

## Vasculitis leucocitoclástica secundaria a ciprofloxacino

J.R. Doménech, J. Afonso, J. Gómez-Pavón, E. Betancor y M. Isach

Servicio de Geriátría. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. España.

### RESUMEN

La vasculitis leucocitoclástica, también denominada predominantemente cutánea, es la manifestación cutánea a la presencia en el organismo de un antígeno, generalmente exógeno, y de gran variabilidad etiopatogénica. Que ocasione una afectación casi exclusivamente cutánea y no de otros órganos, con frecuencia afectados en otros tipos de vasculitis, da lugar a que se trate de un proceso por lo general leve y reversible tras la identificación del antígeno responsable, hecho que, por otra parte, supone todo un reto diagnóstico para el clínico. Se presenta el caso de un varón de 84 años diagnosticado de vasculitis leucocitoclástica secundaria a tratamiento con ciprofloxacino. Realizamos una revisión de las causas de esta enfermedad así como de su diagnóstico y tratamiento, que en el caso que nos ocupa suele ser reversible tras la supresión del tratamiento antibiótico.

### Palabras clave

Vasculitis. Anciano. Ciprofloxacino.

### Ciprofloxacin-induced leukocytoclastic vasculitis

### ABSTRACT

Leukocytoclastic vasculitis, also called predominant cutaneous vasculitis, is a cutaneous manifestation of the presence of a systemic antigen, generally exogen, with wide etiopathogenic variability. Because the skin is almost exclusively involved while other organs that are usually affected by other types of vasculitis remain unaffected, the process is usually mild and reversible once the responsible antigen has been identified. This, however, represents a diagnostic challenge. We present the case of an 84-year-old man diagnosed with ciprofloxacin-induced leukocytoclastic vasculitis. We review the aetiology, diagnosis and treatment of this entity, which is usually reversible after withdrawal of antibiotic treatment.

### Key words

Vasculitis. Elderly. Ciprofloxacin.

Correspondencia: Dr. J. Gómez Pavón.  
Servicio de Geriátría. Hospital Central de la Cruz Roja.  
Avda. Reina Victoria, 24-26. 28003 Madrid. España.

Recibido el 24-3-04; aceptado el 24-4-04.

### INTRODUCCIÓN

La vasculitis leucocitoclástica, de hipersensibilidad o de afección predominantemente cutánea, engloba un grupo heterogéneo de procesos con un punto en común: afección de los pequeños vasos de la piel. Estas tres denominaciones hacen referencia a un mismo proceso de reacción de hipersensibilidad cutánea desmedida frente a un antígeno, por lo general exógeno, y de origen diverso, como puede ser un fármaco, un cuadro infeccioso o un estímulo antigénico derivado de una neoplasia<sup>1</sup> (tabla 1). Existe afección predominante de las vénulas poscapilares; además, los capilares y las arteriolas pueden verse involucradas, y durante la fase aguda se observa un depósito de residuos nucleares de los neutrófilos que infiltran la pared vascular. Aunque este dato histológico es muy característico, no es constante, de ahí que algunos autores prefieran denominar a este tipo de vasculitis de «afección predominante de la piel», por respetar generalmente otros órganos diana afectados en el resto de las vasculitis no leucocitoclásticas.

La lesión cutánea predominante consiste en una púrpura palpable, que puede cursar con otras manifestaciones, como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y urticaria crónica o recurrente. Puede haber afección en otros órganos, en cuyo caso

TABLA 1. Etiopatogenia de la vasculitis con afección predominantemente cutánea (leucocitoclástica o de hipersensibilidad)

*Con estímulos exógenos comprobados o sospechosos*  
Vasculitis inducida por fármacos  
Enfermedad del suero o reacciones afines  
Vasculitis asociada a enfermedades infecciosas  
*Con probable participación de antígenos endógenos*  
Vasculitis asociadas a neoplasias  
Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo  
Vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes  
Vasculitis asociadas a déficit congénito del sistema del complemento

Adaptada de Fauci<sup>1</sup>.

los datos de laboratorio relativos a la afección funcional de éstos orientarán hacia su grado de participación en el síndrome concreto que origina la manifestación cutánea. En la evolución de la enfermedad podrían predominar los síntomas y los signos generales, como la fiebre, el malestar, las mialgias y la anorexia.

