

Reporte de caso

Manifestaciones atípicas del síndrome de vasculitis-angeítis-endotelitis (SVAE) cutánea

Atypical manifestations of cutaneous vasculitis-angeitis-endotheliitis syndrome

Gary Andrés Baquero MD^a
Pablo Alonso Tróchez MD^b
Piedad Campo MD^c
Diana Milena Bocanegra MD^b
Grégory Alfonso García MD^e

^aMedicina Interna, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, DC, Colombia.

^bUniversidad del Valle, Departamento de Dermatología, Hospital El Tunal, Bogotá DC, Colombia.

^cPatología, certificada por la Sociedad Latinoamericana de Citopatología (SLAC), Hospital El Tunal, Bogotá, DC, Colombia.

^dFundación Universitaria San Martín, Bogotá DC, Colombia.

^eMédico, MSc (c), Miembro Cuerpo Científico Académico y Científico, Unisanitas-Colsanitas, Grupo de Medicina Translacional, Departamento de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Organización Sanitas Internacional (OSI-Keralty). Miembro Cuerpo Asesor Académico Escuela de Altos Estudios Medicina y Ciencias de la Salud (EAEMCS) y EDUNEURO Colombia. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Se reportan dos pacientes con diagnóstico histopatológico de vasculitis cutánea de presentación clínica atípica. Un joven de 13 años con lesiones bullosas y flictenulares generalizadas de 2-3 cm sin sobreinfección, que se iniciaron en la cavidad oral y se extendieron al tórax anterior y extremidades, asociadas con infección ventilatorio-respiratoria tipo neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que requirió antibióticos y corticoides sistémicos, con resolución completa a los 17 días y diagnóstico definitivo de vasculitis por hipersensibilidad. El otro paciente corresponde a un adulto de 58 años con historia de 18 meses de lesiones maculares purpúricas en miembros superiores e inferiores, algunas confluyen generando placas violáceas no mayores de 5 cm. Cursó con diabetes, retinopatía e hipertensión arterial. La biopsia mostró vasculitis leucocitoclásica con "signo de promontorio", por lo cual se sospechó sarcoma de Kaposi que se descartó. El diagnóstico definitivo fue vasculitis linfocítica en pitiriasis liquenoide crónica (PLC).

Palabras clave: vasculitis leucocitoclasia; vasculitis por hipersensibilidad; sarcoma de Kaposi; pitiriasis liquenoide crónica (PLC).

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: junio 1 de 2018
Fecha aceptado: diciembre 11 de 2018

Autor para correspondencia:
Dr. Gary Andrés Baquero
garyabl@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.964

ABSTRACT

Two patients with histopathological diagnosis of cutaneous vasculitis of atypical clinical course are presented. The first patient was a 13-year-old boy with bullous lesions and generalized phlyctenules measuring 2-3 cm with no superinfection, which began in the oral cavity and extended to the anterior chest and extremities, associated with ventilation-respiratory community acquired pneumonia (CAP), which required antibiotic therapy and systemic corticoids, with complete resolution at 17 days and definitive diagnosis of hypersensitivity vasculitis. The other patient corresponds to a 58-year-old man with purpuric macular lesions in upper and lower extremities of 18 months duration. Some of them were confluent purpuric plaques not greater than 5 cm. Patient had associated diabetes, retinopathy and hypertension. Biopsy showed leukocytoclastic vasculitis with the presence of "promontory sign" suggestive of Kaposi's sarcoma which was ruled out. The definitive diagnosis was lymphocytic vasculitis in a patient with pytriasis lichenoids chronica (PLC).

Key words: leukocytoclastic vasculitis; hypersensitivity vasculitis; Kaposi's sarcoma; pytriasis lichenoids chronica (PLC)

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ANTECEDENTES Y BREVE MARCO TEÓRICO

Las vasculitis hacen referencia a la inflamación y muerte celular de componentes de vasos sanguíneos (en particular necrosis con apoptosis o autofagia). Se definen como un gran capítulo denominado síndrome vasculitis-angeitis-endotelitis (SVAE), pues solo en contados casos se pueden hallar criterios de una enfermedad específica.^{1,2} En la actualidad existe sólida información sobre los roles de la genética (incluyendo enfermedades monogénicas como las autoinflamatorias clasificadas en 6 grandes grupos: urticaria-like, pustular, úlcero-mucocutáneo, histiocítico, activación macrofágica y vasculitis),^{3,4} la epigenética,^{5,6} la microbiómica (tales como alteraciones en la microbiota)⁷ e infectómica (en correlato con enfermedades infecciosas),⁸ así como la inducción por moléculas xenobióticas ya sean fármaco-medicamentosas o tóxicas.⁹

