* 1966;45:261-89.
90. Pachman LM, Maryjowski MC. Juvenile dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheum Dis* 1984;10:95-115.
91. Winkelmann RK. Dermatomyositis in childhood. *Clin Rheum Dis* 1982;8:353-68.
92. Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000;19:138-41.
93. Taies A, Guichard C, Salamon R, Maleville J. Prognosis in juvenile dermatomyositis: a cooperative retrospective study of 70 cases. *Pediatr Dermatol* 1985;2:275-81.
94. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983;103:882-8.