

"VASCULITIS NECROTIZANTE CUTANEA"

(Análisis de 14 casos evaluados en el  
Hospital General "San Juan de Dios"  
durante el año de 1979)

MOISES ARMANDO ZAMORA RUIZ

Guatemala, Junio de 1980

## CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. CONSIDERACIONES GENERALES
- IV. HIPOTESIS
- V. MATERIAL Y METODOS
- VI. RESULTADOS
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

La vasculitis necrotizante es un proceso clínico patológico caracterizado por inflamación y necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos de fino o mediano calibre. Puede aparecer en diversas enfermedades, siendo en algunos procesos la manifestación predominante o bien constituir un padecimiento por sí misma.

Se ha encontrado que la mayoría de las vasculitis están asociadas directa o indirectamente a mecanismos inmunopatogénicos. Actualmente se tiende a considerarlas como una enfermedad cuyo mecanismo básico involucra complejos inmunes circulantes.

El presente estudio, realizado prospectivamente, analiza 14 casos de vasculitis necrotizante cutánea evaluados en la Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios durante el año 1979. Llama la atención la elevada frecuencia de pacientes encontrados con esta enfermedad. Se efectúan consideraciones clínicas, fisiopatológicas y de laboratorio con especial énfasis en los aspectos inmunológicos que incluyen análisis de crioglobulinas, antígeno Australia, complemento, factor reumatoide y factores antinucleares. Se presenta además una revisión bibliográfica actualizada.

## II. OBJETIVOS

1. Llamar la atención sobre la elevada frecuencia en que existen las vasculitis ne crotizantes cutáneas en nuestro medio.
2. Familiarizar al médico con las vasculitis necrotizantes y que conozca los cambios clínico patológicos e inmunológicos que se presentan.
3. Actualizar los conocimientos de la clínica general, clasificación, fisiopatología y mecanismos inmunológicos de las vasculitis necrotizantes.
4. Observar y analizar los principales hallazgos clínicos, patológicos y de laboratorio en los pacientes estudiados.
5. Estimular el estudio de esta entidad en nuestro medio.

### III. CONSIDERACIONES GENERALES

La vasculitis necrotizante puede ser definida como una enfermedad del árbol circulatorio caracterizada por la presencia de inflamación, infiltración y necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos de pequeño y/o mediano calibre, pudiendo tener cualquier localización y llegar a incluir las tres capas de la pared vascular.

Las manifestaciones clínicas están ocasionadas principalmente por oclusión vascular parcial o completa y los cuadros dependen de un número variable de factores que incluyen tamaño de los vasos y localización, duración e intensidad de la inflamación, grado de acceso y evolución, extensión del compromiso y la naturaleza de los estímulos productores de la reacción.

La arteritis necrotizante aguda es una de las manifestaciones anatómicas principales de reacciones inmunitarias anormales en la economía (35).

Además de las manifestaciones generales como fiebre, pérdida de peso y anorexia que pueden estar presentes, la forma de presentación puede ser cutánea o sistémica. La piel puede ser el único órgano comprometido o puede ser un componente relativamente menor de una vasculitis sistémica generalizada. También pueden ocurrir grados intermedios de participación. Las manifestaciones cutáneas son extraordinariamente polimorfas (1), usualmente son de tipo mixto e in

cas infiltrativas, vesículas y bulas, necrosis, livedo reticularis, pigmentaciones y exantema urticariforme. Todas estas eflorescencias coexisten, alternan o se suceden en los distintos cuadros (5, 16, 32, 37, 40).

Los casos de vasculitis sistémica son ejemplificados por la llamada poliarteritis nodosa en donde aparecen manifestaciones cutáneas, articulares, musculares y viscerales. Cuando afecta a ciertos órganos en particular, la presentación clínica es propia del sitio afectado, así puede provocar derrame pericárdico, insuficiencia coronaria, dolor abdominal, hematemesis y melena, hepatomegalia, necrosis hepática, apendicitis, colecistitis gangrenosa o pancreatitis (1, 3, 14, 32). La alteración nerviosa más referida es mononeuritis múltiple. Hay hipertensión arterial en más de la mitad de los casos (34). La afectación renal es debida a poliarteritis en el 70% y glomerulitis en 30% (14) e incluye la presencia de proteinuria, hematuria microscópica, cilindros hialinos y granulosos ocasionales e insuficiencia renal progresiva. Esta última ocupa la primera causa de muerte (2).

En ocasiones acompaña a enfermedades granulomatosas como la granulomatosis de Wegener en donde se presenta un cuadro complejo de vasculitis granulomatosa necrotizante en tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y grados variables de vasculitis diseminada de pequeños vasos. En otras circunstancias, ocurre en pacientes con antece-

dentos de asma (Síndrome de Churg-Strauss).

Más adelante se presenta en este trabajo una clasificación actualizada de los cuadros nosológicos que se han descubierto y descrito.

La vasculitis necrotizante también se ha visto asociada con:

a) Artritis reumatoidea

Aproximadamente 25% de los casos fallecen de arteritis reumatoide (22). En los más floridos hay necrosis fibrinoide aguda de la pared vascular, con infiltración perivascular de células inflamatorias. Las lesiones pueden observarse en cualquier parte de la economía (35). La característica más frecuente, y en muchos casos única, consiste en grupos de lesiones isquémicas focales que aparecen en forma de áreas pequeñas de color marrón en los pliegues y bordes de las uñas o en el pulpejo de los dedos (34).

b) Lupus eritematoso sistémico

Se observa púrpura por arteritis cutánea. Hay úlceras en miembros inferiores en aproximadamente un 10% de los casos. Puede haber vasculitis en otros órganos, incluso el sistema nervioso central. En el bazo las lesiones adoptan la forma de fibrosis periarterial concéntrica que produce el aspecto histológico conocido como "piel de cebolla". La mayoría presenta engrosamiento segmentario de la membrana basal glomerular, así como necrosis focal de los capi-

lares glomerulares (34).

c) Dermatomiositis-polimiositis

En esta enfermedad puede observarse vasculitis necrotizante con proliferación de íntima. Se ha postulado que uno de los mecanismos de la anormalidad vascular es el depósito de complejos inmunes.

