



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

TEMA

“VASCULOPATÍA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA  
CUTÁNEA: PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE  
LABORATORIO EN PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE  
DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DE ENERO  
2005 A DICIEMBRE 2010.”

AUTOR: DRA. GLADYS ZAMBRANO MORA  
DIRECTOR: DR. ENRIQUE LOAYZA SÁNCHEZ

Guayaquil - Ecuador

2011

## **DEDICATORIA**

A mi madre Inita y a mis queridos hijos.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis profesores y a mi familia.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Páginas
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
2.1. Delimitación del problema.....	2
2.2. Propósito.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
3.1. Objetivo General.....	4
3.2. Objetivos específicos.....	4
4. MARCO TEÓRICO	
4.1. CAPÍTULO 1: VASCULOPATIA LIVEDOIDE (VL)	
4.1.1. Introducción.....	5
4.1.2. Sinonimia.....	5
4.1.3. Manifestaciones clínicas.....	6
4.1.4. Epidemiología.....	6
4.1.5. Patogenia.....	6
4.1.5.1. Estados de hipercoagulabilidad o trombofilias.....	9
I    Introducción.....	9
II   Deficiencia de proteína C.....	11
III  Deficiencia de proteína S.....	12
IV  Resistencia a la proteína C activada (RPCa).....	12
V   Mutación del gen de la protrombina.....	13
VI  Inhibidor de la activación del plasminógeno 1(PAI-1).....	14
VII Deficiencia de antitrombina III (AT III).....	15
VIII Niveles elevados de lipoproteína (a).....	15

IX	Hiperhomocisteinemia.....	16
X	Anticuerpos antifosfolípidos.....	18
4.1.6	Comorbilidades.....	21
4.1.7	Histopatología.....	21
4.1.8	Diagnóstico.....	23
4.1.9	Diagnóstico diferencial.....	24
4.1.10	Tratamiento.....	26
4.1.11	Pronóstico.....	32
4.2	CAPITULO 2: POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA (PANC)	
4.2.1	Introducción.....	33
4.2.2	Epidemiología.....	34
4.2.3	Etiopatogenia.....	34
4.2.4	Manifestaciones clínicas.....	37
4.2.5	Clasificación.....	39
4.2.6	Histopatología.....	40
4.2.7	Criterios diagnósticos.....	41
4.2.8	Diagnóstico.....	42
4.2.9	Diagnóstico diferencial.....	44
4.2.10	Tratamiento.....	48
4.2.11	Pronóstico.....	51
5.	HIPOTESIS.....	52
6.	METODOLOGÍA.....	53
6.1	Justificación de la elección del método.....	53
6.2	Diseño de estudio.....	53
6.2.1	Muestra/Selección de los participantes.....	53

6.2.2	Técnicas de recolección de datos.....	54
6.2.3	Técnicas y modelos de análisis de datos.....	55
6.3	Operacionalización de las variables.....	55
7.	PRESENTACION DE LOS DATOS Y RESULTADOS.....	59
8.	ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	71
9.	CONCLUSIONES.....	76
10.	VALORACION CRITICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	78
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	79
12.	ANEXOS.....	86

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4-1-2:	Sinónimos de vasculopatía livedoide.....	6
Tabla 4-1-5-1:	Causas de trombofilias.....	10
Tabla 4-1-5-2:	Clasificación de VL según factores etiopatogénicos.....	20
Tabla 4-1-8:	Criterios diagnósticos de la forma primaria de VL.....	24
Tabla 4-2-7:	Criterios diagnósticos de PANC.....	42
Tabla 6-2-4:	Operacionalización de variables.....	55
Tabla 7-1:	Características generales de pacientes con VL y PANC.....	59
Tabla 7-2:	Ulceras cutáneas en pacientes con VL y PAN.....	60
Tabla 7-3:	Atrofia blanca en VL y PANC.....	61
Tabla 7-4:	Nódulos subcutáneos en VL y PANC.....	62
Tabla 7-5:	Livedo reticularis en VL y PANC.....	63
Tabla 7-6:	Máculas hiperpigmentadas en VL y PANC.....	64
Tabla 7-7:	Resumen de manifestaciones clínicas em pacientes VL y PANC.....	65

Tabla 7-8:	Localización de lesiones en VL y PANC.....	66
Tabla 7-9:	Manifestaciones extracutánea en VL y PANC.....	67
Tabla 7-10:	Factores hipercoagulables relacionados con VL y PANC.....	68
Tabla 10-11:	Autoanticuerpos relacionados con VL y PANC.....	69
Tabla 10-12:	Insuficiencia venosa diagnosticada en pacientes VL y PANC....	70

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 7-2:	Úlceras cutáneas en pacientes con VL y PANC.....	60
Gráfico 7-3:	Atrofia blanca en pacientes con VL y PANC.....	61
Gráfico 7-4:	Nódulos subcutáneos en VL y PANC.....	62
Gráfico 7-5:	Livedo reticularis en VL y PANC.....	63
Gráfico 7-6:	Máculas hiperpigmentadas en VL y PANC.....	64
Gráfico 7-7:	Resumen de manifestaciones clínicas en VL y PANC.....	65
Gráfico 7-8:	Localización de lesiones en VL y PANC.....	66
Gráfico 7-9:	Manifestaciones extracutáneas en VL y PANC.....	67
Gráfico 7-10:	Factores hipercoagulables relacionados con VL y PANC.....	68
Gráfico 7-11:	Autoanticuerpos relacionados con VL y PANC.....	69
Gráfico 7-12:	Insuficiencia venosa diagnosticada en pacientes con VL y PANC.....	70

