

Vasculitis reumatoidea: serie de seis casos

Carlos García¹
María Bibiana Lerouyx²

¹ Dawson Medical Group, Oklahoma, Estados Unidos.

² Clínica de Dermatología, Rosario, Argentina.

RESUMEN

Antecedentes: la vasculitis reumatoidea es una complicación grave de la artritis reumatoide. Las terapias biológicas han disminuido su incidencia en países industrializados, pero aún puede verse en países en vías de desarrollo.

Objetivo: documentar las manifestaciones dermatológicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

Material y método: estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con lesiones cutáneas atendidos en una práctica privada de Dermatología durante los últimos 20 años.

Resultados: las lesiones cutáneas más comunes fueron las úlceras, infartos periungueales o digitales, púrpura palpable, acrocianosis, livedo reticular, fenómeno de Raynaud y ampollas. La biopsia de piel mostró vasculitis leucocitoclástica en todos los casos. Todos los pacientes tenían nódulos reumatoides y manifestaciones neurológicas. Sólo un paciente falleció.

Conclusiones: la vasculitis reumatoidea es una complicación poco frecuente de la artritis reumatoide. La mayoría de los pacientes padecen nódulos reumatoides e hipertensión arterial. Lo más frecuente son las úlceras cutáneas.

Palabras clave: vasculitis, vasculitis reumatoidea, artritis reumatoide, úlceras cutáneas, fenómeno de Raynaud.

Rheumatoid vasculitis: a series of six cases

ABSTRACT

Background: Rheumatoid vasculitis is a serious complication of rheumatoid arthritis. Its incidence has decreased in developed countries due to biologic therapies but we can still see it in developing countries.

Objective: To document the skin manifestations, response to treatment and prognosis of this disease.

Material and method: A retrospective study of patients with diagnosis of rheumatoid arthritis and skin lesions attended at a single private practice over 20 years

Results: The most common skin lesions were ulcers, periungueal or digital infarcts, palpable purpura, acrocyanosis, livedo reticularis, Raynaud's

Recibido: 14 de octubre 2014

Aceptado: 20 de enero 2015

Correspondencia: Carlos García, MD
Dawson Medical Group
4805 S Western Ave.
73109 Oklahoma City, OK, United States
cg.derm@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

García C, Lerouyx MB. Vasculitis reumatoidea: serie de seis casos. Dermatol Rev Mex 2015;59:201-207.

phenomenon and blisters. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis in all cases. All patients had rheumatoid nodules and neurologic manifestations. Only one patient died.

Conclusions: *Rheumatoid vasculitis is a little frequent complication of rheumatoid arthritis. Most patients have rheumatoid nodules and high blood pressure. Skin ulcers are the most frequent.*

Key words: *vasculitis, rheumatoid vasculitis, rheumatoid arthritis, cutaneous ulcers, Raynaud's phenomenon.*

ANTECEDENTES

La vasculitis reumatoidea es una manifestación clínico-patológica muy grave de la artritis reumatoide. Se distingue por isquemia y daño tisular debido a inflamación vascular. La vasculitis reumatoidea es poco frecuente, pero potencialmente severa y puede acortar la vida de los pacientes con artritis reumatoide. En general, los pacientes tienen más manifestaciones extra-articulares y tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria.¹

Los pacientes con vasculitis reumatoidea tienden a padecer nódulos reumatoides múltiples y muestran títulos elevados de factor reumatoide.¹ En años recientes, la prevalencia de vasculitis reumatoidea disminuyó significativamente, lo que coincide con la mayor prescripción de terapia con agentes biológicos. Aún así, los dermatólogos pueden ser consultados ocasionalmente para diagnosticar o tratar estos casos tan difíciles. En este artículo describimos seis casos de pacientes con artritis reumatoide de muchos años de evolución, que padecieron vasculitis reumatoidea documentada histológicamente.

El objetivo de este artículo es documentar las manifestaciones dermatológicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con lesiones cutáneas atendidos en una práctica privada de Dermatología durante los últimos 20 años. Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de vasculitis reumatoidea establecido con biopsia de piel. La vasculitis se definió como proliferación de la íntima, trombosis intravascular e inflamación leucocitoclástica o granulomatosa necrosante.

Se investigaron las siguientes características demográficas de los pacientes: edad, sexo, duración en años de la artritis reumatoide antes de padecer vasculitis, tabaquismo, existencia-concentraciones de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares, tipo de lesiones cutáneas, síntomas neurológicos, síntomas sistémicos, tratamiento y respuesta al tratamiento.

El protocolo de tratamiento fue el siguiente:

1. Los pacientes con lesiones de Bywater asintomáticas no fueron tratados.
2. Los pacientes con vasculitis leucocitoclástica recibieron prednisona oral 30-60 mg/día.

