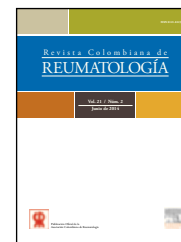


# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



## Artículo de revisión

# Vasculitis urticarial hipocomplementémica: aclaración histórica

Jorge E. Maldonado<sup>a,b,d,\*</sup> y Antonio Iglesias-Gamarra<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna, Mayo College of Medicine (1976), Rochester, Minnesota, EE. UU.

<sup>b</sup>Instituto Latinoamericano de Investigación Biomédica Aplicada (ILADIBA), Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>Academia Nacional de Medicina, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2013

Aceptado el 22 de mayo de 2014

### Palabras clave:

Vasculitis urticarial  
hipocomplementémica  
Lupus eritematoso sistémico  
Vasculitis  
Urticaria

## R E S U M E N

El síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica ha recibido enorme interés en la literatura médica, a partir de la publicación original en 1973, en *Mayo Clinic Proceedings*. El caso índice fue identificado en 1968, como entidad clínica distintiva, por uno de los coautores de la primera publicación y de la revisión actual (JEM), que cierra un ciclo de más de 45 años. Las características clínicas diferenciales del síndrome vasculitis urticarial hipocomplementémica determinaron que el Consenso 2012 sobre Nomenclatura de las Vasculitis de la *American Association of Rheumatology* le asignara un lugar propio dentro de las enfermedades vasculares inflamatorias. En los últimos años y, sobre todo, en los últimos meses, se ha reconocido el síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica como una forma monogénica de lupus eritematoso, lo cual completa la secuencia histórica de la enfermedad y la coloca dentro del espectro de trastornos del complemento.

El énfasis de la publicación está centrado en los aspectos históricos iniciales del proceso, que tienen el singular mérito de ser relatados por el principal autor y testigo, y que no habían sido publicados hasta ahora, aunque sí conocidos de manera personal o privada por reconocidos reumatólogos e inmunólogos.

La revisión histórica de la evolución del síndrome se ha fundamentado en la revisión de la literatura y en la concatenación de las observaciones ulteriores hasta finales de 2013, cuando se reconoció como una entidad específica y como una forma monogénica del lupus eritematoso.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgem@emsa.com.co (J.E. Maldonado)

**Hypocomplementemic urticarial vasculitis: Clarification of a historical fact**

## A B S T R A C T

**Keywords:**

Hypocomplementemic urticarial  
vasculitis  
Systemic lupus erythematosus  
Vasculitis  
Urticaria

Hypocomplementemic urticarial vasculitis has received extraordinary interest in the medical literature since the original publication in 1973 in *Mayo Clinic Proceedings*. The index case was identified in 1968 as a distinct clinical entity, by one of the co-authors of the first publication and of the current review, which closes a cycle of more than 45 years. The differential clinical characteristics of hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome determined that the 2012 Consensus on Nomenclature of Vasculitis of the American Rheumatology Association, designated the syndrome as a separate entity with its own place among the inflammatory vascular diseases. In the last few years, and particularly in the last few months, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome has been recognized as a monogenic form of lupus erythematosus, an observation that completes the historical sequence of the disease, and places it among the spectrum of complement disorders.

The emphasis of the article is centered on the initial historical aspects of the process, that have the unique merit of being recorded by the principal author and witness, and not previously published, albeit privately known by prominent rheumatologists and immunologists.

The historical review of the evolution of the syndrome is based on a review of the literature, relating subsequent observations until the end of 2013, when the syndrome was recognized as a monogenic form of lupus erythematosus.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

**Introducción**

La vasculitis urticariana es una entidad clínico-patológica que se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones cutáneas que parecen urticaria. Sin embargo, histológicamente se documenta una vasculitis leucocitoclástica.

Las manifestaciones cutáneas de las urticarias vasculíticas se caracterizan por ser dolorosas, acompañadas de sensación de quemaduras y prurito. La característica más importante es la persistencia de la lesión cutánea durante más de 24 horas, lo cual sugiere que se trata de una vasculitis leucocitoclástica o linfomonocítica y no de una urticaria no vasculítica, que es de pocas horas de duración y nunca permanece más de 24 horas<sup>1</sup>.