## INDICE DE ABREVIATURAS

AB:	atrofia blanca
aCL:	anticardiolipina
ADF:	adenosin difosfato
aFL:	anticuerpos antifosfolípido
AL:	anticoagulante lúpico
ANA:	anticuerpos antinucleares
ANCA:	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ASLO:	antiestreptolisina O
B <sub>2</sub> GP-1:	beta 2 glicoproteína 1
CID:	coagulación intravascular diseminada
ELISA:	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
FasL:	ligando del receptor de las células del sistema inmune
Fc:	fracción cristalizable de las inmunoglobulinas por la cual se adhieren a las células
ICAM-1:	moléculas de adhesión intercelular
IFD:	inmunofluorescencia directa
IFI:	inmunofluorescencia indirecta
IgIV	inmunoglobulina intravenosa
IL:	interleuquina
IVC:	insuficiencia venosa crónica
LDL:	lipoproteína de baja densidad
LES:	lupus eritematoso sistémico
PAI-1:	inhibidor de la activación del plasminogeno - 1

PANC: poliarteritis nodosa cutánea  
PAR-1: receptor de proteasa activado - 1  
PCA: proteína C activada  
PCR: reacción en cadena de la polimerasa  
PS/PT: complejo fosfatidilserina protrombina  
PUVA: psoraleno y radiación ultravioleta A  
RPCa: resistencia a la proteína C activada  
SaF: síndrome antifosfolípido  
TVP: trombosis venosa profunda  
UVA: radiación ultravioleta A  
VL: vasculopatía livedoide



## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la prevalencia, características clínicas, enfermedades asociadas y anomalías de laboratorio de vasculopatía livedoide (VL) y poliarteritis nodosa cutánea (PANC) en pacientes del departamento de dermatología del Hospital Luis Vernaza de enero 2005 a diciembre 2010.

**Metodología:** Estudio cuantitativo exploratorio, tipo observacional descriptivo transversal, tipo reporte de casos de los pacientes identificados a partir de la base de datos institucional, de cualquier sexo y edad que se realizaron biopsia cutánea en el departamento de dermatopatología del Hospital Luis Vernaza en el período 2005-2010. **Resultados:** De los 7200 pacientes de consulta externa de dermatología durante un período de cinco años, 5500 pacientes se realizaron biopsias cutáneas y de estos 19 pacientes fueron diagnosticados de vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea. La prevalencia de vasculopatía livedoide es baja 1/100.000 casos por año y de poliarteritis nodosa cutánea aun menor. La mayoría de pacientes afectados en ambas patologías son mujeres en una relación 4:1. Con edades promedio de  $37.8 \pm 4$  años en VL y  $41.0 \pm 6$  años en PANC. Las características clínicas comunes en ambas patologías fueron las ulceraciones cutáneas, cicatrices tipo atrofia blanca, livedo reticularis y máculas hiperpigmentadas. En seis pacientes con VL se estableció relación con trombofilias, en los pacientes con PANC no se halló relación con virus de hepatitis B pero si con autoanticuerpos. Ambas patologías presentan dificultades diagnósticas debido a que lesiones clínicas similares pueden presentarse y los hallazgos histopatológicos pueden variar de acuerdo al sitio y estadio de las patologías. En dos pacientes con diagnóstico inicial de VL después de realizar biopsias repetidas y profundas se concluyó que se trataba de PANC.

**Palabras clave:** vasculopatía livedoide, poliarteritis nodosa cutánea, úlceras cutáneas, trombofilias, autoanticuerpos.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence, clinical characteristics, associated diseases and laboratory abnormalities of livedoid vasculopathy (VL) and cutaneous polyarteritis nodosa (PANC) in patients of the department of dermatology, Hospital Luis Vernaza January 2005 to December 2010.

**Methodology:** quantitative exploratory observational cross-sectional descriptive type of case reports of patients identified from the institutional database, of any gender and age skin biopsy were performed in the Department of Dermatopathology Vernaza Luis Hospital for the period 2005-2010. **Results:** Of the 7200 patients in outpatient dermatology for a period of five years 5500 skin biopsies and of these 19 patients were diagnosed with vascular disease and polyarteritis nodosa livedoid skin. The prevalence of PVD is low 1/100.000 livedoid cases per year and even lower cutaneous polyarteritis nodosa. Most patients in both pathologies are women in a 4:1 ratio with a mean age of  $37.8 \pm 4$  years and  $41.0 \pm 6$  years in PANC. Clinical features common to both diseases were skin ulcerations, atrophie blanche scarring type, livedo reticularis and hyperpigmented macules. In six patients with VL was established with regard to thrombophilia in patients with non-PANC is related to hepatitis B virus but with autoantibodies. Both conditions present diagnostic difficulties due to similar clinical lesions can occur in both disorders and pathological findings vary according to site and stage of pathology, in two patients with initial diagnosis of VL and after repeated and deep biopsies was concluded that it was PANC.