Se clasifican con base en sus manifestaciones clínicas e histopatológicas,² calibre de los vasos afectados, tejido y órgano comprometidos, así como la existencia de biomarcadores que direccionen el diagnóstico.¹⁰ La afección dermatológica cutánea en las diferentes SVAE es muy frecuente y puede constituir la única manifestación (limitadas a la piel y/o mucosas) o formar parte de una afección generalizada (sistémicas).^{2,11,12} La inflamación predomina en pequeños vasos sanguíneos, más conspicua en las vénulas postcapilares, aunque también afecta arteriolas y capilares, siendo la púrpura palpable localizada principalmente en los miembros inferiores. Uno de los cuadros prototípicos cursa con inflamación necrotizante fibrinoide transmural de la pared del vaso, microtrombosis, neutrófilos, algunos fragmentados produciendo "polvillo nuclear" (leucocitoclasia) en el área perivascular, de curso agudo, afectando casi siempre a las vénulas postcapilares en la parte más superficial de la dermis. Si la biopsia es más tardía, es decir, después de 24 horas, suele haber un predominio de infiltrado mononuclear.^{2,11-13}

Caso clínico 1

Paciente masculino de 13 años con adecuado estado nutricional que acudió a urgencias por lesiones bulosas y flictenas generalizadas y pruriginosas, de 2 días de evolución que se iniciaron en la cavidad oral y se extendieron a tórax anterior y extremidades, sin respetar palmas ni plantas. El paciente tomó por indicación de un técnico de farmacia cercano y con anuencia de los padres, amoxicilina 3 dosis de 500 mg en las 24 horas previas al ingreso. Refiere tos de 3 días y fiebre subjetiva no cuantificada. Niega noxa o presunción de la misma, de o por contagio. Sin antecedentes patológicos, niega uso de otros fármacos. Al examen físico se halló febrícula, taquicardia, secreción conjuntival mucopurulenta bilateral, presencia de lesiones bulosas y flictenas generalizadas sin sobreinfección (**figura 1**).



Figura 1. Lesiones bulosas confluentes y flictenulares generalizadas, no sobreinfectadas, en mucosas, tórax anterior y extremidades.

Se inicia tratamiento con aislamiento de contacto, solución salina normal (SSN) 0,9% (2500 cc/sc/día), sulfacetamida 1 gota cada 6 horas en cada ojo, metilprednisolona 36 mg/día intravenoso, oxacilina 1g IV c/4 horas, acetaminofén 500 mg vía oral (VO) c/6horas y loratadina 10 mg vía oral c/12 horas.

A los 4 días de hospitalizado sin mejoría clínica el servicio de dermatología diagnosticó síndrome de piel escaldada por *Staphylococcus aureus* (síndrome de Ritter von Ritterschain).

El día 9 el reporte histopatológico de la biopsia diagnóstica reveló inflamación de pequeños vasos, compatible con vasculitis leucocitoclasia. Se decide continuar el manejo con corticoide sistémico. A los 10 días fue valorado por el servicio de cirugía plástica indicando formulación con dermoestimulina® (extracto de *Triticum vulgare*) gel para la cavidad oral y ruptura de flictenas coalescentes dejando lesiones denudadas, por lo cual indican curaciones e inician vancomicina 355 mg IV/6 horas para pasar en 1 hora y gentamicina 240 mg IV/día para pasar en 30 min.

En el día 11 de hospitalización se solicitan crioglobulinas con reporte (+) 1/64 diluciones a 4 grados centígrados, negativo a 37°C, razón por la cual se decide iniciar claritromicina 250 mg IV cada 12 horas. El día 17 suma 11 de tratamiento con metilprednisolona, 7 con antibiótico (vancomicina, gentamicina y 6 días de claritromicina) y tratamiento tópico para mucosas, con mejoría de las lesiones, disminución del eritema, reducción de las lesiones bullosas y del prurito, resolución de la conjuntivitis y tolerancia de la vía oral. No presenta signos de respuesta inflamatoria sistémica ni descompensación hemodinámica, por lo que se decide dar salida con prednisolona 5 mg vía oral por un mes, claritromicina hasta completar 10 días, con control por consulta externa.

El diagnóstico definitivo fue SVAE por hipersensibilidad, bajo los acápites del *American College of Rheumatology (ACR)*,^{1,2,11,12,14} son los siguientes: edad > 16 años (ausente), uso de posible fármaco responsable en relación temporal con los síntomas (presente), purpura palpable (ausente), máculo pápulas (presente) y biopsia de una lesión cutánea que muestra PMNN alrededor de una arteriola o vénula (presente). La positividad de tres o más de estos criterios tienen sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico de la vasculitis por hipersensibilidad en rangos promedios de 71 y 84 por ciento, respectivamente.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 58 años de edad, con antecedentes de angina hipertensiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus insulino dependiente, con retinopatía diabética e infarto agudo de miocardio (IAM) con intervención percutánea, quien ingresó a urgencias por evento coronario tipo angina inestable en manejo fármaco-terapéutico. En el examen físico de ingreso se evidenciaron lesiones maculares purpúricas en miembros superiores e inferiores, algunas de ellas confluyen generando placas violáceas no mayores de 5 cm, sin signos de infección local, ulceración ni estigmas de excoiación por rascado (**figura 2**). Al interrogatorio dirigido refirió su aparición en el dorso de los pies hace 18 meses y pasado el tiempo empezó a comprometer piernas, muslos, glúteos, cadera y antebrazos. En ningún momento cursó con dolor, ardor, disminución de la fuerza o la sensibilidad.

