

Revisión de tema

Vasculitis urticarial hipocomplementémica refractaria en paciente con lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso

[Refractory hypocomplementemic urticarial vasculitis in patient with systemic lupus erythematosus. Case report]

Ireni Mendieta Ivanova*, Alanna Armuelles*

* Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Panamá

Palabras Claves

vasculitis leucocitoclástica, angioedema, corticosteroides, rituximab, ciclosporina.

Keywords:

leukocytoclastic vasculitis, angioedema, corticosteroids, rituximab, cyclosporine.

Correspondencia

Alanna Armuelles
irenimendieta@gmail.com

Recibido

07 de enero de 2023

Aceptado

2 de marzo de 2023

Publicado

30 de abril de 2023

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento del editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Uso de datos

Los datos crudos anonimizados no serán provistos a solicitud por el autor corresponsal.

Resumen

La vasculitis urticarial es considerada una vasculitis sistémica mediada por el depósito de inmunocomplejos; clínicamente se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas tipo habones que usualmente son dolorosos o urentes, persistentes y que pueden dejar hiperpigmentación residual. En sus formas de presentación más complejas puede asociarse a compromiso de múltiples órganos. Presentamos el caso de una femenina de 39 años con antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico de doce años de evolución, quien presentó compromiso cutáneo, con habones persistentes y episodios de angioedema. La biopsia de las lesiones fue compatible con vasculitis leucocitoclástica. Se utilizaron múltiples opciones terapéuticas, desde corticoides sistémicos hasta agentes inmunosupresores e incluso terapia biológica con un primer ciclo de Rituximab sin respuesta satisfactoria. Ante las terapias fallidas y los síntomas refractarios se ofreció un segundo ciclo de Rituximab, manteniendo metotrexato en conjunto, con resultados favorables hasta el momento.

Abstract

Urticarial vasculitis is considered a systemic vasculitis mediated by the deposition of immunocomplexes; clinically it is characterized by the appearance of wheal-like skin lesions that are usually painful or burning, persistent and may leave residual hyperpigmentation. In its more complex forms it can be associated with multiple organ involvement. We present the case of a 39-year-old female with a history of Systemic Lupus Erythematosus of twelve years of evolution, who presented cutaneous involvement, with persistent wheals and episodes of angioedema. Biopsy of the lesions was compatible with leukocytoclastic vasculitis. Multiple therapeutic options were used, from systemic corticosteroids to immunosuppressive agents and even biologic therapy with a first cycle of Rituximab without satisfactory response. In the face of failed therapies and refractory symptoms, a second cycle of Rituximab was offered, maintaining methotrexate in conjunction, with favorable results so far.

CASO CLINICO

Femenina de 39 años, procedente de la provincia de Veraguas, Panamá, con antecedente médico de lupus eritematoso sistémico diagnosticado en 2011, con manifestaciones clínicas iniciales caracterizadas por: alopecia, artritis en pequeñas y grandes articulaciones, fiebre, dolor pleurítico y pérdida de peso, asociado a positividad de anticuerpos ANA HEp2 1/320 y anti-DNAbs. Inició tratamiento por parte de Reumatología (Ciudad de Panamá) con esteroides, prednisona 50 mg diarios con posterior decaje e hidrocicloroquina 400 mg cada día, con control de los síntomas.

En 2018 presentó sedimento urinario activo, por lo cual fue llevada a biopsia renal, resultando glomerulonefritis proliferativa mesangial focal y segmentaria con depósitos subendoteliales y mesangiales, concluyendo nefritis lúpica clase III. Fue tratada con micofenolato mofetilo 2 gramos diarios hasta lograr la remisión y luego con descenso a 1 gramo cada día durante el mantenimiento, sin recaídas renales.

En junio 2020, debutó con compromiso cutáneo caracterizado por la aparición de habones persistentes, inicialmente en miembros superiores, posteriormente diseminándose al resto del cuerpo incluyendo rostro y palmas de las manos, respetando mucosas, pruriginoso, no doloroso, asociado en ocasiones a angioedema y dolor articular generalizado.

Se le realizó biopsia de piel con hallazgo de edema en la dermis papilar, lesión vascular de pequeños vasos superficiales y profundos con focos de leucocitoclasia e infiltrado linfoplasmocítico disperso superficial, datos consistentes con urticaria vasculítica.