d) Esclerosis sistémica progresiva

Los cambios vasculares son parte importante de este padecimiento aunque rara vez son del tipo necrotizante.

e) Infecciones

Los morbos mejor definidos son endocarditis bacteriana subaguda, lepra lepromatosa, paludismo y nefritis por Staphylococcus albus después de una derivación ventriculoyugular (1).

f) Fiebre reumática

La vasculitis que puede presentarse en esta enfermedad pudiera depender también de complejos inmunes, con participación de un antígeno del estreptococo beta hemolítico tipo A (1). Las lesiones predominan en corazón y pulmones y se asocian a los nódulos de Aschoff. Se observa vasculitis en los eritemas figurados de la fiebre reumática.

g) Eritema nudoso

Solo ocasionalmente se ha acompañado de necrosis de la pared vascular. Esta enfermedad se encuentra frecuentemente en piel que se ha sensibilizado a una noxa infecciosa o a una droga. (1, 4, 11)

h) Medicamentos

Muchas drogas han sido relacionadas con la producción de vasculitis. En un reciente estudio (29) de 30 pacientes se encontró que el infiltrado inflamatorio consistía primariamente de células mononucleares y elevado número de eosinófilos. Los pacientes desarrollaron vasculitis localizada o sistémica.

Los hallazgos de laboratorio incluyen parámetros inespecíficos como velocidad de sedimentación acelerada, anemia, leucocitosis, neutrofilia o eosinofilia y hallazgos en relación con el sistema que involucra. En los casos donde la participación inmunológica es franca no es raro encontrar factor reumatoide, factores antinucleares, hipocomplementemia, crioglobulinemia, hipergammaglobulinemia y eventualmente asociación con antígeno Australia como se describe más adelante.

#### FISIOPATOLOGIA Y MECANISMOS INMUNOLOGICOS.

Es conocida la asociación frecuente de vasculitis necrotizante con enfermedades del colágeno donde los procesos inmunológicos juegan un papel importante en su patología. En varias --

vasculitis de origen desconocido se han encontrado fenómenos tales como hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo, crioglobulinemia, complemento bajo y complejos inmunes circulantes que sugieren la presencia de procesos inmunológicos. Además la ingestión previa a drogas, exposición a antígeno y ciertas infecciones soportan el concepto de hipersensibilidad y reactividad inmunológica. (1, 10, 12, 14, 29)

La enfermedad está relacionada principalmente con el depósito de complejos inmunes en las paredes de los vasos. Estos complejos son electrónicamente densos y se han demostrado en los pequeños vasos mediante inmunofluorescencia. El depósito ocurre particularmente cuando hay exceso de complejos circulantes de bajo peso molecular o solubles y no son aclarados por el sistema reticuloendotelial. Se produce un aumento de la permeabilidad vascular que resulta en parte de la acción de aminas vasoactivas derivadas de las plaquetas y basófilos - "disparadores" de IgG. Los complejos inmunes son menores de 19S y se filtran para depositarse a lo largo de la membrana basal, quedando algunas veces atrapados entre las células endoteliales. Seguidamente activan la primera parte de la cascada del complemento (C1, C4, C2, C3) que rápidamente libera factores quimiotácticos (C5, C6, C7) que atrae neutrófilos al sitio. Estos leucocitos con núcleos en cariorrexis infiltran la pared vascular liberando elementos de los lisosomas y enzimas proteolíticas, particularmente colagenasa y elastasa que son responsables del daño y necrosis fibrinoi-

de de la pared. Además puede acompañarse de exudación, fenómenos trombóticos, hemorrágicos y cambios isquémicos en el tejido circundante (fig. 1). (1, 10, 11, 12, 14, 34). Lo antedicho condiciona el cuadro clínico e histiopatológico que se presenta. A menudo se aprecian restos nucleares "polvo nuclear" (leucocitoclasia) de los neutrófilos. La presencia de esta fragmentación del núcleo puede presagiar una lesión mediada por complejos inmunes (1).

La imposibilidad de detectar complejos inmunes en el tejido puede ser secundaria a la edad o al tiempo de evolución de la lesión (14).

En varias enfermedades por complejos inmunes aparecen en el suero autoanticuerpos que se caracterizan por su reacción con diferentes componentes nucleares o antígenos. Muchos de los antígenos que participan han sido identificados, algunos forman parte del material cromatínico (ADN, nucleohistonas, nucleoproteínas) y otros constituyentes no cromatínicos. (1, 31) La capacidad de combinación antígeno + anticuerpo + complemento es la responsable del daño. La formación antígeno + anticuerpo parece ser en el Lupus complejo antígeno nuclear + FAN (factor antinuclear). Los anticuerpos anti-DNA aparecen uniformemente en la enfermedad activa (1, 13). El 30% de pacientes con vasculitis necrotizantes, incluyendo poliarteritis nudosa, y con polimiositis presentan igualmente FAN detectables por inmunofluorescencia indirecta (31). El anticuerpo para DNA nativo (doble cordón) aparece con menor frecuencia que la nucleopro-

Antígeno + Anticuerpo



Complejo inmune circulante



Aumento de la permeabilidad vascular por medio de aminas vasoactivas e IgG



Atrapamiento de complejos inmunes en la membrana basal



Activación del complemento

C3a

C5a

C567



Acumulación polimorfonuclear



Liberación polimorfonuclear de enzimas lisosómicas (colagenasa, elastasa)



Daño y necrosis de la pared de los vasos, trombosis, oclusión, hemorragia.

Fig. 1. Resumen de los acontecimientos inmunológicos provocados por la presencia de complejos circulantes.

teína anti-DNA, pero es más específica de la enfermedad (34). Se menciona en una reciente observación que el anticuerpo anti-DNA de doble cordón puede ser IgG o IgM (13).

La inmunofluorescencia directa y otras técnicas en biopsias de piel de algunos pacientes con vasculitis, han revelado depósitos de antígeno de superficie de hepatitis B (antígeno Australia o Ag HBs). En muchos casos se ha encontrado presencia de Ag HBs-Ac circulantes o ha sido posible demostrar complejos HBag + inmunoglobulina + complemento en la lesión vascular (11, 18, 23, 39). No sería el Ag HBs en sí el causante de las lesiones sino los inmunocomplejos, cuyo depósito provocaría las alteraciones celulares (27). Muchos autores han encontrado importante relación entre poliarteritis nodosa y Ag HBs. También ha sido encontrado en otras enfermedades (25, 6). Otros pacientes con crioglobulinemia mixta han mostrado tener el Ag HBs (14).