La biopsia de piel informa proceso inflamatorio agudo PMNN, sugestivo de vasculitis leucocitoclasia granulomatosa. Ante la sospecha de poliangeítis microscópica o sarcoma de

Kaposi estadio macular se solicitaron paraclínicos, descartando el tumor y se confirma el origen inflamatorio perivascular liquinoide linfocitario de la vasculis. Se decide no continuar con tratamiento tópico, ni sistémico y permanecer en seguimiento clínico.

Los rasgos patológicos característicos de PLC, incluyen infiltrado perivascular y liquenoide linfocitario en la dermis superficial (presente), eritrocitos extravasados en la dermis papilar (presente) y se puede encontrar vasculitis leucocitoclásica. Es una condición benigna, asintomática y autolimitada por lo que el tratamiento no es obligatorio.

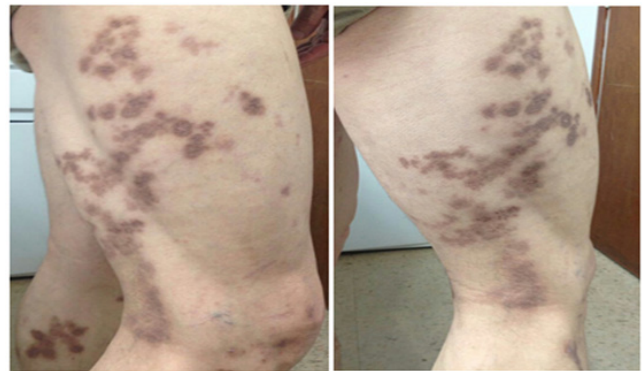


Figura 2. Lesiones maculares purpúricas en miembros superiores e inferiores.

DISCUSIÓN

El concepto de SVAE conlleva la dinámica de inflamación, muerte celular (necrosis, apoptosis, autofagia, o situaciones duales) en los vasos sanguíneos, independiente del tipo (arteria, vena o ambos, e incluso linfáticos). El cuadro puede ser idiopático, colateral o secundario a múltiples etiologías, donde se suelen en ocasiones encontrar asociaciones bioestadísticas significativas con trastornos autoinmunes, autoinflamatorios, neoplásicos (paraneoplásicos u otros mecanismos), infecciosos y reacciones de hipersensibilidad inmunológica a ciertos agentes patógenos, como fármacos o tóxicos, entre otros, siendo más frecuentes en el género femenino.^{14,15}

Dada la presentación fenotípica variada y la clínica amplia se han formulado diferentes clasificaciones. La primera fue hacia 1940 por el patólogo Pearl M. Zeek de la Universidad de Cincinnati. En la actualidad la más aceptada es de 2012 denominada *Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*.^{14,15}

Las características clínicas más frecuentes son máculas y pápulas purpúricas o no, lesiones vesiculosas bullosas o flictenulares, pústulas, placas urticariales o anulares, nódulos ulcerados, e incluso livedo reticularis cuando hay daño dérmico profundo o de la hipodermis.^{14,15}

La localización más frecuente es en miembros inferiores y cuando compromete una región proximal o por encima de los

miembros inferiores, debe sospecharse una afección sistémica independiente del proceso subyacente o desencadenante. Los síntomas y signos generales que acompañan al SVAE son fiebre, astenia, adinamia y el llamado "síndrome constitucional".¹⁶

Con respecto a la histopatología de las SVAE, es de tener en cuenta que la biopsia cutánea es el estándar de oro. Se deben escoger lesiones no ulceradas, con evolución inferior a 48 horas, donde se observa la presencia predominante de infiltrado inflamatorio (neutrofilico, linfocitario, granulomatoso, linfoplasmocitario, eosinofílico o histiocítico) y muerte celular que puede cursar con necrosis fibrinoide. La inmunofluorescencia directa aporta información adicional.¹⁴⁻¹⁶

SVAE por hipersensibilidad de tipo leucocitoclástico

Comprende un grupo de vasculitis de los pequeños vasos sanguíneos de la piel secundaria a una respuesta inmune o reacción de hipersensibilidad de Coombs, a menudo secundaria a una sustancia exógena no identificable. Para los pacientes pediátricos no hay criterios específicos de clasificación aunque ya se están haciendo ciertas precisiones. Los criterios de la ACR para SVAE de hipersensibilidad inmunológica son: edad > 16 años, uso de posible fármaco responsable en relación coincidente temporal con los síntomas y signos, púrpura palpable, maculopápulas y biopsia de una lesión cutánea, que muestre PMNN alrededor de una arteriola o vénula. La presencia de tres o más de estos criterios tienen sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico.^{17,18}