La vasculitis leucocitoclástica es un síndrome asociado a múltiples etiologías. La vasculitis urticariana puede ser idiopática, asociada a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado, infecciones, reacciones medicamentosas o representar una manifestación paraneoplásica. Algunas de esas vasculitis pueden ser normocomplementémicas o hipocomplementémicas y acompañarse de elevación de la sedimentación globular.

Una asociación de lupus eritematoso generalizado (LEG) con anticuerpos anti-O C1q puede estar presente en pacientes con LEG o lupus con vasculitis urticariana. En algunos de estos pacientes se pueden afectar otros órganos.

El informe inicial del síndrome de vasculitis urticarial (o urticariana) hipocomplementémica (en inglés "*hypocomplementemic urticarial vasculitis*" o HUV) apareció en 1973 en *Mayo Clinic Proceedings*<sup>2</sup> (ver anexo 1) y uno de nosotros (JEM) figura

como coautor. Ese caso índice, el primero registrado, fue visto en 1968 y, desde entonces, diferenciado clínicamente. Las manifestaciones principales eran vasculitis urticariana, artralgias y artritis.

Años después, Markus Napirei et al.<sup>3</sup>, de la Universidad de Essex, Alemania, describieron en ratones una mutación deficiente en *Dnasa 1* que desarrollaban una enfermedad parecida al lupus. *Dnasa 1* es la nucleasa requerida para remover el DNA de los anticuerpos nucleares presentes en los sitios de altos recambios. Que esa deficiencia se asocia al lupus, tanto en humanos como en ratones, lo demostró en 1981 el grupo de Eng Tan<sup>4</sup>.

En 2001, Koji Yasutomo et al.<sup>5</sup>, de la Universidad de Tokushima, documentaron la deficiencia de *Dnase 1* en pacientes con lupus y de ese modo demostraron la característica del lupus monogénico de acuerdo con los estudios clínicos de Belot y Cimaz<sup>6</sup>.

Revisada la secuencia histórica, a través del análisis sistemático de la literatura sobre la vasculitis urticariana hipocomplementémica, partiendo del caso original o índice, se logró establecer que el caso indentificado en 1968 por el Profesor Maldonado fue el primer caso reconocido de lupus monogénico. Allí la importancia de este informe.

**Materiales y métodos**

Se practicó una revisión actualizada hasta septiembre de 2013 sobre vasculitis urticaria (o urticariana) hipocomplementémica a partir de la publicación original de 1973. Se revisaron

las bases de datos de PubMed y Scielo, y se revisaron y cotejaron 174 referencias citadas en UpToDate hasta finales de 2013.

El proceso de revisión histórica partió de la revisión del caso índice de la publicación original sobre el síndrome HUV y el análisis de los casos publicados en la literatura que establecen el carácter clínico único de la entidad.

En ese proceso, los autores establecieron y documentaron la concatenación de la deficiencia característica del síndrome HUV con el lupus monogénico. Las principales publicaciones son analizadas a la luz de la evolución histórica y genética.

De esa manera la revisión tiene un doble aporte que cierra un ciclo de más de 45 años: la historia del caso índice y la correlación del síndrome HUV con el lupus monogénico.

## Resultados

Se identificaron alrededor de 200 artículos relacionados directa o indirectamente con el síndrome de HUV y a continuación se resume lo más relevante de este síndrome. Es importante anotar que siendo una nueva entidad (lupus monogénico), cuya precisión tomó más de 40 años, muchos casos o no fueron reconocidos como tales o fueron reportados de diferentes maneras. Por ende, la revisión histórica es puntual o no totalmente incluyente y en sentido estricto la parte inicial es anecdótica e inédita.

El Consenso 2012 de la *American Association of Rheumatology*<sup>7</sup> sobre nomenclatura de las vasculitis reconoce claramente el síndrome de HUV como una entidad clinicopatológica.

Los criterios diagnósticos mayores de HUV son urticaria de más de 6 meses de duración e hipocomplementemia.