El diagnóstico se realiza demostrando las lesiones vasculares en la biopsia, aunque el aspecto más importante es la búsqueda de la etiología de la vasculitis, ya sea un agente exógeno (fármaco o infección) o endógeno (neoplasia). Se debe realizar una exploración física cuidadosa y completar el estudio con pruebas de laboratorio para descartar la posibilidad de una enfermedad subyacente.

El cese de la exposición al alérgeno involucrado y/o el tratamiento específico de la enfermedad subyacente suele resolver las lesiones cutáneas a los pocos días, aunque ocasionalmente existe tendencia a la recidiva durante los primeros meses tras la exposición.

## CASO CLÍNICO

Varón de 87 años, que ingresa en una unidad geriátrica de agudos (UGA) procedente de unidad de media estancia (UME), donde había ingresado 15 días antes, para su recuperación funcional. Hacía 25 días que había ingresado en la UGA para estudio desde las consultas externas, con diagnósticos primarios al alta de infección del tracto urinario, con retención aguda de orina, insuficiencia renal aguda moderada obstructiva, cáncer de próstata, hipotiroidismo primario, demencia vascular moderada (CDR 2), síndrome confusional agudo (SCA) y pérdida funcional secundaria.

### Antecedentes personales

El paciente presentaba hipertensión arterial, sin otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos. No presentaba alergias medicamentosas. Refería la amputación infracondílea del miembro inferior izquierdo secundaria a una herida de guerra, y era portador de prótesis desde hacía 10 años. Presentaba antecedentes de accidente isquémico transitorio en 2 ocasiones y en ambos territorios carotídeos, con cuadros confusionales agudos en sus respectivos ingresos hospitalarios. Seguía tratamiento habitual con tiroxina, ácido acetilsalicílico, enalapril, omeprazol, un antiandrogénico (bicalutamida) y un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuprorelina), en formulación *depot*.

### Situación basal

Antes del primer ingreso en la UGA:

— Funcional: dependencia parcial para el autocuidado. Precisaba ayuda de una persona para la deambula-

ción, que realizaba con bastón y prótesis en el miembro inferior izquierdo. Era continente fecal. Presentaba incontinencia urinaria de urgencia y funcional con prostatismo. Comía solo. Para el resto de actividades era dependiente.

— Mental: presentaba deterioro cognitivo moderado de perfil vascular de aproximadamente 6 meses de evolución, con antecedentes de SCA en relación con ingresos hospitalarios previos, con pérdida de todas las actividades instrumentales (dinero, medicación, compra, teléfono). Presentaba hábito distímico. Estaba institucionalizado desde hacía 2 meses, por pérdida progresiva del control de los esfínteres y dependencia funcional, con pérdida de deambulación y de transferencias, y con agitación psicomotriz nocturna.

— Social: casado, con dos hijas, con buen apoyo sociofamiliar.

En el ingreso en la UME, comía solo, controlaba el esfínter fecal, portaba la sonda vesical y mantenía bipedestación, con ayuda de una persona; era dependiente para el resto de actividades básicas de la vida diaria. Desde el punto de vista mental, presentaba un deterioro cognitivo moderado (Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo: 14/35), sin trastornos de conducta asociados y buena colaboración al tratamiento rehabilitador. El objetivo en la UME era mejorar la situación funcional en cuanto a las transferencias y la deambulación.