Se cree que representa una respuesta inmune a agentes de reacción como antígenos (alergénicos o no) o haptenos, que resulta del depósito de complejos inmunes. En la mayoría de los casos las moléculas que generan la reacción nunca se identifican aunque ya hay avances en genética y epigenética^{3,5,6} que aportan mayor conocimiento de causa-efecto. Puede estar ocasionada por un medicamento o el excipiente, un tóxico o se produce en asociación con una infección (mecanismos de parainmunidad, autoinmunidad por mimetismo molecular o saturación y decantamiento de complejos inmunes), una malignidad (proliferación linfoide vasculítica no linfomatosa o verdaderamente linfomatosa -Micosis Fungoides, por ejemplo-, y variedades paraneoplásicas verdaderas) u otras enfermedades sistémicas (ejemplo: amiloidosis).¹⁹ Es también importante dentro de todo esta gama de entidades nosológicas, la autoinmunidad de anticuerpos anticitoplasma (ANCAS), PMNN (anti-proteinasa 3, anti-mieloperoxidasa, anti-BPI, del inglés bactericidal/permeability increasing protein) en la cual se han detectado factores genéticos como variaciones de un solo nucleótido (SNP del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en genes como HLA, CD226, PTPN22, IL10, CTLA4, SERPINA1 y PRTN3; también por infección *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mediante mecanismos inmunopatogénicos del tipo mimetismo molecular y superantígenos bacterianos, así como por exposición a sílica o a fármacos como propiltiouracilo, hidralazina, D-penicilamina y minociclina.^{20,21}

Son muchos los medicamentos que pueden causar vasculitis por hipersensibilidad, pero los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos y anticonvulsivantes son los más implicados. Diversos agentes infecciosos han sido asociados con SVAE por hipersensibilidad o reacciones parainmunes (*autoimmune-like*), incluyendo hepatitis B (panarteritis nodosa) y C, *Streptococcus*, *Mycobacterium tuberculosis* y el retrovirus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{20,21}

La patogénesis de las SVAE por hipersensibilidad se inicia con el depósito de haptenos, antígenos (alergenos o no) o complejos inmunes solubles. Estos últimos activan las vías clásica y alterna del complemento. La consiguiente degranulación de mastocitos, la activación de neutrófilos, liberación de citosinas, enzimas y otros procesos en cascada, inducen de manera variable la destrucción del tejido, microtrombosis, hipoxia-anoxia tisular y necrosis, con la consecuente activación inmunológica en pleno, favoreciéndose la fagocitosis, la degranulación de PMNN e incluso la llamada leucocitoclasia, fenómeno no muy bien definido y calificado como necroptosis (rasgos de apoptosis y necrosis), autofagia y NETosis (del inglés-*neutrophil extracellular traps*), junto con los respectivos marcadores y liberación de cromatina descondensada, dando lugar a la presencia de gránulos en el espacio extracelular.^{22,23}

Esta "vasculitis leucocitoclasia" ocurre en varias entidades y el diagnóstico diferencial debe guiarse por la anamnesis, la presentación clínica, los exámenes paraclínicos y la histopatología (**tabla 1**).²³⁻³³ A la luz de hoy, muchas de estas entidades neutrofilicas, están genética y epigenéticamente ligadas con disregulación de la actividad de linfocitos ayudadores y citotóxicos de diferenciación a citoquín productora de interleukina 17 (IL17), es decir Th17 y Tc17, y su red de interactoma con las citoquinas proinflamatorias de la familia de la interleukina 1 (IL1 α , IL1 β , IL36 α / IL1F6, IL36 β / IL1F8, e IL36 γ / IL1F9), IL12, IL17, IL23 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), además de citoquinas antiinflamatorias de la familia de la IL1 (IL1RN/ IL1RA e IL36RN/IL1F5/IL36RA). Es también trascendental la deficiencia inmunofuncional en la actividad de los linfocitos T regulatorios (TREG) en la piel.³⁴⁻³⁶

El enfoque terapéutico incluye eliminar el agente causal y brindar tratamiento sintomático. Si cursa con infección debe recurrirse al antibiótico adecuado. En los pacientes con enfermedad cutánea grave o persistente, es necesario hacer uso de antihistamínicos, glucocorticoides o agentes citotóxicos.^{13-15,18}

Pitiriasis liquenoide linfomatoide (PLL)

Es un trastorno cutáneo vasculítico poco común dentro del gran complejo SVAE, más frecuente en edad pediátrica y adultos jóvenes, que persiste durante meses o años, siendo de naturaleza benigna. Fue descrito por primera vez en 1894 por Neisser y Jadassohn (*a partir de reporte historiográfico de la referencia Pérez Pelegay J, Charro Martínez L, Grasa Jordan MP. and Carapeto Marquez de Prado FJ. Pitiriasis Liquenoide. Med Cutan Iber Lat Am. 2007; 35: 167-173*). Se distinguen cuatro grandes tipos de PLL: 1) forma aguda (pitiriasis liquenoide

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de dermatosis neutrofilicas con o sin vasculitis y leucocitoclasia.