3. Los pacientes con infartos digitales, síntomas sistémicos o mononeuritis múltiple se manejaron con prednisona oral 1-2 mg/kg/día en combinación con metotrexato oral 10-25 mg/semana o azatioprina oral 50-150 mg/día. Una alternativa en casos severos fueron los bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.
4. Los casos resistentes recibieron etanercept 50 mg subcutáneos dos veces por semana más metotrexato oral 10-25 mg/semana.

RESULTADOS

Hubo seis pacientes (tres mujeres y tres hombres) con diagnóstico clínico e histológico de vasculitis reumatoidea. Los seis pacientes tenían nódulos reumatoides y tres de ellos tenían hipertensión arterial asociada. La edad promedio fue de 57.1 años (límites: 45-70). Tres pacientes eran fumadores.

Los estudios de aerología mostraron factor reumatoide positivo en los seis pacientes y anticuerpos antinucleares positivos en dos. Los seis pacientes tenían manifestaciones cutáneas y neurológicas; 4 de 6 tenían signos o síntomas sistémicos (Cuadro 1).

Las lesiones cutáneas más comunes fueron las úlceras (5 de 6 pacientes); infartos periungueales o digitales, púrpura palpable, acrocianosis y livedo reticular (3 pacientes cada uno), fenómeno de Raynaud (2/6 pacientes) y ampollas (1/6). Figuras 1 a 6

Las manifestaciones neurológicas más comunes incluyeron: polineuritis (n=3), mononeuritis múltiple (n=2) y neuropatía sensorial (n=1). En cuanto a los síntomas sistémicos, se documentó fiebre (n=3) y sangrado gastrointestinal, cardiomiopatía, pérdida de peso y vértigo (un paciente cada uno). Un paciente falleció.

DISCUSIÓN

La fisiopatología exacta de la vasculitis reumatoidea no se conoce aún. Estudios recientes sugieren una fuerte asociación con el tabaquismo. La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1 por sus siglas en inglés) y la selectina E pueden ser importantes en el proceso de inflamación vascular. La asociación de la vasculitis reumatoidea con la existencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares sugiere un papel de los inmunocomplejos. Hay una deficiencia de linfocitos T CD4+ con una proporción disminuida de células CD4:CD8. Otros estudios han documentado una disminución relativa en la proporción de células T reguladoras CD4+, CD25+. Se describió una asociación significativa con genotipos específicos HLA-DRB1 epítopes (*0401/*0401, *0101/*0401, y *0401/*0404).

Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo variable de padecer vasculitis reumatoidea (2-5%).² Se reconoce un riesgo más elevado en los que tienen títulos altos de factor reumatoide y anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados, fumadores, sexo masculino, duración prolongada de la artritis reumatoide (10-14 años), nódulos reumatoides, erosiones articulares, manifestaciones extraauriculares significativas, edad avanzada al inicio de la artritis reumatoide y multiplicidad de medicamentos antirreumáticos. Nuestros resultados confirman muchos de estos hallazgos. Los seis pacientes tuvieron nódulos reumatoides y títulos elevados de factor reumatoide. Sólo tres eran fumadores (dos hombres y una mujer) y no hubo predominio de sexo (tres hombres y tres mujeres). En nuestra serie, la duración de la artritis reumatoide fue mayor (21.6 años, límites: 15-36).

El diagnóstico diferencial de la vasculitis reumatoidea incluye a la poliarteritis nodosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis, granulomatosis de Wegener, eritema elevatum diutinum y otras vasculitis.

Cuadro 1. Características de pacientes con vasculitis reumatoide

| Edad | Sexo | Duración en años de artritis reumatoide | Tabaquismo | Serología | Lesiones en la piel | Neuropatía | Síntomas sistémicos | Tratamiento | Evolución |
|------|------|---|------------|---------------|--|-----------------------|---|--|--|
| 56 | Fem | 21 | + | FR + | Infartos digitales, fenómeno de Raynaud, ampollas, úlcera de pierna | Distal sensitiva | Fiebre | Prednisona 60 mg/día con disminución lenta | Curada |
| 45 | Masc | 16 | + | AAN + FR + | Infartos digitales, púrpura palpable, úlceras en los codos, acrocianosis, livedo reticular | Mononeuritis múltiple | Fiebre, malestar general, sangrado gastrointestinal | Bolos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral y MTX | Curado |
| 63 | Masc | 25 | + | FR + | Infartos digitales, púrpura palpable | Mononeuritis múltiple | - | Prednisona 30 mg/día y MTX | Escasa respuesta. Cambio a etanercept |
| 70 | Masc | 36 | - | FR + | Úlceras cutáneas, púrpura palpable, fenómeno de Raynaud | Polineuritis | - | Prednisona 50 mg/día con disminución lenta | Curado |
| 41 | Fem | 15 | - | AAN + FR + | Úlceras cutáneas, livedo reticular, acrocianosis | Polineuritis | Cardiomiopatía | Prednisona 60 mg/día y pentoxifilina 1,200 mg/día | Curada |
| 68 | Fem | 17 | - | FR + | Úlceras cutáneas, livedo reticular, acrocianosis | Polineuritis | Fiebre, pérdida de peso, astenia, vértigo | Prednisona 30 mg/día | Muerte por insuficiencia multi-sistémica |