**Keywords:** livedoid vasculopathy, cutaneous polyarteritis nodosa, skin ulcers, thrombophilia, autoantibodies.

## 1. INTRODUCCIÓN

La vasculopatía livedoide (VL) descrita como una enfermedad cutánea crónica caracterizada por ulceraciones dolorosas de las extremidades inferiores afecta sobre todo a mujeres jóvenes de mediana edad, en una proporción de 3:1.<sup>1,3,7</sup> La prevalencia en otros países se calcula en 1/100.000 casos por año,<sup>7</sup> en nuestro medio no existe estadísticas al respecto. La patogenia de esta enfermedad no esta totalmente establecida, se ha descrito una forma primaria o idiopática y otra secundaria asociada a estados procoagulables y enfermedades autoinmunes.<sup>24,29</sup> Varios estados hipercoagulables se han involucrado como son la resistencia a la proteína C activada,<sup>12</sup> mutación del gen de protrombina, hiperhomocisteinemia,<sup>17,18</sup> deficiencia de proteína C y S,<sup>3</sup> deficiencia de antitrombina III,<sup>9,11</sup> anticuerpos antifosfolipidicos.<sup>19,20</sup> Además se ha asociado a toma de anticonceptivos orales<sup>12</sup> ciertas neoplasia internas como mieloma multiple.<sup>1,25</sup>

La poliarteritis nodosa cutánea (PANC) es una enfermedad poco frecuente, de incidencia y etiología desconocidas, que cursa con remisiones y recaídas. Afecta todas las edades y en su presentación de han involucrado factores desencadenantes como el estreptococo B hemolítico del grupo A, el virus de la hepatitis B y fármacos como minociclina.<sup>41</sup>

Ambas patologías son descritas en la literatura mundial como poco frecuentes. Hemos observado que en el Hospital Luis Vernaza se presentan casos de estas entidades las cuales en ocasiones motiva hospitalización de los pacientes afectados o repetidas consultas con la consiguiente alteración de la calidad de vida de los mismos. Consideramos importante recopilar los casos diagnosticados en un periodo de cinco años, para determinar la prevalencia de estas patologías en nuestra ciudad y establecer protocolos de investigación diagnósticos, de tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Hospital Luis Vernaza es un centro de referencia nacional a donde acuden pacientes de diferentes regiones del país, en la consulta externa del servicio de dermatología se atienden pacientes con diversas patologías cutáneas, entre estas están los pacientes que presentan lesiones ulcerosas dolorosas, nódulos subcutáneos, cicatrices atróficas, livedo reticularis en extremidades inferiores.<sup>1</sup> Entre las pruebas diagnósticas esta la biopsia cutánea y exámenes de laboratorio durante el estudio histopatológico se ha observado proliferación endotelial, trombos intraluminares y ausencia de vasculitis leucocitoclástica en vasos de dermis superior<sup>2</sup> características histopatológicas de vasculopatía livedoide (VL) o atrofia blanca. En otras muestras se encontró vasculitis necrotizante de arterias de mediano calibre en la dermis reticular y tejido celular subcutáneo hallazgos característicos de poliarteritis nodosa cutánea (PANC).<sup>41</sup>

En nuestra ciudad no encontramos estudios de estas enfermedades, por eso planeamos realizar un estudio comparativo de estas patologías para determinar la prevalencia, conocer el comportamiento clínico y de laboratorio.

Para establecer los datos epidemiológicos, evaluaremos género, edad, procedencia, las características clínicas se obtendrán de los registros médicos e incluirán el tiempo de evolución de las úlceras cutáneas, tipos de lesiones en el transcurso de la enfermedad, lesiones presentes al momento de la biopsia, localización anatómica de lesiones, síntomas acompañantes.

### **2.1 Delimitación del problema**

En el periodo comprendido entre enero 2005 y diciembre 2010, una vez realizado el estudio de los casos con biopsia diagnóstica de vasculopatía

livedoide, atrofia blanca, poliarteritis nodosa cutánea, periarteritis nodosa cutánea en el departamento de dermatología del Hospital Luis Vernaza, se propone delimitar su prevalencia, características clínicas y de laboratorio.

## **2.2 Propósito**

Describir las características clínicas y de laboratorio de vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea y establecer similitud y diferencias entre estas dos patologías, en los pacientes del área de dermatología del “Hospital Luis Vernaza” durante el período 2005-2010, lo cual nos permitirá actuar de una manera efectiva en cuanto al tratamiento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Determinar la prevalencia de vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea, describir las características clínicas y de laboratorio de estos dos trastornos cutáneos que pueden tener en común el livedo reticular y las úlceras cutáneas en extremidades inferiores.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Establecer la prevalencia de vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea en los pacientes que acudieron a consulta externa del servicio de dermatología del Hospital Luis Vernaza.
- Determinar frecuencia según grupos etarios y sexo en vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea.
- Determinar las formas clínicas y la localización anatómica de las lesiones cutáneas en vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea.
- Determinar frecuencia de vasculopatía livedoide con estados hipercoagulables como el déficit de proteína C y S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos y de poliarteritis nodosa cutánea con procesos infecciosos como el virus de la hepatitis B.
- Determinar la frecuencia de enfermedades asociadas con vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 CAPÍTULO 1: VASCULOPATÍA LIVEDOIDE**

#### **4.1.1 Introducción**

La vasculopatía livedoide (VL) es una enfermedad cutánea crónica y recurrente, resultado de la obstrucción de los vasos dérmicos. Caracterizada por úlceras cutáneas dolorosas, localizadas en extremidades inferiores con predilección por el tercio inferior de las piernas, maléolos y dorso de pies. En 1929 el médico francés Milian fue el primero en describir esta entidad clínica y acuñó el término atrofia blanca (AB) cuando lo utilizó para describir las cicatrices estrelladas blanco marfil en pacientes con sífilis. Posteriormente denominada vasculitis segmentaria hialinizante por Bard y Winkelmann en 1967.<sup>1, 3,5</sup>