### Evolución

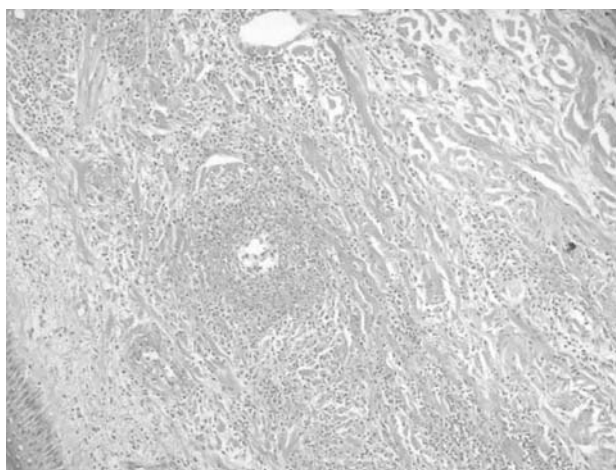
En la UME, con buena progresión funcional, presentó un cuadro febril que se atribuyó a una infección urinaria y se inició tratamiento empírico con amoxicilina-ácido clavulánico y, tras un crecimiento significativo de *Staphylococcus aureus* meticilín resistente en urocultivo, se modificó el tratamiento por ciprofloxacino, según el antibiograma, junto con medidas de aislamiento de contacto. Posteriormente, se produjo un deterioro de la función renal, con mala evolución clínica, por lo que se decidió su traslado a UGA. Coincidiendo con el traslado, presentó un cuadro cutáneo que consistía en lesiones purpúricas-petequiales diseminadas, tras 3 días de tratamiento con ciprofloxacino (fig. 1). Las lesiones cutáneas se extendían predominantemente por ambos miembros inferiores, eran confluentes, de bordes geográficos y alcanzaban la parte inferior de tronco y las manos; no eran descamativas ni pruriginosas. El resto de la exploración general era normal.

### Pruebas complementarias

En la analítica presentaba los siguientes parámetros: hemoglobina, 11,1 g/dl; hematocrito, 34,7%; VCM, 88,1 fl; leucocitos  $12.300 \times 10^9/l$  (un 88% de granulocitos), resto de fórmula normal; plaquetas  $277.000 \times 10^9/l$ ; velocidad de sedimentación globular (VSG) 1, 52 mm; VSG 2, 87 mm; urea, 157 mg/dl; creatinina, 2,11 mg/dl; sodio, 146 mEq/l; potasio, 5,8 mEq/l; albúmina, 2,38 g/dl; resto



**Figura 1.** Lesiones purpúricas macroscópicas, confluentes, en ambos miembros inferiores.



**Figura 2.** Hematoxilina-eosina (10): dermis con denso infiltrado inflamatorio neutrofílico, con núcleos fragmentados (polvo nuclear), centrado en los vasos.

de parámetros bioquímicos, incluido el perfil hepático, en el rango de la normalidad. Coagulación normal. El estudio de anemia no presentaba alteraciones. La tirotropina (TSH) era de 2,63  $\mu$ U/ml (normal); el antígeno prostático específico (PSA), de 57 mg/ml, y la proteína C reactiva, de 12 mg/dl. El factor reumatoide era negativo. Presentaba anticuerpos anti-HBc positivos, y el resto de la serología de hepatitis era negativa (VHC, VHA, HbsAg y anticuerpos anti-HBs). La prueba de sangre oculta en heces era negativa. El sedimento urinario destacaba 125 leucocitos/campo; el resto era anodino. La prueba de Mantoux fue negativa. Los marcadores tumorales (CEA, alfafeto-proteína) fueron negativos, así como los hemocultivos.

La ecografía abdominal evidenciaba un bazo de morfología normal, con presencia de una lesión nodular de 7 cm de diámetro, con margen periférico hiperecogénico, compatible con un quiste hidatídico calcificado o hematoma calcificado. Se observaba hidronefrosis bilateral de larga evolución, con atrofia parenquimatosa difusa, así como una vejiga con una marcada trabeculación mural difusa, en relación con signos de lucha. La próstata estaba difusamente aumentada, con un volumen de 150 ml.