En las crioglobulinemias se admiten dos mecanismos patogénicos, uno por precipitación intravascular de depósitos de crioglobulina y el otro considerado como una enfermedad por inmunocomplejos circulantes. La crioglobulinemia mixta como causa de vasculitis por complejos inmunes ha sido descrita desde 1966 (29). Estos elementos se consideran como un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que precipitan cuando están en una solución a temperaturas cercanas a 0 C y se disuelven de nuevo a 37°C

(16, 30, 33). Se han detectado en sujetos con vasculitis reumatoide importantes cantidades de crioglobulina asociada a hipocomplementemia (22). Con más frecuencia se encuentran en el crioprecipitado dos o más inmunoglobulinas, de las cuales cuando menos una posee actividad de factor reumatoide (de tipo IgG-IgM, IgG-IgA e IgG-IgG); con o sin algún componente monoclonal, constituyendo generalmente complejos inmunes Ig-antiIg (inmunoglobulina-antiinmunoglobulina) (22, 30). Se ha dicho que en los casos de crioglobulinemia mixta hay C4 bajo y C3 normal (11, 29). La urticaria al frío que se observa con crioinmunoglobulinas se considera -- que ocurre a través de la activación de complemento, producción de anafilotoxina y la degranulación subsecuente de las células mastocitos (16).

El factor reumatoide clásico se refiere a anticuerpos IgM o macroglobulinas con coeficiente de sedimentación 19 S y con reactividad de anticuerpo contra la IgG 7 S y sus complejos (34). Su presencia en títulos altos en la artritis reumatoide muestra una correlación positiva con la susceptibilidad a manifestaciones sistémicas y vasculitis (22). Cuando está presente en gran cantidad en el suero puede ser detectado como complejos 22 S formados por una molécula de factor reumatoide y cinco moléculas de IgG. En este caso el anticuerpo es el factor reumatoide y el antígeno la IgG. Otras clases de inmunoglobulinas, IgG, IgA e IgM 7 S también originan factor reumatoide. De éstas el IgG es el más prevalente. Tiene am--

bos sitios de combinación Ag-Ac (antígeno-anticuerpo), por lo que es capaz de formar agregados macrosolubles y aumentar la viscosidad del suero (16, 22, 34).

El Dr. Conn (10) refiere en su estudio una disminución leve del complemento sérico en la mitad de pacientes con vasculitis sistémica -- sin participación del tracto respiratorio. -- Usualmente tuvieron enfermedad dermatológica -- difusa que frecuentemente fue asociada con la presencia de factor reumatoide y crioglobulinemia y la mayoría tuvieron rasgos de inducción por complejos inmunes. La IgG sérica frecuentemente fue elevada en pacientes que tenían -- vasculitis sistémica con participación respiratoria, particularmente aquellos con Churg- -- Strauss y granulomatosis de Wegener.

La inmunidad celular también se ha visto -- involucrada en las vasculitis necrotizantes -- aunque ha sido menos estudiada. Llamada hipersensibilidad celular tardía, puede encontrarse un manguito perivascular de linfocitos y acompañarse de niveles normales de complemento (1). Los linfocitos T sensibilizados por el antígeno circulante liberan una variedad de linfocinas, así como el factor inhibidor de la migración de los macrófagos (FIM), causando acumulación en y alrededor de los vasos de monocitos -- que se transforman en macrófagos activos. La liberación de enzimas lisosómicas por estas células son las responsables de la lesión tisular (14, 34). Además pueden formarse verdaderas lesiones granulomatosas por la transforma--

ción de los macrófagos activados a células epiteloides y células gigantes del granuloma clásico. (1, 14) (fig. 2).

En un grupo de pacientes con vasculitis alérgica se encontró asociación con antígenos de histocompatibilidad, principalmente el A 11 B35. (17)

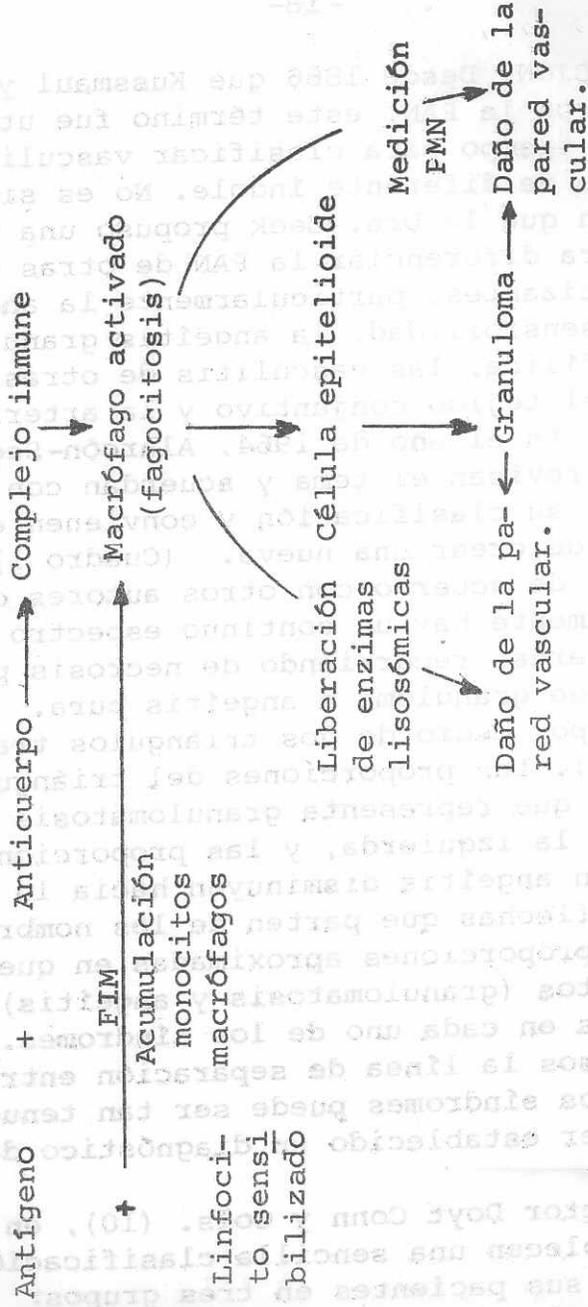


Fig. 2. Esquema general de las reacciones inmunes mediadas por células con producción de lesión vascular y formación de granuloma.