Son criterios menores venulitis de la dermis demostrada por biopsia, artralgias o artritis, glomerulonefritis leve, uveítis o episcleritis, dolor abdominal recurrente y prueba positiva de precipitina por inmunodifusión para C1q con supresión asociada del nivel de C1q, criterios establecidos por investigadores de la Mayo Clinic en 1982, de acuerdo con Schwartz et al.<sup>8-26</sup>.

## Revisión histórica

A la luz de la inclusión definitiva del síndrome de HUV como entidad clínica independiente, sólidamente confirmada después de 45 años de la identificación como tal, por uno de nosotros, del caso índice que llevó a la primera publicación sobre el síndrome y a ulteriores publicaciones, hemos considerado de trascendental importancia para la ciencia colombiana hacer una aclaración histórica que consigne en la literatura médica el descubrimiento del primer caso de síndrome de HUV.

Como se reseña de manera descriptiva más adelante, luego de la evaluación en 1968, el caso pasó de ser “lupus eritematoso atípico” a ser registrado de manera que lo separaba de otras entidades similares o afines y como entidad clínica única o diferente, caracterizada por urticaria, artralgias e hipocomplementemia. Entre 1968 y 1972 aparecerían en la Clínica Mayo otros casos.

El recuento histórico que sigue a continuación, escrito originalmente en inglés, ha circulado entre expertos en el

ramo que han conocido la historia que hoy deseamos dejar consignada en la Revista de la Asociación Colombiana de Reumatología.

“I read with great personal interest the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Nomenclature of Vasculitides<sup>7</sup>. This Consensus includes hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV), also referred as anti-C1q vasculitis. The original report of HUV appeared in Mayo Clinic Proceedings in 1973<sup>2</sup> and I was one of the coauthors. On many occasions, albeit not in the Consensus, HUV has been given the eponym McDuffie Syndrome<sup>27</sup> to recognize the first author, Frank McDuffie, who was a former colleague of mine at the Mayo Clinic.

As the internist on the first case, I write to recount the history of HUV. The first patient (Case #1; Mrs. RE) was a young lady from northern Minnesota. Between 1965 and 1967 she had been seen at Mayo several times and had been labeled as “atypical lupus erythematosus”. In 1968, I was a young Assistant Professor of Medicine at the Mayo Clinic and during a rotation at St. Mary’s Hospital the resident on call presented this patient. From the first encounter I said to the group “this is not LE, this is something else”. A positive syphilis serology was not a false positive but a true positive, a fact corroborated by spinal tap and further VDRL tests. There were other clues, for example, repeatedly negative ANA.

As would be expected, many consultants participated, among them allergists, rheumatologists and immunologists including Dr. Fred McDuffie from the Rheumatology Immunology Laboratory. Hypocomplementemia was found but the most accepted diagnosis among others for the mysterious case was C1 esterase deficiency. However I stubbornly insisted in a “new disease”.

At the time of discharge we had a descriptive name with the clinical and laboratory components. I decided to treat the patient as having an immune disorder and gave immunosuppressive therapy. The patient responded.

Years passed and Fred McDuffie called me and said “George, you were right, we have now other cases and we would like to publish them. Would you contribute your case and be in the paper?” By then I was totally immersed in hematology electron microscopy research but I agreed. Among the coauthors were Eduardo Samayoa, a resident from Guatemala City (today a rheumatologist) and Paul Andreini, a classmate of mine as resident in internal medicine, who had seen one of the other patients in the group. The rest is history, especially the paper in Mayo Proceedings, which records as index case (#1) the original patient that established a new clinical entity.

In the sunset of my life, I feel compelled to tell this story, which at the time was well known by distinguished rheumatologists and immunologists like Donato Alarcón-Segovia and Antonio Iglesias-Gamarra. The story is valuable for the history of medicine and especially of rheumatology and immunology”.

## Compilación y análisis de la literatura

Al documentar la historia del profesor Maldonado nos propusimos revisar críticamente el comportamiento de la HUVS

como una entidad clínico patológica, como una 'new disease', de acuerdo con el coautor del artículo quien estudió a la primera paciente. Este es un análisis histórico centrado en hechos probatorios.