Ingresó a manejo conjunto entre Reumatología y Dermatología. Inició tratamiento con colchicina 0.5 mg dos veces al día y antihistamínicos, con poca respuesta, por lo cual se decide aumentar nuevamente esteroides con prednisona a 50 mg diarios con posterior decaje y se añadió dapsona 100 mg cada día; sin mejoría.

En septiembre 2020, Reumatología omitió micofenolato mofetilo y ofreció terapia biológica con Rituximab, dos infusiones de 1 g IV separadas por un período de 2 semanas; sin embargo, no hubo respuesta satisfactoria.

Ante la refractariedad del caso, en marzo 2021, se decidió iniciar ciclofosfamida 500 mg IV, completando 6 dosis (una dosis por mes) y posterior mantenimiento con micofenolato mofetilo 2 gramos diarios, sin respuesta favorable.

En marzo 2022, ingresó intrahospitalariamente a cargo de Reumatología, por empeoramiento clínico caracterizado por: alopecia, dolor articular generalizado, eritema malar, conjuntivitis, dermatosis diseminada tipo urticarial, episodios de angioedema; adicionalmente refirió disfgia

a sólidos y sensación de pérdida de peso, no asociado a cambios en los hábitos intestinales ni sangrados.

Dentro de los antecedentes patológicos, además de lupus eritematoso sistémico desde 2011 y vasculitis urticarial desde 2020, padece hipertensión arterial crónica para lo cual está medicada con irbesartán 300 mg cada día y atenolol 50 mg cada día. No había antecedentes de enfermedades previas en la infancia y adolescencia ni traumas. Su crecimiento y desarrollo fue acorde para la edad. Completó estudios primarios y secundarios satisfactoriamente. Sin historia de abuso de sustancias tóxicas ni cuadros alérgicos previos, sin consumo de productos herbolarios. Se le realizó apendicectomía en 2017 y salpingectomía en 2020, ambas sin complicaciones. Decidió no vacunarse por coronavirus. El resto de sus vacunas son completas. Dentro de los antecedentes familiares, su tía paterna padece artritis reumatoide. En su historial ginecoobstétrico, tuvo embarazo a término vía vaginal en 2007, no ha tenido abortos.

Al ingreso intrahospitalario: normotensa, frecuencia cardíaca 85 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 16/minuto, SaO₂ 99% aire ambiente, afebril, peso 100 libras.

Se encontraba alerta, orientada y cooperadora, con funciones mentales conservadas. Hubo hallazgo de alopecia difusa, eritema malar, habones en rostro, tórax, espalda, miembros superiores e inferiores, pruriginosos, no dolorosos, respetando mucosas. No se palparon adenopatías, tampoco se auscultaron agregados pulmonares, los ruidos cardíacos fueron rítmicos, sin soplo. El abdomen era blando, depresible, no doloroso, sin masas palpables. Las extremidades inferiores presentaban escaso edema y hubo hallazgo de sinovitis en el carpo derecho. La fuerza muscular no presentaba alteraciones.

En el hemograma hubo hallazgo de linfopenia y anemia microcítica hipocrómica, con cinética de hierro acorde a enfermedad inflamatoria. La función renal estuvo preservada, con escasa proteinuria. Hubo aumento de reactantes de fase aguda y positividad para ANA y anti-Ro en título alto, además de hipocomplementemia (Ver tabla 1).

La radiografía de tórax no presentó patrones patológicos. Además, se solicitaron estudios de extensión. La endoscopia digestiva alta no mostró alteraciones, al igual que el ecocardiograma.

La tomografía cérvico-toraco-abdominopélvica contrastada no sugirió hallazgos de neoplasias.

Los hallazgos clínicos y serológicos orientaban a datos de actividad lúpica y vasculitis urticarial hipocomplementémica no controlada. Se mantuvo prednisona 30 mg diarios y se inició tratamiento con azatioprina 100 mg cada día y ciclosporina 100 mg cada día, con buena tolerancia inicial, además se adicionaron antihistamínicos

Tabla 1. Resultados de laboratorios sanguíneos realizados al paciente intrahospitalariamente.