CLASIFICACION Desde 1866 que Kussmaul y Maier describieron la PAN, este término fue utilizado por mucho tiempo para clasificar vasculitis necrotizante de diferente índole. No es sino hasta 1952 en que la Dra. Zeek propuso una clasificación para diferenciar la PAN de otras vasculitis necrotizantes, particularmente la angeítis por hipersensibilidad, la angeítis granulomatosa eosinofílica, las vasculitis de otras enfermedades del tejido conjuntivo y la arteritis temporal. En el año de 1964, Alarcón-Segovia y Brown (2) revisan el tema y acuerdan con Zeek actualizar su clasificación y convienen en la necesidad de crear una nueva. (Cuadro 1) Ellos estuvieron de acuerdo con otros autores de que patológicamente hay un continuo espectro de cambios tisulares, recorriendo de necrosis pura y formación de granuloma a angeítis pura. Lo representan por medio de dos triángulos traslapados (fig.3). Las proporciones del triángulo --- traslapado que representa granulomatosis disminuye hacia la izquierda, y las proporciones que representan angeítis disminuyen hacia la derecha. Las flechas que parten de los nombres señalan las proporciones aproximadas en que estos dos elementos (granulomatosis y angeítis) son encontrados en cada uno de los síndromes. En ciertos casos la línea de separación entre algunos de estos síndromes puede ser tan tenue que no puede ser establecido un diagnóstico definitivo.

El doctor Doyt Conn y cols. (10), en su estudio establecen una sencilla clasificación dividiendo a sus pacientes en tres grupos:

- I) Con lesión visceral pero sin lesión pulmonar.
- II) Con lesión pulmonar y de otra víscera.
- III) Vasculitis limitada a piel, articulaciones y nervios periféricos.

Ahora el Dr. Alarcón Segovia (1) nos presenta una nueva clasificación basada en los más recientes hallazgos sobre los mecanismos patogénicos involucrados (Cuadro 2). La base la constituyen tres grupos principales: el grupo de la PAN, el grupo de las vasculitis de origen inmunológico, y el de las arteritis de células gigantes.

Cuadro 1. Clasificación de angeftis necrotizantes (1964)

	Variantes	Sínd.posiblemente relacionados
PAN	PAN localizada a apéndice y vesícula	Arteritis de hipertensión pulm. Sínd. postcorrección de coartación aórtica
Angeftis alérgica	Púrpura de Henoch Schonlein. Alergides nodular de Gougerot	Alveolitis necrotizante Síndrome de Goodpasture
Angeftis granulomatosa	Sínd. de Loeffler	Granulomatosis de Wegener. Granuloma letal línea media. Pseudotumor de la órbita. Sínd.Cogan
Arteritis de otras colagenopatías	Sínd.parecido a PAN Espontáneo Esteroides	
Enf.Reumatoide	Sínd.Hidralazina	
LES	Dermatomiositis	
Fiebre Reum. Poli & Dermatomiositis	Infantil	
Arteritis temporal	formas Gralizas Craneal. - Musc. Aort.	Polimialgia reumática