<p>I-La Púrpura vasculítica de Henoch-Schönlein (vasculitis mediada por IgA)</p>
<p>II-SVAE sistémicas con o sin leucocitoclasiaV</p>
<p>III-Dermatosis inflamatorias neutrofilicas no leucocitoclásicas, variedades autoinflamatorias mendelianas monogénicas confirmadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda) patrón mendeliano autosómico recesivo asociado con el gen PTPN6. 2. Autoinflamación asociada con Pyrin, patrón mendeliano asociado con el gen Pyrin/TRIM20. 3. Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Patrón mendeliano autosómico dominante asociado con el gen PSTPIP1. 4. Síndrome PASH (del inglés- <i>Pyoderma gangrenosum, acné, hidradenitis suppurativa</i>-). patrón mendeliano autosómico dominante asociado con el gen Nicastrin. 5. Enfermedad de Adamantiades Behçet (enfermedad de la ruta de la seda, patrón poligénico asociado con los genes: ERAP1, IL10, IL23 receptor, CCR1, STAT4, KLRC4, IL-12α, HLAB51, TFCP2L1, PSORS1C1). Autoinmunidad por IgM anti-alfaenolasa endotelial, y en lo referente al componente uveítico coroides dirigida al endotelio frente a S-Arestin y SELENBP1. 6. Urticaria neutrofilica en el contexto del síndrome autoinflamatorio de Schnitzler, patrón mendeliano autosómico dominante asociado con el gen NLRP3/Cryopyrin. 7. Síndrome CAMPS/PSORS2 (psoriasis pustular generalizada, fiebre, y queratoderma palmoplantar), patrón mendeliano autosómico dominante asociado con el gen CARD14. 8. Síndrome DITRA (psoriasis pustular generalizada, fiebre alta, con histopatología de pústulas espongiiformes, acantosis y paraqueratosis en el estrato córneo), patrón mendeliano autosómico recesivo asociado con el gen IL36RN. 9. Síndrome DIRA (lesiones pustulares de piel, osteomielitis, periostitis, anomalidades óseas, con histopatología de infiltración neutrofilica de la dermis y la epidermis, patrón mendeliano autosómico recesivo asociado con el gen IL1RN. 10. Síndrome CAPS (fiebre periódica, erupción cutánea urticarial con infiltración neutrofilica, artritis, conjuntivitis, amiloidosis, sordera neurosensorial, meningitis aséptica, con histopatología de infiltrado neutrofilico de la dermis, patrón mendeliano autosómico dominante asociado con el gen NLRP3.
<p>IV-Entidades nosológicas dermatológicas con evidencias etiofisiopatogénicas de carácter autoinmune y/o autoinflamatorio</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dermatitis neutrofilica de dorso de manos. 2. Pioderma gangrenoso (o enfermedad de Brunsting-Goeckerman-O'Leary). 3. Eritema figurado neutrofilico (del inglés- <i>Neutrophilic figurate erythema</i>). 4. Eritema <i>elevatum diutinum</i>. 5. Dermatitis pustular subcorneal de Sneddon-Wilkinson. 6. Hidradenitis ecrina (merocrina) neutrofilica. 7. Hidradenitis supurativa apocrina o acné Inversa de Verneuil (forúnculos del fumador). 8. Panniculitis neutrofilica. 9. Abscesos asépticos. 10. Dermatitis neutrofilica reumatoide. 11. Síndrome de dermatosis-artritis asociado con colon. 12. Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis). 13. Síndrome PAPASH (del inglés-<i>pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis</i>-). 14. Psoriasis pustular. 15. Pustulosis palmoplantar. 16. Pustulosis exantemática aguda generalizada. 17. Acropustulosis papulovesicular liquenoide infantil de Giannotti-Crosti. 18. Dermatitis neutrofilica xantomatizada asociada con el síndrome mielodisplásico. 19. Pénfigo foliáceo con placas circinadas y pústulas neutrofilicas.
<p>V. Dermatitis neutrofilicas asociadas con Lupus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus eritematoso buloso (o ampoloso). 2. Dermatitis neutrofilica del lupus. 3. Pustulosis amicrobial de pliegues cutáneos. 4. Dermatitis neutrofilica urticarial. 5. Síndrome de solapamiento síndrome de Sweet-lupus. 6. Síndrome de solapamiento pioderma gangrenoso-lupus. 7. Vasculitis urticarial lúpica.
<p>VI.Vasculitides (lesiones y trastornos vasculitis-like) con predominancia neutrofilica, de características parainmunes (suelen ser transitorias y mejoran o desaparecen cuando se maneja el cuadro primario desencadenante)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Asociadas con cuadros infecciosos (sincrónicos, o previos en días o pocas semanas) 2. Post-vacunales (sincrónico, o previo en días o pocas semanas, después de la inmunización) 3. Pruebas de inmunidad frente a agentes infecciosos (ejm.: tuberculina, candidina, leishmania de Montenegro, lepromina, histoplasmina, toxoplasmina de Sabin-Feldman.) 4. Medicamentosa (fármaco o excipiente) o toxicológica. 5. Urticarial, anafilacticoide o alérgica (reacción de hipersensibilidad tipo I de Coombs). 6. Paraneoplásico (como primera manifestación neoplásica, o con sincronía de aparición y diagnóstico de la neoplasia)* 7. Posradioterapia y/o posquimioterapia. <p>*Relacionados con reacciones de hipersensibilidad tipo III de Coombs (complejos Inmunes) o de hipersensibilidad tipo IV de Coombs (hipersensibilidad celular o retardada). & Mecanismos tipo hapteno, con la formación de neoantígenos o despliegue de criptoantígenos que generan reacciones autoinmunes.</p>