El término vasculopatía livedoide proviene del latín *lividus*: lívido, amoratado, azulado plomizo y fue adoptado en 1992.<sup>2,5</sup> Desde 1998 gracias a la contribución de Jorizzo se considera que la VL no es el resultado de otras enfermedades, sino una entidad clínica independiente.<sup>7</sup>

#### **4.1.2 Sinonimia**

Las primeras publicaciones en la literatura médica aparecieron a principios de los años cincuenta, desde entonces diferentes artículos han sido publicados utilizando varios sinónimos (tabla 5-1-2). Esta nomenclatura puede ser confusa ya que algunos sinónimos se utilizan para diferentes trastornos relacionados de la piel.<sup>5</sup>

<b>Nomenclatura</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>
Atrophie blanche	Milian Wilson Maessen-Visch	1953 1974 1996
Capilaritis alba	Ellerbroek Metz	1953 1974
Atrofia blanca de Milian	Van der Molen	1953
Livedo reticularis con ulceraciones de verano	Feldaker	1955
Livedo vasculitis	Bard and Winkelmann	1974
Vasculitis segmentaria hialinizante	Bard and Winkelmann Pierard and Geerts	1967 1971
Vasculitis de atrofia blanca	Gilliam Schroeter	1974 1975
PURPLE (painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities)	Milstone	1983
Vasculopatía livedoide	Shornick McCalmont	1983 1992

Tabla 4-1-2: Sinónimos de vasculopatía livedoide.

#### **4.1.3 Manifestaciones clínicas**

La evolución de las lesiones se caracteriza por presentarse en brotes de diferente intensidad. Las lesiones iniciales consisten en petequias, máculas eritematosas o eritematovioláceas, pápulas o placas púrpuricas que pueden contener vesículas o ampollas con contenido hemorrágico, erosiones o costras que evolucionan a ulceraciones dolorosas de diferentes tamaños, superficiales y bilaterales, las cuales tardan en sanar entre 3 ó 4 meses; <sup>4</sup> posteriormente curan dejando cicatrices atróficas, estrelladas, blanco nacaradas con telangiectasias finas en la superficie y rodeadas de hiperpigmentación



conocidas como atrofia blanca, este es un hallazgo clínico común pero no es patognomónico de LV pues puede encontrarse en otras patologías como dermatitis por estasis venoso, colagenopatias (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome antifosfolipidico, esclerodermia) y en vasculitis cutáneas de pequeños vasos como poliarteritis nodosa cutánea.<sup>1, 2, 4, 16</sup>

El exámen físico puede revelar lesiones en diferentes etapas de evolución. Ocasionalmente se asocian a livedo reticularis que es causado por las prominencias de las redes venosas en la piel ya sea por impedimento para el flujo arterial o venoso, dilatación o obstrucción del flujo venoso con la consiguiente dilatación venosa y el patrón de livedo reticular. Además se ha descrito asocian con fenómeno de Raynaud, acrocianosis, venas varicosas (20-75% de los casos) lipodermatoesclerosis y mononeuritis. Las lesiones característicamente se localizan en extremidades inferiores, pero también han sido reportadas en otras localizaciones.<sup>5, 6, 7</sup>

#### **4.1.4 Epidemiología**

La VL es una enfermedad poco frecuente. Afecta sobre todo a mujeres jóvenes de mediana edad aunque puede ocurrir a cualquier edad en una proporción mujer-hombre de 3:1.<sup>4</sup> La prevalencia se calcula en 1/100.000 casos por año, no hay datos que sugieran diferencia geográfica o racial.<sup>5, 7</sup>

#### **4.1.5 Patogenia**

La vasculopatía livedoide es una entidad de etiopatogenia desconocida. Algunos autores como Papi et al sugieren que existiría un desorden inmunológico y una expresión de la P-selectina que podría tener un papel importante en el desarrollo de VL.<sup>7</sup> Otra hipótesis incluye la formación de manguitos de fibrina alrededor de los vasos pequeños, debido a las fugas de fibrina en la insuficiencia venosa crónica con atrapamiento de glóbulos blancos

y daño endotelial, hipertensión venosa secundaria y activación de la vía procoagulante por anticuerpos antifosfolípidos.<sup>6, 7</sup>

Últimamente el vínculo entre la coagulación e inflamación se ha investigado, tal vez este aspecto debe ser mejor estudiado en VL, en particular la relación entre la trombina y el receptor de proteasa activado (PAR-1). El PAR-1 un receptor en el endotelio que contribuye a la respuesta inflamatoria porque el PAR-1 esta relacionado con la secreción de citoquinas proinflamatorias (ej. IL-6) y expresión de moléculas de adhesión (ej. ICAM-1 y P-selectina) promoviendo la diapédesis de leucocitos. La activación de PAR-1 por trombina también conduce a la expresión del factor de Von Willebrand y trasudación de proteínas del plasma lo que indirectamente puede ampliar la trombosis a través de la adhesión de plaquetas y el contacto de los factores de la coagulación del plasma con el factor tisular en el subendotelio.<sup>4</sup>