Hemograma	
Hemoglobina	9.7 g/dl (Hcto: 40%) VCM: 77 MCH: 23.7
Glóbulos blancos	7 170/ml (CAN: 6 790, CAL: 300)
Plaquetas	461 000/ul
Química sanguínea	
Glucosa	102 mg/dl
Creatinina	0.88 mg/dl, BUN (26 mg/dl)
Electrolitos	Sodio: 135 mg/dl, potasio: 3.95 mg/dl
Transaminasas	AST: no hubo reactivo, ALT: 23 mg/dl
Proteínas totales	6.3 g/dl
Albumina	3.5 g/dl
Globulina	2.8 g/dl
Deshidrogenasa láctica	221 U/L
Cinética de hierro	
Hierro sérico	39 ug/dl (disminuido)
Capacidad de fijación del hierro insaturado	187 ug/dl
Saturación de transferrina	17 % (disminuido)
Química especial	
Vitamina D 25-OH	22.2 ng/ml (insuficiente)
Perfil tiroideo	
TSH	2.02
T4 libre	0.95
Reactante de fase aguda	
PCR	51.1 (Elevado)
Inmunología especial	
ANA cuantitativo	>200 (Positivo)
Anti-Ro	>1374.8 (título alto)
Complementos	C3: 28.7, C4: 5.2 (títulos bajos)
Anti-C1q	Negativo
Fueron negativos : anti-La< 3.3, anti-Jo1< 2.2, ANCA-MPO 3.2, ANCA-PR3 2.3, anti-Sm 3.3, anti-RNP 3.5, anti-DNAs 23.7 anti-Sci70 <1.2.	
Orina	
Urinálisis	Proteínas 1 +, nitritos negativos, glóbulos rojos: 0.7 por campo, glóbulos blancos: 0.2 por campo, cilindros negativos.
Micro proteínas en orina de 24 horas	316.68 mg
Heeces	
Sangre oculta	Negativo

Tabla 2. Criterios de Schwarz para el diagnóstico de vasculitis urticarial hipocomplementémica.

Criterios mayores	
•	Urticaria crónica durante más de seis meses
•	Hipocomplementemia
Criterios menores	
•	Vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel
•	Artralgias o artritis
•	Glomerulonefritis
•	Uveitis o epiescleritis
•	Dolor abdominal recurrente
•	C1q bajo con anticuerpos anti-C1q positivos.

Fuente bibliográfica: Luis Francisco Pineda-Galindo y colaboradores. Urticaria crónica: ¿vasculitis vs lupus? El gran dilema clínico. Revista Mexicana de Dermatología, 2021. 65 (4): 665-671.

para manejo del prurito severo y emolientes recomendados por Inmuno-alergología y Dermatología.

Se dio egreso con resolución del dolor articular y mejoría parcial de las lesiones cutáneas.

En su seguimiento ambulatorio con Inmuno-alergología y Reumatología, cursó con elevación de cifras de presión arterial a pesar de antihipertensivos, aumento de creatinina y síntomas gastrointestinales, se sospechó evento adverso a ciclosporina y se suspendió. Hubo mejoría de los síntomas atribuidos y normalización de la creatinina luego de la suspensión; sin embargo, posteriormente tuvo infección por SARS-CoV-2 requiriendo hospitalización sin manejo invasivo, pero con recaída cutánea extensa y articular.

Una vez recuperada de la infección, se inició metotrexato 15mg/semanal con la finalidad de controlar los síntomas. Observamos mejoría parcial de las lesiones cutáneas y artralgias; sin embargo, no permitió el decalaje de esteroides sistémicos.

Nos encontramos ante un cuadro autoinmune refractario a tratamientos de primera y segunda línea; por lo cual se decidió suspender azatioprina y ofrecer un segundo ciclo de Rituximab con dos infusiones de 1 g IV separadas por un período de 2 semanas, manteniendo en conjunto metotrexato. Posteriormente desarrolló infección neumónica requiriendo hospitalización; por tal motivo, completó un ciclo de Inmunoglobulinas Intravenosas 0.4 mg/Kg/día por 5 días. Actualmente, la terapia ha permitido el descenso de esteroides sin recaídas graves.