* Clasificación propuesta sobre revisión de literatura, profundización, modificación y complementación, del autor Gregory Alfonso García Morán, MD

varioliforme aguda -PLEVA-), su variante febril ulceronecrotica de Mucha-Habermann (PLEVA-FUMH) e inclusive la variante de PLEVA-FUMH que se manifiesta como síndrome de Stevens-Johnson; 2) forma crónica (PLC); 3) forma mixta PLEVA-PLC y 4) forma PL con linfocitos atípicos.³⁷⁻⁴²

La PLC, cuadro que aqueja al paciente en mención, es una enfermedad rara que representa un reto para el facultativo. Se sospecha en la clínica por las lesiones prototípicas pápuloescamosas y se confirma por histología e inmunohistoquímica. No hay terapéutica específica pero suele responder bien a corticosteroides, antibióticos, inmunosupresores y fototerapia con radiación ultravioleta. Los rasgos histopatológicos incluyen paraqueratosis, espongiosis leve, exocitosis mínima de linfocitos, cambios vacuolares escasos y queratinocitos necróticos focales en la unión dermoepidérmica, infiltrado perivascular y liquenoide linfocitario en la dermis superficial, eritrocitos extravasados en la dermis papilar y de manera variable presencia de vasculitis leucocitoclastica. Como es una condición benigna, asintomática y autolimitada el tratamiento no es obligatorio y se indica cuando el paciente desea mejorar los signos visibles estéticos de la enfermedad.³⁷⁻⁴²

En su etiopatogénesis hay factores genéticos y epigenéticos, confinados a hipersensibilidad inflamatoria inmunopatológica (incluyendo reacciones de depósito de complejos inmunes y de hipersensibilidad tipo III de Coombs), linfoproliferación monoclonal y reacciones de hipersensibilidad farmacológica medicamentosa bizarra (RAM-B) asociadas en especial con tegafur (profármaco del 5-fluorouracilo), astemizol, radiocontrastes yodados, antibióticos y acetaminofén.³⁷⁻⁴²

Dentro de los diagnósticos diferenciales están las reacciones por mordida de artrópodos, varicela, síndrome de Gianotti-Crosti, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, pitiriasis rosea (o rosada) de Gibert, pitiriasis versicolor, eccemátide acromiante, vitiligo, psoriasis guttata (incluyendo historia familiar del fenómeno de Auspitz-Köbner), morfea guttata, SVAE, liquen plano, liquen escleroatrófico y sífilis secundaria. En el espectro linfoproliferativo de discrasia de linfocitos T están la papulosis linfomatoide tipo B, la micosis fungoides de variedad papular, los linfomas no Hodgkin del grupo de desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30 (+) como el linfoma anaplásico de células grandes, las pápulas linfocíticas en contexto del síndrome mielodisplásico y en personas de la tercera edad los LT/células asesinas naturales (LT/NK). Por otra parte, hay una revisión sistemática con bioestadística significativa que demuestra la transformación de linfomas LT cutáneos hacia PLL y parapsoriasis de placas pequeñas.⁴³⁻⁴⁸

En relación con el papel de los agentes infecciosos, en algunos estudios la infección reciente ha sido descrita hasta en 30% de los pacientes, en particular las infecciones ventilatorias precediendo por días o semanas a la aparición del cuadro, varicela (herpesvirus tipo 3), citomegalovirus (herpesvirus tipo 5), gastroenteritis viral diversos virus), parvovirus B19, hepatitis B, adenovirus, virus de Epstein-Barr (herpesvirus tipo 4), herpesvirus tipo 8, retrovirus HIV,

toxoplasmosis, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, otitis media, neumonía, y faringitis o tonsilitis estreptocócica. Incluso existen reportes de PLC en pediatría secundaria a la aplicación de la vacuna antitriplicarica MMR (del inglés-measles, mumps, and rubella-), anti-influenza y antihepatitis B. Es de importancia tener en cuenta la posible sobreinfección secundaria con *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁴⁹⁻⁵⁴ Incluso, hay que tener en cuenta que hay casos clínicos totalmente atípicos, tal como se reporta en un trabajo, en el diagnóstico semiológico era de acrodermatitis enteropática, pero la biopsia mostraba una clara vasculitis.⁵⁵ Existen diferencias en la historia natural de la enfermedad en niños y adultos, ya que en los primeros hay más probabilidades de desarrollar un curso ininterrumpido con mayor distribución de las lesiones, más despigmentación y poca respuesta al tratamiento convencional.⁵⁶

No existen datos con alta significancia bioestadística sobre la eficacia del tratamiento y la evolución benigna de la PLC. Sin embargo el enfoque inicial consiste en terapia con corticosteroides tópicos, inmunosupresores e inmunomoduladores. Si no se obtiene respuesta, se procederá a iniciar fotoquimioterapia con radiación ultravioleta de rango A y fotoféresis extracorpórea.³⁷⁻⁴²

CONCLUSIONES

Las SVAE cutáneas (o de predominio cutáneo) son un grupo variopinto de cuadros patológicos, las cuales tienen un sinnúmero de enfermedades causales o asociadas, tanto primarias como secundarias, así como factores desencadenantes, donde su patogénesis e histopatología (y a futuro la genética y epigenética), son la clave para establecer algoritmos de acción, como en los casos que presentamos.