El doctor Fred McDuffie era, para la época, el director del Laboratorio de Inmunología y Reumatología de la Mayo Clinic, institución donde, en el Laboratorio de Hematología, se describió la célula LE por Malcom M. Hargraves, Hellen Richmond y Robert Morton, hallazgo reportado en la revista de la Clínica Mayo, *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*<sup>5</sup>.

Allí mismo se descubre la cortisona, por el grupo dirigido por el doctor Philip Hench, el primer premio Nobel otorgado a un reumatólogo. Podemos afirmar que en la Clínica Mayo nace la reumatología y se expande hacia todo Estados Unidos y al mundo y, por ende, se desarrolla y se estructura uno de los primeros laboratorios clínicos de reumatología e inmunología.

### **Controversia sobre el síndrome HUV y evolución inmunológica hacia una forma de lupus eritematoso monogénico**

Algunas controversias han surgido por este síndrome, como la planteada por Davis et al.<sup>28</sup>, en 1998, porque ellos observaron que más del 50% de los pacientes desarrollaba lupus.

Con base en estudios genéticos recientes es de aceptación creciente que el síndrome HUV es asociado de manera especial al lupus. Sin embargo, de acuerdo con 174 artículos, sobre el tema, revisados en UpToDate, esa vinculación del síndrome HUV pasó desapercibida hasta llegar a los estudios genéticos.

Como lo reportaron Aydogan et al.<sup>29</sup>, en el 2006, el anticuerpo se une a la región similar al colágeno del C1q en el 100% de los pacientes en el HUVS, pero también se detecta en el 30%-35% de los pacientes con lupus<sup>30,31</sup>. Por ello se considera que el anticuerpo anti-C1q es un criterio específico para el HUVS. La unión del complejo inmunitario C1q-anti-C1q inicia la actividad de la enfermedad<sup>32-43</sup>.

Se considera al lupus como una enfermedad autoinmune clásica, tipo 3 de acuerdo con los criterios de Gell y Coombs. Los estudios genéticos, que han utilizado el método de 'Genomawide Association' han identificado más de 30 loci en pacientes lúpicos. Como es una enfermedad muy heterogénea, multifactorial y multigénica, es posible que existan múltiples vías asociadas. Pocos casos en niños han sido reportados, como el de Waldo et al.<sup>44</sup>, reportado en 1985, el del grupo de pediatras italianos Martini et al.<sup>45</sup>, reportado en 1994 y la publicación de Renard et al.<sup>46</sup>, en 1998.

Al estudiar una familia con tres niños afectados, que desarrollaron la enfermedad en sitios y a edades diferentes, Z. Birsin Özçakar et al.<sup>47,48</sup>, utilizando la tecnología "Autozygosity mapping combined with whole-exome sequencing", encontraron la mutación c.289\_290 del Ac en el DNASE1L3 loci, que incluye diferentes mecanismos genéticos como apoptosis, ubiquitinación y respuesta inmunitaria a través de complejos inmunitarios como fagocitosis de C1q-antiC1q.

En cuanto a las diferentes mutaciones asociadas a casos con lupus, estas son raras a nivel mendeliano, pero al identificar estas mutaciones podemos lograr entender la patogénesis del lupus. Una de estas proteínas codificadas por el DNA

SEIL3 es uno de los homólogos que se encuentra asociada al DNAasa I, que funciona como una endonucleasa que escinde el ADN de simple y de doble cadena. Con la mutación de DNA SEIL3, se produce una pérdida de la tolerancia inmunológica con una gran reactividad de clones de células B, que producen anticuerpos anti-C1q, con formación de complejos inmunitarios, que se depositan en las membranas celulares de diferentes órganos con consumo del complemento, tal como se describe en el HUVS.

Solo hasta 1994, Wisnieski et al.<sup>49</sup> informan dos casos de gemelos idénticos con HUVS, que desarrollaron la enfermedad en sitios y a edades diferentes y sugieren que estos tienen, posiblemente, un origen genético, así como algunos factores ambientales que puedan activar el inicio de la enfermedad. Dos años después, Z. Birsin Özçakar et al.<sup>47</sup>, de la Universidad de Ankara, en Turquía, informan 3 hermanos con HUVS y en el número de agosto de 2013, de la revista *Arthritis and Rheumatism* este grupo de la Universidad de Ankara y de la Universidad de Miami, estudiaron 3 hermanos y en la familia 2, otros dos niños<sup>13</sup>.