FR: factor reumatoide; AAN: anticuerpos antinucleares; MTX: metotrexato.

Los criterios diagnósticos de la vasculitis reumatoidea incluyen tener artritis reumatoide más uno o más de los siguientes:

- mononeuritis múltiple,
- neuropatía periférica aguda,
- gangrena periférica,
- vasculitis necrosante documentada en biopsia de piel,
- síntomas sistémicos,
- úlceras cutáneas o
- síntomas extraarticulares asociados con infartos digitales.

La vasculitis reumatoidea es un proceso sistémico que afecta no sólo la piel sino también los nervios periféricos y varios órganos internos. Las manifestaciones sistémicas de la vasculitis



Figura 1. Úlceras de pierna. Paciente con úlceras de pierna múltiples que tienen un borde más violáceo y socavado. La biopsia demostró vasculitis leucocitoclástica sin evidencia de pioderma gangrenoso.



Figura 2. Múltiples infartos periungueales en el segundo, tercer y cuarto dedos de la mano derecha.

reumatoidea se describen en el Cuadro 2.³ Aproximadamente 81% de los pacientes tienen manifestaciones cutáneas, que incluyen úlceras en las piernas (62%), púrpura (56%), infartos digitales (41%) y gangrena (37%).⁴ En algunos casos se observan máculas purpúricas indoloras en los dedos, que se conocen como lesiones de Bywater. Por lo general, éstas son pequeñas (0.5-1 mm) y afectan el pliegue ungueal proximal, el lecho ungueal o los pulpejos. Otras manifes-



Figura 3. Infartos digitales severos en varios dedos. Estas lesiones se observaron en tres pacientes.



Figura 4. Púrpura palpable. Grandes placas de púrpura palpable en los muslos y la pierna derecha. Las lesiones en la pierna izquierda se aliviaron con hemosiderosis residual, lo que sugiere un curso con exacerbaciones y remisiones. Se observó púrpura palpable en tres pacientes.

taciones cutáneas incluyen el livedo reticular, eritema *elevatum diutinum* y la atrofia blanca. Raramente hay foliculitis generalizada que al examen histológico demuestra vasculopatía folículo-céntrica. Aproximadamente 10% de los pacientes con artritis reumatoide padecen úlceras en las piernas, la mayor parte son dolorosas y crónicas. Las causas más comunes son la insuficiencia venosa y la vasculitis. La biopsia



Figura 5. Acrocianosis en ambas manos. Este cambio ocurrió en forma variable en tres pacientes.



Figura 6. Livedo reticular. Interesante patrón livedoide en las manos. Se observan algunas máculas purpúricas asintomáticas en las palmas (lesiones de Bywater) y una pequeña ulceración en el dedo índice de la mano izquierda.

de las úlceras demuestra vasculitis en 55% de casos. El pronóstico es peor en pacientes con úlceras de mayor tamaño y duración.

En nuestra serie, los seis pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas. Los hallazgos más frecuentes fueron: úlceras (n=5), infartos digitales-periungueales (n=3), púrpura palpable (n=3), acrocianosis (n=3), livedo reticular (n=3),

Cuadro 2. Manifestaciones sistémicas de la vasculitis reumatoide

| | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Fiebre | Glomerulonefritis |
| Pérdida de peso | Hematuria |
| Mononeuritis | Proteinuria |
| Polineuritis | Hepatoesplenomegalia |
| Mononeuritis múltiple | Abdomen agudo |
| Úlceras corneales | Isquemia intestinal |
| Escleromalacia ocular | Hepatitis |
| Hemorragia pulmonar alveolar | Pancreatitis |
| Alveolitis fibrosante | Vértigo |
| Enfermedad vascular coronaria | Ataques isquémicos transitorios |
| Cardiomiopatía | Accidente vascular cerebral |
| Nefritis intersticial | |

fenómeno de Raynaud (n=2) y ampollas (n=1). Cuatro de los seis pacientes tenían síntomas extracutáneos, los más comunes fueron neurológicos: polineuritis (n=3), mononeuritis múltiple (n=2) y neuropatía sensorial (n=1). Tres pacientes tuvieron fiebre y hubo un caso de cada uno de los siguientes: sangrado gastrointestinal, cardiomiopatía, pérdida de peso y vértigo.