El reto diagnóstico debe ser discernido por un grupo multidisciplinario de la salud, con una adecuada anamnesis de ingreso, clasificación del grupo etario, tiempo de inicio, síntomas asociados, enfermedades concomitantes, antecedentes personales, adecuada descripción topográfica de la lesión o lesiones, localización y extensión de la mismas, todo lo anterior sustentado con la adecuada toma de la biopsia cutánea, la cual es el patrón de oro que con los exámenes paraclínicos permiten establecer una etiología y brindar una terapia personalizada.

Las SVAE siguen aún siendo cuadros polimorfos, que exigen estudio exhaustivo y presunción clínica.

RESPONSABILIDADES MORALES, ÉTICAS Y BIOÉTICAS

Protección de personas y animales: los autores declaramos que para esta investigación formativa de reportes de casos, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales.

CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

DERECHO A LA PRIVACIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores declaramos que en este escrito académico, no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio, de los pacientes.

FINANCIACIÓN

No existió financiación, para el desarrollo de este reporte de caso, y su sustentación académica y su difusión pedagógica.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS(ES)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo puesto en este escrito estrictamente académico.

ORCID ID (Open Researcher and Contributor ID):

Grégory Alfonso García Morán: <https://orcid.org/0000-0003-3593-0964>

REFERENCIAS

- Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome-diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med.* 2017;18(2):72-78. doi: 10.1002/jgf2.4. eCollection 2017 Apr.
- Alberti-Violetti S, Berti E, Marzano AV. Cutaneous and systemic vasculitides in dermatology: a histological perspective. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Jan 24. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05886-8. [Epub ahead of print]
- Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):10-7. doi: 10.1097/BOR.000000000000124.
- Jain A, Misra DP, Sharma A, et al. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int.* 2018;38:13-24. doi: 10.1007/s00296-017-3839-6.
- Renauer P, Coit P, Sawalha AH. Epigenetics and Vasculitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):357-66. doi: 10.1007/s12016-015-8495-6.
- Coit P, Direskeneli H, Sawalha AH. An update on the role of epigenetics in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:4-15.
- Talotta R, Atzeni F, Ditto MC, Gerardi MC, et al. The Microbiome in Connective Tissue Diseases and Vasculitides: An Updated Narrative Review. *J Immunol Res.* 2017;2017:6836498. doi: 10.1155/2017/6836498.
- Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, et al. Infectomics and autoinfectomics: a tool to study infectious-induced autoimmunity. *Lupus.* 2015;24:364-73. doi: 10.1177/0961203314559088.
- Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):71. doi: 10.1007/s11926-015-0545-9.
- Hatemi G, Esatoglu SN, Yazici Y. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:30-35. doi: 10.1097/BOR.0000000000000447.
- Chasset F, Francès C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Dec;53(3):452-468. doi: 10.1007/s12016-017-8612-9.
- Gru AA, Salavaggione AL. Vasculopathic and vasculitic dermatoses. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34:285-300. doi: 10.1053/j.semdp.2017.04.001.
- Meza-Ayala CM, Dehesa-López E, Ruelas-Perea AG, Peña-Martínez E. Vasculitis leucocitoclasia: un reto diagnóstico para el médico internista. *Med Int Méx* 2015;31:113-118.
- American College Rheumatology. [base de datos en Internet]. Clinical Practice Guidelines Vasculitis. [actualizado 2018; citado 8 Jan 2018. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Vasculitis>
- Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Flores-Suárez L, et al. Etiology of cutaneous vasculitis: utility of a systemic approach. *Gac Med Mex.* 2018;154(1):62-67. doi: 10.24875/GMM.17002773.
- Suárez-Ortega S, Puente-Fernández A, Santana-Baez S et al. Constitutional syndrome: clinical entity or a mixed bag. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:532-5.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PRÉS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41
- Yildiz C, Ozen S. L16. The specificities of pediatric vasculitis classification. *Presse Med* 2013;42(4 Pt 2):546-50. doi: 10.1016/j.lpm.2013.01.015.
- Kinsler KN, Panach K, Dominguez AR. Recurrent Malignancy-Associated Atypical Neutrophilic Dermatitis With Noninfectious Shock. *Am J Med Sci* 2017;354:626-632. doi: 10.1016/j.amjms.2016.10.003.
- Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol* 2016;7:256. doi: 10.3389/fimmu.2016.00256.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol* 2017;24:226-234. doi: 10.1097/PAP.0000000000000154.
- Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil extracellular traps in vasculitis, friend or foe? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:16-23. doi: 10.1097/BOR.0000000000000450.