DISCUSIÓN

La UV (vasculitis urticarial) es una vasculitis de pequeños vasos mediada por el depósito de inmunocomplejos. Se manifiesta con la aparición de lesiones tipo habones, las cuales se caracterizan por una duración prolongada mayor de 24 horas, en ocasiones dolorosas o urentes, que puede asociarse con lesiones purpúricas y petequias, dejando hiperpigmentación residual. Afecta primordialmente a mujeres y su presentación puede ser variable desde casos leves hasta severos. Acorde a esto, el caso presentado es de una femenina con debut severo [2,3].

La prevalencia mundial es desconocida. En Minnesota (Estados Unidos) en un estudio retrospectivo desde 1996 hasta 2010 se estimó una incidencia de vasculitis leucocitoclástica de 0.45 por 100,000 habitantes, de los cuales el subtipo Vasculitis urticarial correspondió al 12% [4,5].

Las variantes de vasculitis urticarial, según los valores de complemento son NUV (normocomplementémica) reportada en el 80% de los casos y HUV (hipocomplementémica). Además, como un subtipo de HUV se ha incluido el Síndrome de Urticaria Vasculítica (Síndrome de Mc Duffie) con compromiso de múltiples órganos. Entre los fac-

Figura 1. Compromiso cutáneo con habones en rostro y angioedema.



Figura 2. Compromiso cutáneo con habones en tórax anterior.



tores asociados se han descrito: medicamentos, procesos infecciosos, patologías autoinmunes e incluso neoplasias hematológicas. La paciente de nuestro reporte tiene diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de doce años de evolución y desarrolló glomerulonefritis proliferativa mesangial, dos años previos al inicio de la vasculitis urticarial [3].

Entre las complicaciones musculoesqueléticas se pueden mencionar: artralgiyas migratorias, mialgiyas y artritis en más del 40% de los pacientes con vasculitis urticarial hipocomplementémica y en cuanto al compromiso renal, la glomerulonefritis membranoproliferativa puede estar presente en el 20%. Las alteraciones pulmonares más frecuentes son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y pleuritis. Otras manifestaciones clínicas reportadas son: uveítis, conjuntivitis y alteraciones gastrointestinales como vómitos y evacuaciones diarreicas. La paciente presentada cursó con manifestaciones clínicas usuales: habones generalizados dolorosos, angioedema, artralgiyas y conjuntivitis [2,3].

Los mecanismos pato fisiológicos están asociados a una reacción de hipersensibilidad tipo III donde los anticuerpos IgG se unen contra la porción FC de regiones parecidas a colágeno de la molécula C1 formando complejos inmunes y originando la activación de la vía clásica del complemento con posterior reclutamiento de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular y degranulación de mastocitos inducida por anafilatoxinas C3a y C5a [6].

Para el diagnóstico se recomienda la evaluación de complemento C3, C4, CH50, C1q y la detección de anticuerpos como anti-C1q que pueden estar presentes en el 50% de los pacientes con vasculitis urticarial hipocomplementémica y en 100% de los pacientes con Síndrome de Urticaria Vasculítica. El diagnóstico se define mediante los criterios de Schwarz con la existencia de ambos criterios mayores y dos de los seis criterios menores (Ver tabla 2). En el caso evaluado, la paciente cursa con hipocomplementemia y valores de anti-C1q negativos [2].

Kolkhir y colaboradores realizaron 883 encuestas donde se reportó que la mayoría de los médicos utilizan antihistamínicos de segunda generación como primera línea de tratamiento seguido de corticoides sistémicos. Aunque se requiere la confirmación histopatológica, solamente el 63% de los médicos solicitan la biopsia [4].

En cuanto a los hallazgos de la biopsia cutánea, Krause y colaboradores compararon 46 pacientes con UV (vasculitis urticarial) y 51 pacientes con CSU (urticaria crónica espontánea) donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas como la presencia de leucocitoclasia, extravasación eritrocitaria, y depósito de fibrina ($p < 0.0001$) en pacientes con UV en comparación con CSU. En el caso presentado la biopsia cutánea reportó edema en dermis, leucocitoclasia, lesión de pequeños vasos, hallazgos sugestivos de vasculitis urticarial [7].