La clasificación es difícil debido a la nomenclatura variable y la naturaleza multifactorial de las úlceras cutáneas. Se describen dos formas clínicas:

- Primaria o idiopática cuya patogenia es desconocida y
- Secundaria asociada a condiciones vasooclusivas y enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes, disproteinemia (crioglobulinemia, macroglobulinemia) hipertensión y estasis venoso,<sup>29</sup> pero a veces el trastorno subyacente no puede ser detectado.<sup>4</sup>

Según los hallazgos histopatológicos típicos que muestran oclusión de vasos sanguíneos dérmicos, la VL es considerada una enfermedad trombotica

oclusiva no inflamatoria de pequeños vasos y entre las posibles causas de oclusión vascular se consideran los estados de hipercoagulabilidad.<sup>3,8</sup>

#### 4.1.5.1 Estados de hipercoagulabilidad o trombofilias

##### I. Introducción

En 1856 el patólogo alemán Virchow propuso agrupar en tres categorías los factores que contribuyen a la trombosis venosa y embolismo pulmonar estas son: alteraciones en el flujo de la sangre, cambios en la constitución de la sangre y anomalías en la pared vascular, esto es conocido como la **tríada de Virchow** y sigue siendo un concepto útil para ilustrar la patogénesis de la trombosis. Factores circunstanciales que aumentan el riesgo de trombosis incluyen: edad avanzada, inmovilización, cirugía, embarazo, anticonceptivos orales, reemplazo hormonal y condiciones inflamatorias. Todas las venas son vulnerables a la trombosis. Los miembros inferiores es la localización más común de trombosis, esto es debido a la alta presión hidrostática y el caudal bajo en las venas de las piernas.<sup>12</sup>

Los cambios en la composición de la sangre o **trombofilias** también denominados estados de hipercoagulabilidad fueron descritos en 1965 por Egeberg y se definen como alteraciones familiares o adquiridas de los mecanismos hemostáticos que predisponen a trombosis, estas pueden ocurrir espontáneamente en ausencia de factores de riesgo reconocidos. Los signos clínicos de trombofilia incluyen: trombosis venosa a temprana edad, trombosis venosa recurrente, antecedentes familiares de trombosis venosa, trombosis venosa en sitios inusuales, pérdida fetal recurrente, necrosis cutánea inducida por cumarinas y púrpura fulminante neonatal.<sup>9, 10, 12</sup>

La hipercoagulabilidad ha sido recientemente considerada por la mayoría de autores como el principal mecanismo patogénico en la vasculopatía livedoide. <sup>4</sup> Clásicamente se ha diferenciado los estados de trombofilia en primarios (hereditarios) y secundarios (adquiridos) o ambos, esta última definición puede ser más útil porque incluye situaciones que aparentemente no están directamente vinculados con el sistema hemostático (por ejemplo, la hiperhomocisteinemia). <sup>9</sup>

<b>Causas de trombofilias hereditarias</b>
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Resistencia a la proteína C activada asociada a la mutación del factor V de Leiden
Mutación del gen 20210 de la protrombina
Inhibidor de la activación del plasminogeno 1(PAI-1)
Hiperhomocisteinemia por déficit congénito
Niveles elevados de lipoproteína (a)
<b>Causas de trombofilias adquiridas</b>
Anticuerpos antifosfolípidos
Hiperhomocisteinemia por déficit vitamínico

Tabla 4-1-5-1: Causas de trombofilias.

## II. Deficiencia de proteína C

Tiene una prevalencia estimada de < 3%.<sup>3</sup> La proteína C es una glicoproteína K - dependiente de 62 Kd con actividad enzimática, que actúa como anticoagulante natural y fibrinolítico. Es sintetizada en el hígado. Se activa fisiológicamente tras la unión de la trombina a la trombomodulina en la superficie endotelial en presencia de calcio, la trombina escinde el enlace Arg-Leu de la proteína C, esta una vez activada determina una proteólisis de los factores Va y VIIIa en la membrana biológica. El déficit se hereda de forma autosómica dominante, siendo asintomáticos la mayor parte de los heterocigotos con niveles de deficiencia leves < 65%. La deficiencia homocigota se encuentra asociada con púrpura fulminante neonatal grave debido a la extensa formación de trombos intravasculares en la microvasculatura. La deficiencia de proteína C cuando se manifiesta presenta síntomas y entre los más frecuentes están el tromboembolismo venoso y embolismo pulmonar sobre la cuarta década de la vida.<sup>3, 12</sup>

Se debe tener cuidado al interpretar una deficiencia de proteína C pues existen estados adquiridos que disminuyen su nivel como: enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis aguda, el consumo de warfarina o de agentes utilizados en quimioterapia como la L-asparaginasa, ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, de otro lado los anovulatorios orales y la edad pueden incrementar el nivel de esta proteína.<sup>3, 10,11</sup>

Se ha identificado dos tipos de defectos en la proteína C: la deficiencia heredada tipo I que se caracteriza por la reducción paralela de su actividad anticoagulante y de su nivel sérico demostradas por pruebas antigénicas, mientras que en la deficiencia tipo II el nivel plasmático es normal pero las

moléculas son disfuncionales con disminución de su actividad biológica anticoagulante.<sup>12</sup>