En el año 2000, en un artículo seminal Napirei et al.<sup>3</sup>, en el *Nature Genetics* logran demostrar la deficiencia de la enzima DNAasa I en ratones que desarrollan síntomas compatibles con lupus. Al remover el DNA de los núcleos celulares se genera un alto recambio celular, sin autocontrol a través del ADN.

Un año después, Yasumoto et al.<sup>5</sup>, en Japón, describen 2 pacientes con lupus en quienes se logra demostrar una mutación del DNASE1L3 y se documenta la forma monogénica de un lupus familiar. Estos estudios demuestran la forma monogénica del lupus. Belot y Cimaz<sup>6</sup> describen de manera brillante los diferentes hallazgos hasta esa época.

Queremos resaltar que quien primero mencionó y describió la asociación de la deficiencia de algunos componentes del complemento a casos benignos de lupus fue Vincet Agnello<sup>50</sup>, de Boston, en los años 70.

Se han descrito casos de lupus monogénico en lupus juvenil y en algunos pacientes con fenotipos parecidos al lupus, debido a mutaciones asociadas tanto a los diferentes genes del complemento como las deficiencias del C1QA, C1QB, C1QC, C4B de acuerdo con una revisión publicada en el 2009<sup>50</sup>.

También se ha demostrado la asociación con alelos nulos de C4AC (C4AQO), que en algunas poblaciones se encuentra en desequilibrio de enlace con el B8, que es un haplotipo de DR3 del complejo mayor de histocompatibilidad de acuerdo con el estudio de Davies et al.<sup>51</sup>.

Lee-Kirsch et al.<sup>52</sup>, en el año 2007, describen la mutación de la exonucleasa TREX1 asociada a casos con lupus familiar. Recientemente, Alexandre Belot y un grupo de investigadores de Lyon<sup>53</sup>, del INSERM en Francia, describen la deficiencia de la CS Protein Kinasa como una causa mendeliana de un lupus juvenil. Se considera que la proteína CS Protein Kinasa regula la tolerancia de las células B, que previene la auto-reactividad. La deficiencia de esa proteína hace que se pierda el control y apoptosis de las células B, lo que permite una gran proliferación de células, con gran producción de auto-anticuerpos.

Con esta revisión, volvemos al trabajo extraordinario, de Z. Birsin Özçakar en el que documenta claramente la mutación de la DNASE1L3 en las dos familias en el síndrome de

vasculitis, urticaria e hipocomplementemia o síndrome HUVS, descrito en el artículo original de McDuffie et al., en 1973<sup>2</sup>.

Queremos resaltar con esta revisión la importancia del primer caso de un lupus monogénico de tipo genético y familiar, que después de 40 años y de múltiples publicaciones demostramos que es el primer caso publicado en la literatura universal.

## Se cierra un ciclo histórico de más de 40 años

La observación clínica pionera de Maldonado en 1968 identificó un síndrome clínico-patológico único y diferente, afín sí pero que no encuadraba con el lupus eritematoso clásico, de tanto reconocimiento en la Clínica Mayo.

Durante las siguientes décadas quedó empotrada en los anales de la historia de la medicina el síndrome de HUV o síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica.

Sin embargo, a través de la genética como se vino a saber, hace poco, que la alteración o mutación de un gen es el puente entre el lupus eritematoso con el síndrome HUV como variante monogénica del lupus.