Las opciones terapéuticas son variables. Maurer y colaboradores realizaron una revisión sistemática donde se incluyeron 261 estudios con un total de 789 pacientes, se encontró que las manifestaciones cutáneas mejoran en el 80% de los pacientes con corticoides sistémicos, adicionalmente contribuyeron en el control de los síntomas gastrointestinales, oculares, articulares y pulmonares; sin embargo, para disminuir el riesgo de eventos adversos debe considerarse añadir un agente inmunomodulador u inmunosupresor como: dapsona, colchicina, micofenolato mofetilo, ciclosporina, metotrexato o ciclofosfamida, fármacos que han demostrado ser efectivos en reportes de casos [8].

Se ha descrito buena evolución con algunos medicamentos biológicos. Ghazanfar y colaboradores publican una serie de casos de pacientes con datos de vasculitis urticarial manejados con Omalizumab en distintas dosis que van desde 150 a 300mg cada 4 semanas, con lo cual hubo remisión de los síntomas. Alharbi y colaboradores reportan el caso de una paciente con vasculitis urticarial y Lupus Eritematoso sistémico refractario a múltiples terapias inmunosupresoras con mejoría de las manifestacio-

nes cutáneas y la uveítis luego del manejo con Rituximab [9,10].

En el caso reportado la paciente recibió tratamiento con corticoides sistémicos, colchicina, dapsona, azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida sin respuesta favorable.

Presentó mejoría con el inicio de ciclosporina; sin embargo, desarrolló eventos adversos a ciclosporina, por lo cual fue suspendida.

Con el decaje de esteroides sistémicos presentó recaídas; en este contexto de refractariedad, se decidió reinfundir Rituximab manteniendo metotrexato en conjunto, con respuesta favorable hasta el momento.

Conclusión

CONCLUSIONES

La vasculitis urticarial es una patología que debe sospecharse en pacientes que presenten habones de duración prolongada, dolorosos y que pueden dejar hiperpigmentación. La biopsia cutánea es una herramienta fundamental para la confirmación diagnóstica. Es necesario realizar una evaluación completa para descartar compromiso de múltiples órganos, lo cual es más frecuente en los pacientes con hipocomplementemia. No hay consensos ni guías clínicas para el tratamiento de estos pacientes, por lo tanto, lograr el control clínico en las formas severas es un gran reto. En nuestra paciente hubo mejoría con un segundo ciclo de Rituximab más metotrexato.

REFERENCIAS

- [1] Pineda-Galindo L., Zamacona-Damián G., Márquez-Vargas M., Cobos-Quevedo O., Montoya-Fuentes I., Rentería-Guevara C. (2021) Urticaria crónica: ¿vasculitis vs lupus? El gran dilema clínico. *Revista mexicana de Dermatología*. 65 (4): 665-671.
- [2] Hamad A., Jithpratuck W., Krishnaswamy G. (2017). Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr;118(4):394-398.
- [3] Marzano A., Maronese C., Genovese G., Ferrucci S., Moltrasio C., Asero M., Cugno M. (2022) Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 149:1137-49.
- [4] Sjowall C., Mandli T., Skattum L., Olsson M. and Mohammad (2018). Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology* .57:1400-1407.
- [5] Arora A., Wetter D., Gonzalez-Santiago T., Davis M., Lohse C. Incidence of Leukocytoclastic Vasculitis, 1996 to 2010: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota (2014). *Mayo clinic proceeding* 89(11) 1515-1524.
- [6] Kolkhir, P., Bonnekoha H., Kocatürk E., Hided M., Metza M., Sánchez-Borgese M., Karoline Krausea K, Maurera M. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:10010.
- [7] Puhl V., Hanna Bonnekoh H., Scheffel J., Hawro T., Weller K., Von den Driesch P., Röwert Huber H., Cardoso J., Gonçalo M., Maurer M., Krause K. (2021) A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* e12031.
- [8] Kolkhir P., Grakhova M., Bonnekoh H., Krause K., Maurer M. (2018) Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 143, NUMBER 2*.
- [9] Alharbi, S., & Sanchez-Guerrero, J. (2020). Successful Treatment of Urticarial Vasculitis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Rituximab. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 13, 117954412096737.
- [10] Ghazanfar M., Thomsen S. (2015) Omalizumab for Urticarial Vasculitis: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dermatological Medicine*.