En la tomografía axial computarizada de cráneo (estudio sin contraste) se observaba atrofia cerebral y cerebelosa difusamente distribuida, así como una lesión isquémica antigua en la región frontoparietal derecha.

En la exploración dermatológica se reconocían puntos necróticos en el centro de las lesiones, dato que diferencia el cuadro de una situación de púrpura secundaria a fragilidad capilar, en el contexto de una estasis venosa crónica, por lo que se estableció el diagnóstico provisional de vasculitis leucocitoclástica y se realizó una biopsia cutánea, que dio como resultado un infiltrado dérmico inflamatorio neutrofílico, con núcleos fragmentados, degeneración fibrinoide e inflamación compatible con el diagnóstico de sospecha de vasculitis leucocitoclástica (fig. 2).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial ante las lesiones cutáneas de la púrpura que debemos plantearnos en este caso es el de:

### 1. Origen infeccioso (sepsis):

- Localizada, urinaria en este caso.
- Endocarditis.
- Meningococemia.

### 2. Coagulación intravascular diseminada.

3. Vasculitis; hay que descartar, fundamentalmente, aquellas con afección sistémica o necrosantes (panarteritis nudosa y enfermedad de Churg-Strauss).

El origen séptico de la púrpura cutánea era poco probable, ya que no existían criterios clínicos ni analíticos para realizar esta afirmación, sin necesidad de haber realizado un ecocardiograma y una punción lumbar. En ninguna prueba complementaria de las realizadas se ponía de manifiesto afección funcional específica de ningún órgano en concreto que hiciera sospechar una vasculitis con afección sistémica, por lo que el diagnóstico que más se aproximaba era el de vasculitis por hipersensibilidad, que quedó confirmado tras la realización de la biopsia cutánea. En este punto es donde ciertamente encontramos la dificultad diagnóstica, a la hora de averiguar el origen de la vasculitis en un paciente en el que confluyen tantas enfermedades, en particular la infecciosa y la neoplásica, a lo que se añade la posibilidad, siempre abierta, del origen farmacológico.

El origen infeccioso es una causa frecuente, aunque se ha conseguido demostrar en pocos casos. Existen diversas citas en la bibliografía que hablan de este origen, algunos más comunes<sup>1</sup>, como procesos neumónicos, urinarios, etc., y otros menos, como la encefalitis e

infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*<sup>2</sup>, cuadros de endocarditis por *Streptococcus bovis*<sup>3</sup> y hepatitis C<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos, el tratamiento antibiótico específico suele resolver el cuadro cutáneo.

Las neoplasias también se han descrito como origen de este tipo de reacciones cutáneas, y los linfomas son los que quizá ocupan el primer puesto, aunque se han descrito casos de aparición de síndromes paraneoplásicos cutáneos de este tipo en pacientes con cáncer de próstata<sup>5</sup>, pulmón<sup>6</sup> y otras neoplasias hematológicas, como la policitemia vera<sup>7</sup>.

Los fármacos ocupan otro grupo importante de posibles desencadenantes de vasculitis por hipersensibilidad. La lista de fármacos más tradicional (alopurinol, tiazidas, oro, sulfamidas, fenitoína y penicilina) se ha visto incrementada en los últimos años: el celecoxib<sup>8,9</sup>, el omeprazol<sup>10</sup> y el ciprofloxacino<sup>11,12</sup> son sólo algunos ejemplos. Es necesario revisar cuidadosamente la historia farmacológica y considerar cualquier principio activo susceptible de haber originado el cuadro cutáneo. En estos casos, un dato que se debe tener muy en cuenta es que las lesiones suelen predominar en los miembros inferiores, como es el caso de nuestro paciente.