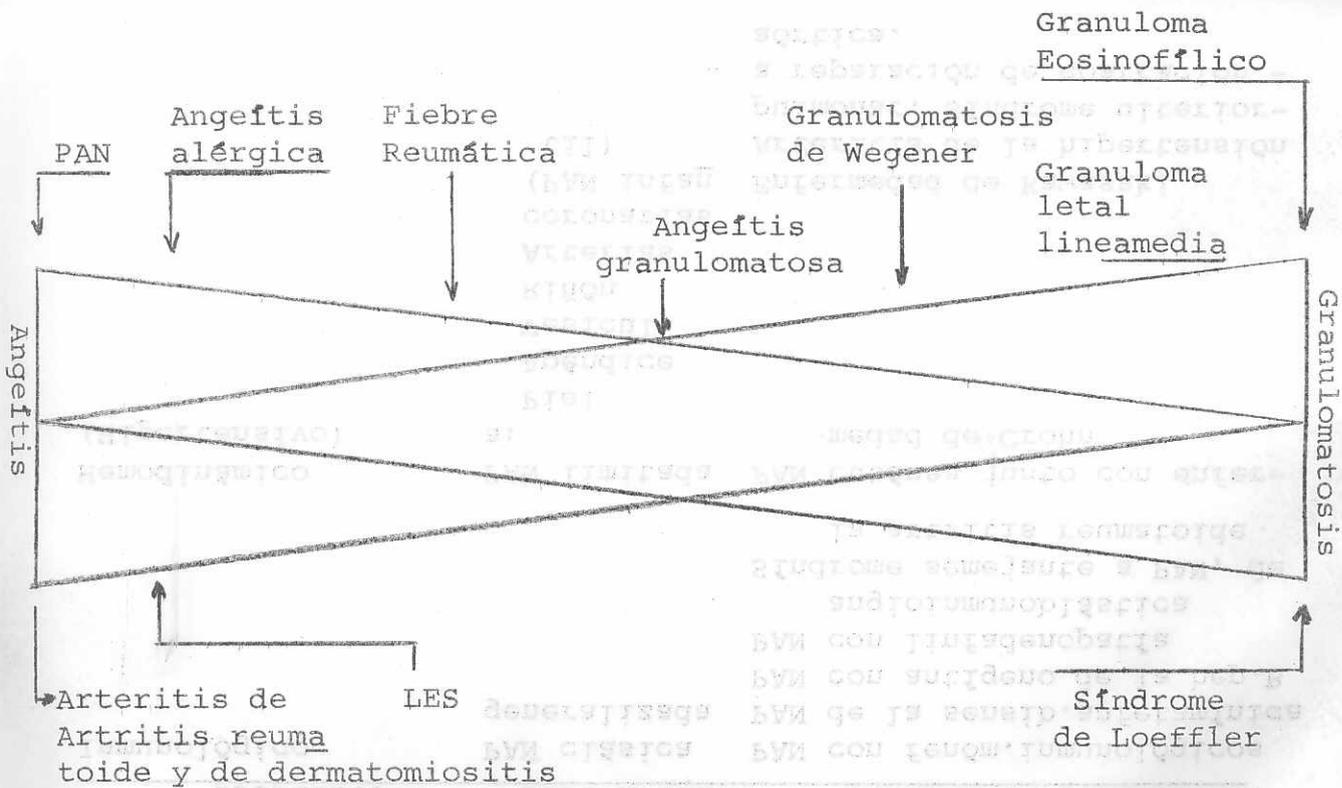


Fig. 3. Esquema del espectro de la relación de granuloma y angeftis en la vasculitis necrotizante.

Cuadro 2. Clasificación de vasculitis necrotizante

GRUPO I: poliarteritis nudosa (PAN)

Mecanismo patogénico

<u>propuesto</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Síndromes clínicos</u>
Immunológico	PAN clásica generalizada	PAN con fenóm. inmunológicos PAN de la sensib. anfetamínica PAN con antígeno de la hep. B PAN con linfadenopatía angioinmunoblástica Síndrome semejante a PAN, de la artritis reumatoide
Hemodinámico (Hipertensivo)	PAN limitada a: Piel Apéndice Vesícula Riñón Arterias coronarias (PAN infan- til)	PAN cutánea junto con enfer- medad de Crohn       Enfermedad de Kawasaki Arteritis de la hipertensión pulmonar. Síndrome ulterior- a reparación de coartación - aórtica.

Cuadro 2. Clasificación de vasculitis necrotizante (continuac.)

GRUPO II: vasculitis de origen inmunológico

Mecanismo patogénico

<u>propuesto</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Síndromes clínicos</u>
Depósitos de comple- jos inmunes con "autoantígenos"	Enfermedades de Comp. Inm.  LES Artritis R. Enfermedad mixta del Tej. Conec.	Vasculitis lúpica Algunas vasculitis reumatoi- dea, Vasculitis de la enfer- medad mixta del tejido co- nectivo.
con antígenos "he- terólogos" químicos	Enf. suero	Enf. por complejos inmunes - inducida por droga Vasculitis acompañada de an- tígeno de la hepatitis B
virus		
bacterias	Endocarditis subaguda Fiebre Reum. Nefritis ulte- rior a métod. de desviación	
parasitaria idionática	Lepra leprom.	

Cuadro 2. Clasificación de vascul.necrotizante (continuación)

GRUPO II: vasculitis de origen inmunológico

Mecanismo patogénico propuesto	Enfermedades	Síndromes clínicos
Crioglobulinemia Tipo I, II y III		Púrpura crioglobulinémica
Por complejos inter- medios (no crioprecipitab.)		Púrpura crioglobulinémica Síndrome de hiperviscosidad
Anafilaxia-alergia	Angeftis alérgica	Allergides nodularis Arteriolitis cutis aller- gica Vasc.de la urticaria crónica Vasculitis por -- reacciones alérgicas a me- dicamentos
	Granulomatosis eosinófila	Síndrome de Churg y Strauss Síndrome de Loeffler Síndrome de hipereosinofi- lia con vasculitis
Hipersensibilidad vascular	Vasculitis linfocítica	Vasculitis de las cutirrea. Eritema nudoso

Cuadro 2. Clasificación de vascul.necrotizante (continuación)

GRUPO II: vasculitis de origen inmunológico

Mecanismo patogénico propuesto	Enfermedades	Síndromes clínicos
No determinada	Dermatomiositis- polimiositis	Púrpura de Henoch- Schonlein  Vasculitis de la dermato- miositis-polimiositis Dermatomiositis-polimiosi- tis en el niño
	Esclerosis Sist. progresiva	
	G. de Wegener	Generalizada. Localizada Granuloma letal de línea media
	Síndrome de Cogan	
	Vasculitis ocular	"Enfermedad" de Eales Vasculitis del disco - óptico

Cuadro 2. Clasificación de vascul.necrotizante (continuación)  
GRUPO III: arteritis de células gigantes  
Mecanismo patogénico

propuesto	Enfermedades	Síndromes clínicos
Desconocido	Arteritis craneal (temporal)	Polimialgia reumática
	Arteritis de Takayasu	Enfermedad sin pulsos Otras derivadas de diversos sitios.

IV. HIPOTESIS

En la mayoría de casos de vasculitis necrotizante cutánea no es posible demostrar la presencia de fenómenos inmunológicos involucrados en el daño de la pared vascular.

V. MATERIAL Y METODOS

A) MATERIAL

Para la realización del presente estudio se -  
contó con los siguientes recursos:

A-1. RECURSOS HUMANOS

- a) Pacientes.
- b) Dr. Eduardo Samayoa. Unidad de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios.
- c) Personal del Laboratorio de Inmunología - del Centro de Enfermedades Reumáticas.
- d) Dr. Federico Castro y personal del Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.

A-2. RECURSOS FISICOS

- a) Hospital General San Juan de Dios
- b) Materiales de Laboratorio:
  - Jeringas
  - Tubos de ensayo
  - Refrigerador
  - Placas de vidrio de 3 X 2 pulgadas
  - Pipetas capilares
  - Cámara para electroforesis (HYLAN)
  - Microscopio fluoroscópico (ZEISS)
  - Cámara para incubación
  - Fotómetro (Leitz Modelo M)
  - Centrifuga (HETTICH)
  - Autotechnicon (Mod 2 A)
  - Micrótopo (Mod 820)
- c) Reactivos

d) Sueros comerciales de las casas Behringwerke y Marburg:

- (1) Anticuerpos: -C3  
-C4  
-IgG-IgM-IgA (fluorescentes)  
-HBsAg
- (2) Antígenos: -látex globulina

e) Equipo de biopsia

B) METODOS

- a) Biopsias. Toma de muestra. 12 horas en Autotechnicon, cortes de 3 micras y coloración hematoxilina-eosina.
- b) Determinación de crioglobulinas (24). Se utilizó la técnica turbidimétrica. Para obtener las unidades de turbidez a partir de las unidades de absorbancia se empleó el siguiente factor de conversión:

$$\text{Unidades} = \frac{\text{absorbancia } 4^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}}{0.0214}$$

c) Complemento. Se usó inmunodifusión radial simple según técnica de Mancini y Cols (1966) con agar noble al 1% en PBS (solución tampón de fosfato) y antisueros monoespecíficos contra C3 y C4 de la casa Behringwerke, con modificación de Samayoa (8, 36).

d) Antígeno Australiano. Fueron utilizados 2 métodos: d.1) Contraelectroforesis (19). Basado en el principio de que antígenos y anticuerpos colocados en polos opuestos de un campo corrido en láminas de vidrio (3 X 2 Pulg.) viajan en sentido opuesto y precipitan en su punto de equivalencia al 1% en solución tampón de barbital a pH de 8.2 -- d.2) Inmunodifusión simple. (Método de Ouchterlony modificado por Blumberg y Riddell). (9, 7)

- e) Factor Reumatoide. Detectado por aglutinación de partículas de látex con gammaglobulina desnaturalizada en su superficie. -- Reactivos de Behringwerke.
- f) Para Factor Antinuclear se aplicó el método de inmunofluorescencia indirecta, empleando como substrato cortes de 4 micras de hígado de rata incubado por 30 minutos con suero de paciente y después de lavado incubado con anticuerpo polivalente contra IgG IgM-IgA conjugado con fluoresceína y lectura en microscopio Leitz.
- g) Tratamiento estadístico. Aplicando el ensayo bilateral de T de student a nivel de significación del 0.01 y 0.05 se aprobará o disprobará la hipótesis.

VI. RESULTADOS

TABLA No. 1

Número de casos.....	14
Sexo: Femenino .....	9
Masculino.....	5
Rango de edad (años).....	12-68
Promedio de edad (años).....	37.7

Tabla No. 1. Se estudiaron un total de 14 casos, 9 del sexo femenino y 5 del sexo masculino. La edad fue variable con un rango de 12 a 68 años y un promedio de 37.7 años.

TABLA No. 2

Tiempo de evolución	Casos	%
1. Menos de 6 días.....	6	42.8
2. De 7 a 30 días.....	4	28.5
3. De 1 a 6 meses.....	1	7.1
4. De 1 año o más.....	3	21.4

Tabla No. 2. Tres pacientes (21.4%) presentaron una evolución recurrente y el resto mostró una rápida progresión clasificándose como agudas. La mayor parte presentaron los cambios patológicos en menos de 6 días (43%) y otra buena parte desarrolló el problema entre los 7 y los 30 días (28.5%).

TABLA No. 3

	Aguda	Recurrente
SEXO FEMENINO.....	7	2
SEXO MASCULINO.....	4	1
Totales:.....	11	3

Tabla No. 3. En el sexo femenino 7 casos tuvieron una evolución prácticamente aguda y 2 casos fueron recurrentes. Entre los hombres 4 tuvieron aparición aguda y uno recurrente.

TABLA No. 4

Antecedente	Aguda	Recurrente
Ingesta medicamento..	6	0
NINGUNO .....	5	3

Tabla No. 4. El único antecedente significativo fue la ingesta de medicamentos en seis-pacientes con presentación aguda. Dos casos de aspirina, dos de penicilina, uno de tetraciclina y uno de indocid. Estas drogas ya han sido relacionadas con la producción de vasculitis en estudios anteriores.

TABLA No. 5

Presentación	Aguda	Recurrente
Máculopapulas.....	7	3
Nódulos subcutáneos..	2	0
Petequias.....	2	0
Curso febril.....	4	0

Tabla No. 5. El hallazgo de máculopapulas fue el más frecuente; ocurrió en 10 casos, 7 agudos y 3 recurrentes. En los eventos vasculíticos recurrentes fue el único hallazgo. En otros 2-pacientes se descubrieron nódulos subcutáneos y en otros 2 principalmente petequias. Solo 4 casos tuvieron curso febril, se presentó en la fase más florida de la enfermedad.

TABLA No. 6

Distribución	Aguda	Recurrente
Miembros Inferiores...	7	3
Miembros Superiores...	2	0
Generalizada.....	2	0

Tabla No. 6. La distribución de las lesiones aconteció primordialmente en los miembros inferiores; sucedió así en 10 de los casos, 7 agudos y los 3 recurrentes. En miembros superiores solamente 2 casos y generalizada otros 2 casos.

TABLA No. 7

Hallazgos hematológicos	Aguda	Recurrente
HEMOGLOBINA gm/dl (promedio)	9.0 a 17.6 (12.0)	10.2 a 15.3 (12.6)
LEUCOCITOS mm <sup>3</sup> (promedio)	3200 a 19100 (9016)	4986 a 6206 (5480)
NEUTRÓFILOS % (promedio)	40 a 92 (66.8)	71 a 78 (74)
EOSINÓFILOS % (promedio)	2 a 4 (1.2)	1 a 9 (4)

Tabla No. 7. La hemoglobina en los casos -- agudos promedió 12 g/dl siendo la menor de 9 g y la mayor de 17 g; de estos pacientes tres tuvieron una Hg entre 10.2 a 11 g y el resto presentaron una concentración en límites normales. En 3 casos existió leucopenia inicial que progresivamente ascendió y se mantuvo en límites inferiores normales. Solo una paciente presentó leucocitosis, la cual se mantuvo en cifras altas siendo la mayor de 19000 blancos. Los neutrófilos presentaron promedios moderadamente elevados, en la aguda 66.8% y en la recurrente 74%. Los eosinófilos tuvieron un recuento entre límites normales, excepto un caso recurrente que tuvo 9%.