23. Maurelli M, Colato C, Tessari G, et al. Neutrophilic figurate erythema: report of a new case in an adult and comparison between adult and paediatric cases. *Eur J Dermatol* 2016 Dec 1;26:634-635. doi: 10.1684/ejd.2016.2865.
24. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, et al. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol* 2016;175:882-891. doi: 10.1111/bjd.14691.
25. Méndez-Flores S, Avalos-Díaz E, Dominguez-Cherit J, et al. Pemphigus foliaceus with circinated plaques and neutrophil pustules. *J Cutan Pathol*. 2016 Nov;43(11):1062-1066. doi: 10.1111/cup.12793. *Eur J Rheumatol* 2016;3:122-133.
26. Cugno M, Gualtierotti R, Meroni PL, et al. Inflammatory Joint Disorders and Neutrophilic Dermatoses: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017 Jul 22. doi: 10.1007/s12016-017-8629-0.
27. Ferris GJ, Fabbro S, Gru A. et al. Xanthomatized Neutrophilic Dermatitis in a Patient With Myelodysplastic Syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2017;39:384-387. doi: 10.1097/DAD.0000000000000774.
28. Hou Z, Hinds BR, Cohen PR. Crohn disease-associated neutrophilic urticarial dermatosis: report and literature review of neutrophilic urticarial dermatosis. *Dermatol Online J* 2017 Nov 15;23(11). pii: 13030/qt3mq1b1cx.
29. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, et al. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:291-305. doi: 10.1007/s12016-017-8627-2.
30. Filosa A, Filosa G. Neutrophilic dermatoses: a broad spectrum of disease. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:265-272. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05841-8.
31. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol* 2018;48:230-238. doi: 10.1002/eji.201746947.
32. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, et al. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:114-130. doi: 10.1007/s12016-017-8621-8.
33. Vashisht P, Hearsh Holmes MP. Sweet Syndrome. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2017 Nov 28.
34. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, et al. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol* 2016;175:892-901. doi: 10.1111/bjd.14703.
35. Nedoszytko B, Lange M, Sokołowska-Wojdyło M et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part I: Treg properties and functions. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34:285-294. doi: 10.5114/ada.2017.69305.
36. Nedoszytko B, Lange M, Sokołowska-Wojdyło M et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34:405-417. doi: 10.5114/ada.2017.71105.
37. Fernandes NF, Rozdeba PJ, Schwartz RA, et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol* 2010;49:257-61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03915.x
38. Kaufman WS, McNamara EK, Curtis AR, et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta fulminans) presenting as Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Dermatol* 2012;29:135-40. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01608.x.
39. Perrin BS, Yan AC, Treat JR. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a 34-month-old boy: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2012;29:53-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01531.x.
40. Yamada K, Motegi S, Matsushima Y. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a young boy: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2014;94:603-4. doi: 10.2340/00015555-1791.
41. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, et al. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol*. 2015 Sep-Oct;32(5):579-92. doi: 10.1111/pde.12581.
42. Zegpi MS, Ruiz FM, Porras NK. Pityriasis Lichenoides: Case report and review of the literature. *Rev Chil Pediatr* 2015;86:121-5. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.04.024.
43. Lam J, Pope E. Pediatric pityriasis lichenoides and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:441-5.
44. Guitart J, Querfeld C. Cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders and similar conditions: a clinical and pathologic prospective on a complex issue. *Semin Diagn Pathol* 2009;26:131-40.
45. Brajon D, Bonnet N, Dales JP, et al. Papular mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:455-8. doi: 10.1016/j.annder.2013.04.072.
46. Sibbald C, Pope E. Systematic review of cases of cutaneous T-cell lymphoma transformation in pityriasis lichenoides and small plaque parapsoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175:807-9. doi: 10.1111/bjd.14605.
47. Vonderheid EC, Kadin ME, Telang GH. Commentary about papular mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis and lymphomatoid pityriasis lichenoides: more similarities than differences. *J Cutan Pathol* 2016;43:303-12. doi: 10.1111/cup.12653.
48. Wieser I, Wohlmuth C, Nunez CA, et al. Lymphomatoid Papulosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:319-27. doi: 10.1007/s40257-016-0192-
49. Tsai KS, Hsieh HJ, Chow KC, et al. Detection of cytomegalovirus infection in a patient with febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease. *Int J Dermatol* 2001;40:694-8.
50. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:201-16.
51. García-Morán GA. Herpes Virus Humano 8 (HHV-8): un novedoso agente infeccioso oncogénico para la especie humana. *Rev Medica Sanitas* 2011; 14: 18-26.
52. Kim JE, Yun WJ, Mun SK et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica: comparison of lesional T-cell subsets and investigation of viral associations. *J Cutan Pathol* 2011;38:649-56. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01717.x.
53. Hamada T, Nakamura S, Ko YH, et al. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: the first consensus meeting in Kofu 2013. *J Dermatol* 2014;41:40-2. doi: 10.1111/1346-8138.12373.
54. Terraneo L, Lava SA, Camozzi P et al. Unusual Eruptions Associated with Mycoplasma pneumoniae Respiratory Infections: Review of the Literature. *Dermatology* 2015;231:152-7. doi: 10.1159/000430809.
55. Martínez-Bustamante ME, Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E, et al. Acrodermatitis enteropathica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017;74:295-300. doi: 10.1016/j.bmhimx.2017.05.002.
56. Wahie S, Hiscutt E, Natarajan S, et al. Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults. *Br J Dermatol* 2007;157:941-5.