### **III. Deficiencia de proteína S**

La proteína S es una glicoproteína K - dependiente de 69 Kd. Sintetizada en las células endoteliales, hepatocitos, megacariocitos y células de Leydig del testículo, no posee actividad proteolítica, únicamente actúa como co-factor unida a la proteína C activada (PCA).<sup>9,11</sup> La proteína S está presente en el plasma en dos formas: como proteína S libre el 40% es la forma activa y actúa como cofactor de PCA y el 60% como parte de un complejo con la proteína reguladora del complemento C4b vinculante (C4bBP) que se puede localizar en la membrana de los fosfolípidos.<sup>12</sup> El déficit adquirido de proteína S (síntesis hepática y vitamina K dependiente) se puede presentar en el período neonatal, embarazo, enfermedad hepática, CID, episodio trombótico agudo, tratamiento con anticoagulantes orales y estrógenos.<sup>9</sup>

### **IV. Resistencia a la proteína C activada (RPCa)**

La proteína C activada inactiva los factores V y VIII este es uno de los mecanismos que inhibe la generación de trombina y previene la trombosis. Aproximadamente el 90% al 95% de la RPCa es debida a la mutación del factor V (factor V de Leiden) su nombre se debe a la ciudad holandesa Leiden donde se reportaron los primeros hallazgos, esta mutación causa un factor V con actividad procoagulante normal pero resistente a la acción de la proteína C activada y representa hasta 10 veces mas casos que los otros factores hereditarios de trombofilia como el déficit de proteína C, proteína S y antitrombina III.<sup>10, 12</sup> En Europa esta mutación es particularmente común, hasta un 15% en ciertas áreas por ejemplo el sur de Suecia, Alemania y Chipre,

se recomienda la detección del factor V antes del uso de anticonceptivos orales, embarazo y cirugía.<sup>12</sup>

La RPCa debida a mutación del factor V se considera responsable cerca del 20% de los casos de trombosis venosa profunda y el 50% de la trombosis venosa familiar.<sup>5</sup> La realización de la prueba de RPCa permite realizar un cribaje rápido y más económico que la mutación del factor V, en caso que resultara anormal se sugiere realizar el estudio de la mutación del factor V de Leiden identificable por medio de biología molecular empleando PCR.<sup>10</sup> En pacientes con tratamiento anticoagulante oral se sugiere aplazar la investigación de proteína C, proteína S y RPCa hasta después de la interrupción de los fármacos por lo menos dos semanas.<sup>9</sup>

## **V. Mutación del gen de la Protrombina**

La protrombina humana es una proteína de cadena simple vitamina K dependiente que mediante el complejo protrombinasa es convertido a trombina (factor II) en el proceso de la coagulación. La mutación del gen de la protrombina es un defecto hereditario autosómico dominante caracterizado por sustitución de guanina por adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina, sin cambios en la estructura de la molécula, se manifiesta por un aumento de los niveles de protrombina. Es la condición procoagulante recientemente reconocida. La asociación frecuente con la resistencia a la proteína C activada, aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica, trombosis asociada al embarazo y trombosis venosa profunda (TVP) recurrente.<sup>12, 13</sup>

La prevalencia es de 0,7% a 2,6% en personas sanas en comparación con el 4% a 8% en pacientes que han sufrido un primer episodio de TVP.<sup>3</sup> El test

para la detección de esta mutación es el análisis de DNA mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>1,12</sup> Davis y Wysokinski reportaron el caso de una paciente de 50 años quien presentó VL después de iniciar terapia de reemplazo hormonal, los estudios especiales de coagulación mostraron mutación en el factor V de Leiden y mutación en el gen de protrombina. La coexistencia de estas dos mutaciones aumenta significativamente el riesgo de enfermedad trombotica.<sup>16</sup>

## **VI. Inhibidor de la activación del plasminogeno 1(PAI-1)**

El plasminógeno es una glicoproteína sintetizada en el hígado. El gen que codifica esta proteína está localizado en el cromosoma 6. La ruptura del enlace Arg560-Val561 convierte el plasminógeno en plasmina. El inhibidor de la activación del plasminógeno-1 es un inhibidor importante del sistema fibrinolítico, es una glicoproteína sintetizada en el hígado, tejido adiposo y células endoteliales. Presente en los gránulos alfa de las plaquetas (90%) de donde se libera por acción del colágeno y adenosin difosfato (ADP) y en el plasma (10%) donde circula en forma activa ligado a una proteína estabilizadora (vitronectina). La vida media es de 10 minutos. Numerosas sustancias regulan su síntesis a nivel endotelial como la endotoxina, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento de fibroblastos; niveles elevados de PAI-1 también se encuentran en asociación con úlceras venosas crónicas.<sup>3,14</sup> La literatura reporta dos casos de paciente con VL y niveles elevados de activador tisular de plasminogeno (tPA).<sup>13,14</sup>



## **VII. Deficiencia de antitrombina III (AT III)**

La antitrombina III es una alfa 2 globulina producida en las células endoteliales del hígado, riñones y pulmones, se encuentra en el plasma y en algunos espacios extravasculares. La AT III inactiva la trombina (factor II) en forma irreversible. La deficiencia hereditaria de AT III es un desorden autosómico dominante relativamente raro asociado a diátesis trombótica, la presentación homocigota no es compatible con la vida y los afectados heterocigotos tienen niveles de actividad sobre el 50%.<sup>9,11</sup>

El déficit de antitrombina III también puede ser adquirido en ciertas circunstancias clínicas: sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad respiratoria progresiva, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, ingesta de estrógenos, anticonceptivos orales, embarazo y durante el tratamiento con heparina.<sup>12</sup>