El diagnóstico de la vasculitis reumatoidea se establece con biopsia de piel. Hay afectación de estructuras vasculares de todos tamaños, que incluyen vénulas, capilares, arteriolas y vasos de mediano calibre. Los cambios histológicos incluyen proliferación de la íntima, trombosis intravascular, inflamación vascular leucocitoclástica y granulomatosa necrosante. La extensión y severidad del ataque depende del número, tamaño y localización de los vasos afectados. La biopsia de nervio sural puede hacerse en casos con síntomas neurológicos severos y aislados.² Los seis pacientes tuvieron vasculitis leucocitoclástica demostrada histológicamente. No realizamos biopsias de nervios.

Los exámenes de laboratorio en pacientes con vasculitis reumatoidea demuestran anemia, leucopenia o leucocitosis, eosinofilia, trombocitosis, velocidad de sedimentación elevada,

hipocomplementemia, anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados elevados y títulos altos de inmunocomplejos circulantes. Los factores de mal pronóstico incluyen: menor edad, retraso en el diagnóstico, sedimento urinario anormal, hipergammaglobulinemia, títulos elevados de factor reumatoide y evidencia de afección visceral (gastrointestinal, cardíaca), gangrena, o mononeuritis múltiple.

La mortalidad a cinco años es de 30 a 50%. La mortalidad es mayor en los primeros seis meses de la aparición de la vasculitis y en pacientes con manifestaciones neurológicas. La mayoría de los casos fatales se acompaña de mononeuritis múltiple. En nuestra serie, dos pacientes tuvieron mononeuritis múltiple y uno tuvo cardiomiopatía. El único paciente que falleció tuvo un diagnóstico retardado, sedimento urinario anormal, títulos altos de factor reumatoide, evidencia de gangrena digital y mononeuritis múltiple.

Tradicionalmente, la vasculitis reumatoidea se ha tratado con corticoesteroides y ciclofosfamida. Otros tratamientos reportados incluyen: azatioprina, metotrexato, clorambucil e infliximab. El tratamiento debe ajustarse a la severidad del cuadro. La mayoría de los pacientes requiere analgésico y antiinflamatorios no esteroides para control del dolor. Los pacientes con lesiones de Bywater asintomáticas no requieren tratamiento. La vasculitis leucocitoclástica se trata con prednisona oral 30-60 mg/día. Los casos con infartos digitales, síntomas sintéticos o mononeuritis múltiple requieren prednisona oral 1-2 mg/kg/día en combinación con metotrexato oral 25 mg/semana o azatioprina oral 50-150 mg/día. Una alternativa en casos severos son los bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Los casos resistentes pueden tratarse con una combinación de agentes biológicos⁵ y metotrexato o rituximab.⁶ Las dosis de los agentes biológicos son las siguientes:

- Adalimumab: 40 mg subcutáneos cada dos semanas.
- Infliximab: 3-6 mg/kg en infusión IV cada cuatro a ocho semanas.
- Etanercept: 25-50 mg subcutáneos dos veces por semana.

El tratamiento de nuestros pacientes se describe en el Cuadro 1.

CONCLUSIÓN

La vasculitis reumatoidea es una complicación poco frecuente de la artritis reumatoide. La mayoría de estos pacientes padecen nódulos reumatoides e hipertensión arterial. La vasculitis reumatoidea se asocia con lesiones cutáneas características que reflejan el nivel y extensión del daño vascular. Lo más frecuente son las úlceras cutáneas. La mononeuritis múltiple es un signo de mal pronóstico y se asocia con aumento de la mortalidad. Se requiere un tratamiento interdisciplinario y la terapia debe ajustarse individualmente de acuerdo con la severidad del cuadro.

REFERENCIAS

1. Bartels CM, Bridges AJ. Rheumatoid vasculitis: Vanishing menace or target for new treatments? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:414-419.
2. Hata T, Kavanaugh A. Rheumatoid arthritis in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24:430-437.
3. Mellana WM, Aronow WS, Palaniswamy C, Khera S. Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. *Curr Pharm Des* 2012;18:1450-1456.
4. Sayah A, English III JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209.
5. Fujii W, Kohno M, Ishino H, Nakabayashi A, et al. The rapid efficacy of abatacept in a patient with rheumatoid vasculitis. *Mod Rheumatol* 2011;22:630-634.
6. Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:331-339.