TABLA No. 8

	Aguda	Recurrente
ERITROSEDIMENTACION mm (promedio)	20 a 97 ... (61)	11 a 60 (35)
NITROGENO DE UREA - mg/dl (promedio)	7 a 24 ... (13)	6 a 12 (8)
CREATININA mg/dl.... (promedio)	0.2 a 1.4... (0.8)	0.5 a 0.8 (0.6)

Tabla No. 8. La velocidad de sedimentación se encontró elevada en las vasculitis agudas, excepto en 3 casos; su promedio fue 61 mm/H, siendo la más alta de 97 mm. En las recurrentes se encontró solo un caso con 60 mm/H. El nitrógeno de urea y la creatinina fueron normales en todos los casos, pudiendo traducirse como función renal normal.

TABLA No. 9

Parámetros inmu- nológicos	Recurrente	
	Aguda	Recurrente
CRIOGLOBULINAS 3 uT.....	6	1
FAN positivo al 1:10....	1	0
C3 menor de 90 mg/dl....	2	0
C4 menor de 20 mg/dl....	4	1
ANTIGENO HBS positivo...	0	0
FACTOR REUMATOIDEO.....	0	0

Tabla No. 9. En seis de las vasculitis agudas y en una recurrente se encontraron crioglobulinas circulantes. Si tomamos en cuenta solo la presencia de crioglobulinas podría decirse que el 50% de las vasculitis necrotizantes cutáneas han sido por complejos inmunes. Siete casos presentaron completamente bajo, 6 agudas y 1 recurrente. Si solo vemos el complemento suponemos que en este grupo el 50% ha sido activado. En ningún caso se encontró AgHBs ni factor reumatoideo.

TABLA No. 10

	MARGEN	PROMEDIO
<u>NIVELES DE C3</u> mg/dl		
Con crioblogulina....	85 a 200.....	135
Sin crioblogulina....	85 a 210.....	154
<u>NIVELES DE C4</u>		
Con crioglobulina....	16 a 60.....	29
Sin crioglobulina....	8 a 50.....	24

Tabla No. 10. Aunque hubo algunos casos de disminución del complemento que sugieren activación del mismo por la vía clásica y por lo tanto la posibilidad de complejos inmunes, tal hecho no pareció guardar ninguna relación con los niveles de crioglobulinas ya que estadísticamente niveles de C3 y/o C4 no difirieron en los pacientes con crioglobulinas de aquellos sin crioglobulinas tal como lo podemos apreciar en el cuadro.

Los datos inmunológicos obtenidos se procesaron con el método T de student rechazándose la hipótesis propuesta al nivel de 0.01 y 0.05 y la muestra no tiene diferencias significativas.

TABLA No. 11

	Aguda	Recurrente
Necrosis de la pared...	8 .....	2
Perivasculitis.....	3 .....	1
Infiltrado:		
PMN .....	6 .....	2
PMN + Eos.....	2 .....	0
Eos .....	1 .....	0
Monos .....	2 .....	1
Restos nucleares.....	7 .....	2

Tabla No. 11. Desde el punto de vista histológico podemos observar un grupo heterogéneo de resultados de las cuales 4 eran principalmente perivasculitis y 10 de necrosis pura de la pared. El infiltrado fue predominantemente polimorfonuclear. En 9 pacientes se encontraron restos nucleares o leucocitoclasia, lo cual induce a pensar en enfermedad por complejos inmunes.

VII. CONCLUSIONES

1. En el grupo estudiado hubo un discreto predominio del sexo masculino sobre el femenino.
2. La evolución fue aguda en el 78% de los casos.
3. La ingesta previa de medicamento constituyó un antecedente de importancia en el 42.8%.
4. El hallazgo de máculopapulas fue considerablemente el de más frecuencia encontrándose en 10 pacientes y la distribución de las lesiones fue primordialmente localizada en miembros inferiores.
5. La hemoglobina se presentó moderadamente baja en 4 casos, en el resto se encontró en límites nls.
6. En la biometría hemática se observó principalmente elevación de los neutrófilos segmentados.
7. La velocidad de sedimentación se elevó particularmente en las vasculitis agudas haciendo un promedio de 61 mm/H.
8. La creatinina y el nitrógeno de urea fueron normales en todos los casos, con ello se aprobó una función renal adecuada.

9. En el 50% se encontraron crioglobulinas circulantes. El hallazgo de hipocomplementemia sucedió en el 50% de los casos. Esto induce a pensar en enfermedad ocasionada por complejos inmunes.
10. Estadísticamente la hipocomplementemia no pareció guardar ninguna relación con los niveles de crioglobulina.
11. Utilizando T de student se rechaza la hipótesis al nivel de 0.01 y 0.05 y la muestra no tiene diferencias significativas.
12. Histológicamente la enfermedad presentó necrosis pura en 10 casos y el resto fue básicamente perivascularitis. El infiltrado predominante fue polimorfonuclear.
13. En el 64.2% se encontraron restos nucleares.

#### VIII. RECOMENDACIONES

1. Es recomendable iniciar el proceso tomando primero biopsia de piel a nivel de la lesión más florida.
2. La muestra hemática deben centrifugarse y el suero obtenido refrigerarse inmediatamente.
3. Someter las muestras a análisis de laboratorio buscando fenómenos inmunológicos como crioglobulinemia, hipocomplementemia, - AgHBs, factor reumatoide y factores antinucleares.
4. Evaluar siempre la función renal.
5. Debe evaluarse radiografías de cráneo, senos paranasales y tórax dependiendo del caso.
6. Se sugiere someter la biopsia por congelación a inmunofluorescencia directa.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Alarcón-Segovia D: The necrotizing vasculitides. A new pathogenic classification. -- Med Clin North Am 61:241-260, 1977
2. Alarcón-Segovia, D., and Brown AL Jr.: Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides; an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hipersensitivity polyarthritis nodosa. Mayo Clin Proc., 39:205 -- 222, 1964
3. Balcells. Antígeno Australia. La Clínica y el Laboratorio. 11a Ed p. 221, 1978.
4. Blomgren SE: Erythema Nodosum. Seminars in Arthritis and Rheumatism. Vol. IV. No. 1:2-21, 1974
5. Bluefarb SM, Caro WA: Cutaneous Vasculitis and Systemic Disease. Modern Medicine July 10, p 69-76, 1972
6. Blumberg S., Baruch: Australia Antigen and Inherited Susceptibility to Disease. Israel J Med Sci. 9:1437-1443, 1973
7. Blumberg BS, Alter HJ, Ridell NM: Inherited antigenic differences in human serum beta lipoproteins. A second antiserum. J Clin Invest 42:867-875, 1963
8. Cabrera Riepele, María Eugenia: "Hipocomplementemia en glomerulonefritis post-estreptocócica". Tesis de Grad. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Julio 1979.
9. Casasola, Lucrecia: Infección por el virus de la hepatitis B en Guatemala. Tesis de Graduación. USAC. Fac. de Ciencias Químicas y Farmacia. Enero, 1979