## **VIII. Niveles elevados de Lipoproteína(a)**

La Lipoproteína(a) Lp(a) es una proteína plasmática cuya estructura es semejante a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) la diferencia esencial entre la Lp(a) y las LDL es la presencia de una molécula adicional de apolipoproteína(a) parecida al plasminógeno. Debido a su parecido estructural con el plasminógeno la Lp(a) compite por los sitios de unión de la molécula y las células, por lo tanto puede interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombótico. Los valores considerados normales son: < 30mg/dl los niveles elevados de Lp(a) son identificados como un factor de riesgo de aterosclerosis y trombosis.<sup>22</sup> Vasconcelos et al reportaron dos casos en mujeres de 29 y 50 años con VL asociada a niveles elevados de Lp(a)<sup>22</sup> Goerge et al describen un caso de LV en un niño de 14 años con niveles

elevados de Lp(a) que responde al tratamiento con heparina de bajo peso molecular.<sup>23</sup>

## **IX. Hiperhomocisteinemia**

La homocisteína es un aminoácido procedente de la dieta y del catabolismo de las proteínas, intermediario del metabolismo de la metionina. La homocisteína es metabolizada por una de las dos vías: la remetilación y transulfuración. En la remetilación la homocisteína se transforma en metionina mediante la adición de un grupo metilo (resultado de la conversión del ácido fólico) por la metileno tetrahidrofolato reductasa o por la homocisteína metiltransferasa y vitamina B12 (cobalamina) como cofactor. En la vía de transulfuración la homocisteína se convierte a cistationina por cistationina  $\beta$ -sintetasa y finalmente a cisteína con la vitamina B6 como cofactor.<sup>18</sup>

Por lo tanto los niveles plasmáticos de homocisteína están determinados por varios factores tales como las vitaminas B12 (cobalamina), B6 (piridoxina) ácido fólico y las enzimas implicadas en el metabolismo de la metionina.<sup>18</sup> Los niveles elevados de homocisteína o hiperhomocisteinemia se deben a factores genéticos y mecanismos ambientales.<sup>3</sup> Las causas de hiperhomocisteinemia genéticamente determinadas son: deficiencia de cistationina beta - sintetasa y deficiencia de la metileno tetrahidrofolato reductasa. Las causas adquiridas son: insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, ciertas neoplasias malignas, anemia perniciosa o fármacos antagonistas de los folatos como metotrexato, sulfas, fenitoína o teofilina. Sin embargo, las deficiencias de folato o las vitaminas B12 y B6 representan dos tercios de los casos.<sup>3, 10,15</sup>

La hiperhomocisteinemia se considera un estado protrombótico sistémico aunque el mecanismo exacto mediante el cual contribuye a la enfermedad

vascular es incierto. Se ha propuesto que la formación de especies reactivas de oxígeno, la oxidación del LDL, reducción de la producción y la disponibilidad de óxido nítrico contribuyen a la toxicidad endotelial en la hiperhomocisteinemia.<sup>17</sup>

La homocisteína circula en la sangre unida a la albúmina en un 80% a 90% el resto circula en forma libre. La concentración para la población normal considerada por la Asociación Americana del Corazón oscila entre 5-15  $\mu\text{mol/L}$ . Según los niveles sanguíneos la hiperhomocisteinemia se clasifica en moderada (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ) intermedia (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) o severa (>100  $\mu\text{mol/L}$ ). Hay una correlación positiva entre la concentración elevada de homocisteína plasmática y la prematura aparición de la aterosclerosis y trombosis venosa profunda. La hiperhomocisteinemia es observada aproximadamente en el 5% de la población general.<sup>17,18</sup>

La determinación sérica de homocisteína puede realizarse en ayunas o realizando el test de sobrecarga oral con metionina, en el primer caso se encuentra deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 y en el segundo caso deficiencia de la enzima cistationina beta – sintetasa. Los niveles elevados de homocisteína pueden ser reducidos mediante el aporte suplementos de ácido fólico, piridoxina, cobalamina.<sup>18</sup>

Meiss et al reportaron el caso de una mujer de 49 años con antecedentes de dos trasplantes renales por insuficiencia renal crónica y úlceras en extremidades inferiores de tres meses de evolución, mediante estudio de biopsia cutánea se diagnosticó VL. Entre las alteraciones de laboratorio se encontró función renal alterada, parathormona elevada, anemia, hiperhomocisteinemia moderada (28,5  $\mu\text{mol/L}$ ) y niveles bajo de vitamina B6. Se le administró anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, pentoxifilina y para la hiperhomocisteinemia se sustituyó vitamina B6 (50

mg/día), vitamina B12 (300 ug/día) y ácido fólico (1mg/día). A los dos meses los niveles de hiperhomocisteína se normalizaron, a los 6 meses las úlceras sanaron completamente dejando cicatrices atróficas y a los 16 meses de seguimiento la paciente no presentó recidiva de lesiones.<sup>17</sup>

## **X. Anticuerpos antifosfolípidos (aFL)**

Los anticuerpos antifosfolípido son una familia heterogénea de autoanticuerpos (inmunoglobulinas) con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos (carga negativa) la unión que se establece entre ellos es indirecta ya que requieren de diferentes proteínas enlazantes entre las cuales se encuentran la anexina V, proteína C, proteína S, trombomodulina, proteoglicanos. De mayor relevancia son la protrombina y la B<sub>2</sub> glicoproteína - I (B<sub>2</sub> GP- 1). La última denominada también apolipoproteína H es una proteína plasmática presente en todos los individuos y participa en los procesos fisiológicos de anticoagulación.<sup>19, 20</sup>