Para la historia queda registrado que un hematólogo colombiano identificó el primer caso mundial de HUV.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Venzor J, Lee WL, Houston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:201-16.
- McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proceedings*. 1973;48:340-8.
- Napirei M, Karsunky H, Zevnik B, Stephan H, Mannherz HG, Mörröy T. Features of systemic lupus erythematosus in Dnase-1 deficient mice. *Nat Genet*. 2000;25:177-81.
- Chitrabamrung S, Rubin RL, Tan EM. Serum deoxyribonuclease I and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1981;1:55-60.
- Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urishihara M, Kuroda Y. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2001;28:313-4.
- Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:10:21.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
- Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:231-8.
- Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*. 1977;296:1440-2.
- Warin RP. Urticarial vasculitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286:1919-20.
- Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:24-31.
- Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:183-213.
- Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, Furey NL, Schmid FR, Gewurz H. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med*. 1980;68:867-75.
- Chen HJ, Bloch KJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, jaccoud's arthropathy, valvular heart disease, and reversible tracheal stenosis: a surfeit of syndromes. *J Rheumatol*. 2001;28:383-6.
- Agnello V, Ruddy S, Winchester RJ, Christian CL, Kunkel HG. Hereditary C2 deficiency in systemic lupus erythematosus and acquired complement abnormalities in an unusual SLE-related syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11:312-7.
- Soter NA, Austen KF, Gigli I. Urticaria and arthralgias as manifestations of necrotizing angitis (vasculitis). *J Invest Dermatol*. 1974;63:485-90.
- Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, Winchester RJ, Kundel HG. C1g precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971;134:228s-241s.
- Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:231-8.
- Sissons JG, Peters DK, Williams DG, Boulton-Jones JM, Goldsmith HJ. Skin lesions, angio-oedema, and hypocomplementaemia. *Lancet*. 1974;2:1350-2.
- Feig PU, Soter NA, Yager HM, Caplan L, Rosen S. Vasculitis with urticaria, hypocomplementemia, and multiple system involvement. *JAMA*. 1976;236:2065-8.
- Schultz DR, Perez GO, Volanakis JE, Pardo V, Moss SH. Glomerular disease in two patients with urticaria-cutaneous vasculitis and hypocomplementemia. *Am J Kidney Dis*. 1981;1:157-65.
- Wisniewski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of Clq in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 1992;19:884-8.
- McNeil DJ, Kinsella TD, Crawford AM, Fritzler MJ. The AHA syndrome: arthritis, hives and angioedema. *Rheumatol Int*. 1987;7:277-9.
- Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17:565-9.
- Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "Tart" cell and the "L. E." cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1948;23:25-8.
- Davis MDP, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:899-905.
- Buck A, Christensen J, McCarthy H. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:36-46.
- Davis MDP, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(6 Pt 1):899-905.

29. Aydoğan K, Karadoğan SK, Adim SB, Tunalı S. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 2006;45:1057-61.
30. Wisniewski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1119-27.
31. Wisniewski JJ, Jones SM. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1992;148:1396-403.
32. Agnello V, Debraccio MME, Kunkel HG. Hereditary C2 deficiency with some manifestations systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1972;108:837-40.
33. Cox AJ. Pathologic changes in hypersensitivity angitis. En: Helwig EB, Mostofi FK, editores. *The skin.* Baltimore: the Williams & Wilkins Co; 1971. p. 279-92.
34. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:899-905.
35. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:599-605.
36. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:441-8.
37. Mathison DA, Arroyave CM, Bhat KN, Hurewitz DS, Marnell DJ. Hypocomplementemia in chronic idiopathic urticaria. *Ann Intern Med.* 1977;86:534-8.
38. Nathony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:177-83.
39. Soter NA. Urticarial vasculitis. En: Champion RH, Greaves MW, Kobza Black A, Pye RJ, editores. *The urticarias.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. p. 141-8.
40. Gammon WR, Wheeler CE Jr. Urticarial vasculitis: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1979;115:76-80.
41. O'Donnell B, Black AK. Urticarial vasculitis. *Int Angiol.* 1995;14:166-74.
42. Cadnapaphornchai MA, Saulsbury FT, Norwood VF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a pediatric case. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:328-31.
43. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol.* 1982;107:87-93.
44. Waldo FB, Leist PA, Strife CF, Forristal J, West CD. Atypical hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in a child. *J Pediatr.* 1985;106:745-50.
45. Martini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisniewski JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):742-4.
46. Renard M, Wouters C, Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Eur J Pediatr.* 1998;157:243-5.
47. Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Altugan FS, Kavaz A, Ensari A, Ekim M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int.* 2013;33:763-6.
48. Özçakar ZB, Foster J 2nd, Diaz-Horta O, Kasapcopur O, Fan YS, Yalçınkaya F, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2183-9.
49. Wisniewski JJ, Emancipator SN, Korman NJ, Lass JH, Zaim TM, McFadden ER. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1105-11.
50. Agnello V, Koffler D, Eisenberg GW. C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: Characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med.* 1971;134:228-41.
51. Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009;46:2774-83.
52. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, SenekoL, Engel K, Lee YA, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2007;39:1065-7.
53. Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI. Protein kinase C $\delta$  deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2161-71.