El origen de la vasculitis en el paciente descrito, así como en otros casos, es, en ocasiones, difícil de determinar. El paciente presentaba una neoplasia prostática, a juzgar por el valor del PSA, dado que por su estado de fragilidad no se llegó a realizar una biopsia durante su primer ingreso en la UGA y fue valorado por el urólogo, que inició tratamiento ya específico durante alrededor de 20 días, con tratamiento antiandrogénico (bicalutamida) y análogo de la LHRH (leuprorelina) en formulación *de-pot*. Por otra parte, presentaba un cuadro infeccioso de origen urinario, aunque lo que realmente determinó la mejoría de las lesiones fue la suspensión del tratamiento con ciprofloxacino, decisión tomada al advertir la directa relación entre el comienzo del cuadro cutáneo y el tratamiento antibiótico citado. El paciente fue dado de alta y reubicado de nuevo en la residencia, tras la desestimación de rehabilitación, donde realiza la deambulación y las transferencias con ayuda de una persona.

En ausencia de enfermedad sistémica, el tratamiento es sintomático. En casos de presentación grave, con afección sistémica de otros órganos, el tratamiento indicado es el mismo que en otras vasculitis más graves (ne-

crosantes, enfermedad de Wegener), pero a diferencia de la buena respuesta que éstas presentan a los corticoides e inmunosupresores, en las vasculitis leucocito-clásticas ésta es variable. Si la enfermedad cutánea es grave se puede usar prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, y en caso de afección grave exclusivamente cutánea se puede utilizar la dapsona<sup>1</sup>. Generalmente el abordaje estriba en la identificación del alérgeno y en su tratamiento activo (antibiótico o terapia específica de la neoplasia en su caso) o pasivo (supresión del fármaco), como ocurrió con nuestro paciente.

## AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Dra. M.L. González, del Servicio de Anatomía Patológica, y al Dr. J. Barrio, del Servicio de Dermatología del Hospital Central de la Cruz Roja, por su colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci AS. Síndromes de las vasculitis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. 14.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; p. 2180-2.
2. Pérez C, Montes M. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Arch Intern Med 2002;162:352-4.
3. López García F, Enriquez R, Amoros F, Teruel A. Acute renal failure and leukocytoclastic vasculitis as the presenting form of infectious endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. Nefrología 2002;22:206-7.
4. Houman MH, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Khanfir M, B'Chir S, Miled M. Leukocytoclastic vasculitis, cryoglobulinemia and medullary aplasia associated with Hepatitis C. Tunis Med 2001;79:398-400.
5. Couzi L, Cluzeau J, Skopinski S, Constans J, Conri C. Henoch-Schönlein purpura and prostate cancer. Rev Med Interne 2002;23:717-9.
6. Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Squamous cell carcinoma of the lung presenting with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. Angiology 2001;52:641-4.
7. Gerlini G, Prignano F, Pimpinelli N. Acute leukocytoclastic vasculitis and aquagenic pruritus long preceding polycythemia rubra vera. Eur J Dermatol 2002;12:270-1.
8. Jordan KM, Edwards CJ, Arden NK. Allergic vasculitis associated with celecoxib. Rheumatology (Oxford) 2002;41:1453-5.
9. Skowron F, Berard F, Bernard N, Balme B, Perrot H. Cutaneous vasculitis related to celecoxib. Dermatology 2002;204:305.
10. Odeh M, Lurie M, Oliven A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with omeprazole. Postgrad Med J 2002;78:114-5.
11. Lieu PK, Tok SC, Ismail NH, Chng HH. Ciprofloxacin-induced cutaneous vasculitis. Allergy 1997;52:593-4.
12. Pérez Vázquez A, Gutiérrez Pérez B, Carreter de Granda M, Zúñiga Pérez-Lemaun M, Conde Yagüe R. Vasculitis cutánea por ciprofloxacino. An Med Interna 2000;17:225.