10. Conn DL, McDuffie FC, Holley KE, Schoroe ter AL: Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 51:511-518, 1976
11. Corrales Padilla, Hernán: Vasculitis alérgicas sintomáticas o secundarias. Patogenia de las vasculitis cutáneas. *Med. Cut. I.L.A.* No. 1:7-22, 1975
12. Dixon FJ: the role antigen-antibody complexes in disease. *Harvey Lect* 58:21-52, 1963
13. Epstien WV: Pruebas de laboratorio en las enfermedades reumáticas. *Clinicas Médicas de Norteamérica*. Vol. 61:377-388, Marzo 1977
14. Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The Spectrum of Vasculitis. *Clinical, Pathologic, immunologic, and Therapeutic Considerations*. *Annals of Internal Medicine* 89 (Part 1): 660-676, 1978
15. Fauci AS, Doppman JL, Wolff SM: Cyclophosphamide-induced polyarteritis nodosa. *Am J Med*, 64:890-894, 1978
16. Freedman SO, Gold Ph: *Clinical Immunology*. Segunda Edición. 1976.
17. Glass D, Soter NA, Gibson D, Carpenter CB and Schur PH: Association Between HLA and cutaneous necrotizing venulitis. *Arthritis and Rheumatism*. Vol 19, 5:945-949, 1976
18. Gocke DJ, Hsu K, Morgan, et al: Association between polyarteritis and Australian Antigen. *Lancet* 2:1149-1153, 1970
19. Gocke DJ, Howe C: Rapid detection of Australia antigen by counterimmunoelectrophoresis. *J Immunol* 104:1031, 1970

20. Guido JJ, Mattera RS, Girotti BM: Angiitis necrotizantes indefinidas. *Prensa Médica-Argentina*, 62:13-17, 1975
21. Hernández GM, Cartón Sánchez JA: Síndrome de Churg-Strauss. *Revista Clínica Española*. Tomo 151 No. 5 407-410, 1978
22. Hollingsworth JW, Saykoly RJ: Complicaciones sistémicas de la artritis reumatoide. *Clin. Med. NA* 61:217-227, 1977
23. Johnson B y Cols.: *Congress XIV of Boekus-International Society of Gastroenterology*. Guatemala, 1972
24. Lau Chang, Víctor: Técnica simplificada para determinación de crioglobulinas. Tesis de Graduación. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Junio 1979
25. London WTh, Sutnick AI, Blumberg BS: Current status of Australia antigen. *Pathobiol.* 2:207-234, 1972
26. Manzano BE, Salvioli JE: Angiitis Sistémicas. *Prensa Médica Argentina*. 60:1354-1358, 1973
27. Martínez-Orozco, Cano JF, Vivancos J, Balcells-Gorina: Panarteritis nodosa asociada a antígeno Australia positivo. *Revista Clínica Española*. Tomo 139. No. 5. 461-467, 1975
28. Meltzer M, Franklin EC, Elfas K, et al: Cryoglobulinemia: A clinical and laboratory study. *Crioglobulins with rheumatoid factor activity*. *Am J Med* 40:837-856, 1966
29. Mullick FG, McAllister HA Jr, Wagner BM Fenoglio JJ: Drug related Vasculitis. *Clinicopathologic Correlations in 30 Patients*. *Human Pathology* 10:313-325, 1979.

30. Pamies Andreu, E., Barbado Hernández FJ Vázquez Rodríguez JJ, Gil Aguado, Pica-zo ML: Crioglobulinemia Mixta. Revista Clínica Española. Tomo 151, No. 2.139-143, 1978.
31. Pielter AP y Haim: Factores Antinucleares. Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación No. 18, Hospital Larigoisiere, París, Rassegna Vol 1:7-12, - 1977
32. Pierini LE, Abulafia J, Wainfel: Vascularitis Alérgicas. Iera. Monografía de Dermatología Ibero-Americana (Organo -- Oficial del Colegio Ibero Latino Americano de Dermatología). Suplemento AO -- No. 1 1970-AÑO XII Págs.: 7-139.
33. Ristow SC, Grines PF, Abraham GN, Shoulson I: Reversal of Systemic manifestations of Cryoglobulinemia. Archv. Int.-Med. 136, 467, 1976
34. Rodnan GP y Cols.: Compendio de las Enfermedades Reumáticas. Comité de la -- Sección "The American Rheumatism Association" de la Arthritis Foundation. -- Versión española de la séptima edición inglesa. TEMI, S.A. Madrid, Marzo 1977.
35. Robbins, Stanley L: Tratado de Patología. Tercera Ed: 529-536, 1973
36. Samayoa, EA: Modificación de la Técnica de Mancini para la determinación de C3- y C4 por inmunodifusión radial simple.- Comunicación personal. Guatemala, 1974
37. Samitz MH, Dana AS Jr: Afecciones cutáneas de las extremidades inferiores. -- Vasculitis (necróticas) 82-90, 1974

38. Schettler G: Vasculopatías Alergicohiperérgicas (Inmunoangiopatías) Tomo 1. 252-254. Medicina Interna. 1975
39. Travers RL, Allison DJ, Brettle RP, Graham RV: Polyarteritis Nodosa: A Clinical and -- Angiographic Analysis of 17 Cases. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 8:184- -- 198, 1979
40. Winkelmann RK, Ditti WB: Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angiitis: a study of 38 cases. Med.- (Baltimore) 43:59-89, 1964

Br. Moisés Armando Zamora Ruiz

Grimaldi Guerrero  
Asesor.

Dr. Eduardo Alfredo Samayoa G.  
Revisor.

Fredy Nuila E.  
de Fase III

Dr. Raúl A. Castillo R.  
Secretario

Dr. Rolando Castillo Montalvo  
Decano.