## Anexo 1

# Hypocomplementemia With Cutaneous Vasculitis and Arthritis

## Possible Immune Complex Syndrome

Four patients had recurrent attacks of erythematous, urticarial, and hemorrhagic skin lesions associated with synovitis and sometimes with abdominal distress. Skin biopsies showed necrotizing vasculitis, with deposition of immunoglobulins and complement in vessel walls in one patient and a more diffuse, milder inflammation in two. Renal biopsies in two patients showed mild membranoproliferative glomerulonephritis; one of these showed lumpy deposits of IgG and complement on the glomerular basement membrane. Hypocomplementemia, with low levels of both early- and late-reacting components of complement, was present during attacks. The sera of these patients contained only trace amounts of cryoglobulins and lacked significant amounts of antinuclear or anti- $\gamma$ -globulin antibodies. Two sera formed precipitin lines against a monoclonal rheumatoid factor and two formed them against C1q, observations which suggest the presence of circulating immune complexes in the blood. We suspect that these patients may have a hitherto undescribed immune complex disease.

Serum complement levels may be low in patients with certain cutaneous diseases suspected of having an immune origin. Among these are lupus erythematosus (LE),<sup>1</sup> cutaneous vasculitis associated with rheumatoid arthritis, and an occasional drug reaction.<sup>2</sup> Recently we saw four patients who had a characteristic urticaria-like skin eruption, arthralgia, synovitis, and hypocomplementemia. Three patients had episodes of abdominal distress. Mild glomerulonephritis developed in two patients. The absence of basement membrane deposition of immunoglobulins in the cutaneous lesions, the lack of evidence for typical LE nephritis, and the negative tests for LE factor made it unlikely that these patients had disseminated LE. Although trace to small amounts of cryoglobulins were occasionally present in three patients, anti- $\gamma$ -globulins (rheumatoid factor) were absent; therefore, they probably did not have the syndrome of LoSpalluto and associates<sup>3</sup> and Meltzer and co-workers.<sup>4</sup> The presence of immunoglobulins and complement in tissue lesions as well as circulating material reacting with C1q and monoclonal rheumatoid factor suggests that these patients have a hitherto undescribed immune complex syndrome.

### MATERIALS AND METHODS

*Immunologic Tests.*—Serum immunoglobulins were determined by the quantitative radial immunodiffusion method of Mancini and associates.<sup>5</sup> Antinuclear antibodies were measured by an indirect technique in which fluorescein-conjugated anti-human-immunoglobulin serum was used with rabbit liver as substrate. Anti-DNA was measured by the passive hemagglutination method of Koffler and co-workers.<sup>6</sup> Anti-DNP was tested by the method of Friou.<sup>7</sup> Rheumatoid factor was assayed by the latex particle fixation test of Singer and Plotz<sup>8</sup> and also by the sensitized human cell test (Ripley) of Waller and Vaughan.<sup>9</sup>

FREDERIC C. McDUFFIE, M.D.  
DEPARTMENTS OF INTERNAL  
MEDICINE AND MICROBIOLOGY  
AND IMMUNOLOGY

W. MITCHELL SAMS, JR., M.D.  
DEPARTMENT OF DERMATOLOGY

JORGE E. MALDONADO, M.D.  
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

PAUL H. ANDREINI, M.D.  
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

DOYT L. CONN, M.D.  
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

EDUARDO A. SAMAYOA, M.D.  
RESIDENT IN RHEUMATOLOGY\*

This investigation was supported in part by Research Grant AM-11630 from the National Institutes of Health, Public Health Service.

\*Mayo Graduate School of Medicine (University of Minnesota), Rochester.