Los aFL son: anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL). La cardiolipina es un fosfolípido de carga negativa presente en la membrana citoplasmática y en la membrana interna de las mitocondrias. Es uno de los fosfolípidos de mayor importancia en la reacción autoinmunitaria puesto que por estar localizada casi exclusivamente a nivel de la membrana mitocondrial participa en los procesos de oxidación de la cadena respiratoria mediante el transporte de electrones. Por tanto, los anticuerpos que interfieren con su función podrían determinar la destrucción celular. El anticoagulante lúpico interfiere con una de las pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina activado, prueba del veneno de víbora de Russell, tiempo de protrombina diluido). A pesar de este alargamiento en las pruebas de coagulación los pacientes paradójicamente

tienen un incremento en el riesgo trombótico tanto venoso como arterial. De hecho el AL constituye una de las principales causas adquiridas del estado trombofílico.<sup>9, 19</sup>

La presencia de estos anticuerpos junto con pérdidas fetales recurrentes, alteraciones neurológicas, trombocitopenia, anemia hemolítica y livedo reticularis forman parte de los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SaF). El cual puede ser primario o secundario al estar asociado a otras enfermedades autoinmunes de las cuales el lupus eritematoso sistémico (LES) es el más relacionado. La presencia de criterios clínicos de SaF junto con otras manifestaciones sugerentes como livedo reticularis, trombocitopenia en ausencia de de aFL se considera un SaF seronegativo.<sup>19,20</sup>

Entre los posibles mecanismos patogénicos de los aFL se pueden considerar:

- 1) Efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células y
- 2) Activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas.

El SaF primario es considerado una trombofilia adquirida, que puede producir simultáneamente afectación venosa y arterial de pequeños y grandes vasos. Las trombosis venosas profundas son los más frecuentes y de este grupos el de las extremidades inferiores la más común. Una amplia variedad de manifestaciones cutáneas se han descrito asociadas a SaF que pueden ser la primera señal de la enfermedad e incluyen la livedo reticularis, vasculitis necrotizante, vasculitis livedoide, úlceras cutáneas, tromboflebitis, sangrado subungueal y necrosis cutánea.<sup>19</sup>

Feng et al realizaron un estudio de 30 pacientes con biopsia previa de VL y 30 controles normales para evaluar el significado de ACL y anomalías inmunológicas. Cuantificaron: ANA, complejos inmunes circulantes, ACL y B<sub>2</sub> GP- 1. Encontrándose 4 pacientes con ANA positivos y de estos 2 pacientes con LES, ACL presentes en 13 pacientes (43.33%) y B<sub>2</sub> GP- 1 estuvieron presentes en 9 (30%) de los 30 pacientes. Del grupo control uno fue positivo para ACL. Estos autores concluyen que los ACL forman parte importante de la patogénesis de VL. <sup>21</sup>

De esta manera dada la heterogeneidad de los factores etiopatogénicos de VL se propone clasificarlos en cuatro grupos: <sup>8</sup>

	<b>Mecanismo patogénico</b>	<b>Factores hereditarios</b>	<b>Factores adquiridos</b>
<b>Tipo I</b>	Lesión endotelial	Hiperhomocisteinemia	Hiperhomocisteinemia. Patologías autoinmunes: LES
<b>Tipo II</b>	Alteraciones del flujo		Estasis venoso secundario insuficiencia venosa crónica. Hiperviscosidades (leucemia mieloide crónica, crioglobulinemia).
<b>Tipo III</b>	Estados de hipercoagulabilidad	Deficiencia de antitrombina III proteína C y S, mutación del factor V Leiden, hiperhomocisteinemia, alteraciones de los niveles plasmáticos de factores de coagulación.	Síndrome antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia, alteraciones de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación.
<b>Tipo IV</b>	Mixto		

Tabla 4-1-5-2: Clasificación de VL según factores etiopatogénicos

#### 4.1.6 Comorbilidades

Como ya se mencionó anteriormente en la clasificación según la patogenia, la forma secundaria esta asociada a enfermedades autoinmunes. La coexistencia de VL con enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso sistémico ha sido descrito por Kroshinsky en una paciente de 47 años con livedo reticularis, nódulos subcutáneos, cicatrices tipo atrofia blanca, mononeuritis múltiple y citopenias, con ANA por el método ELISA negativo positivo por IFI y con anticuerpos anticardiolipinas IgG moderadamente elevados, realizando biopsias repetidas llegaron a la conclusión que se trataba de una VL secundaria a LES.<sup>6,20</sup> Otras colagenopatias asociadas son: síndrome antifosfolípido, dermatomiositis,<sup>24</sup> artritis reumatoidea,<sup>4</sup> esclerodermia,<sup>29</sup> Cardoso et al reportaron el caso de una mujer de 31 años con VL asociada a síndrome de Sjögren's primario y mutación en el gen de la enzima metilene tetrahidrofolato reductasa.<sup>26</sup>

Es generalmente aceptada la asociación de LV o AB con insuficiencia venosa crónica.<sup>5</sup> También se ha descrito asociación con enfermedades linfoproliferativas como un raro caso de mieloma múltiple reportado por Verma et al,<sup>1,25</sup> tumores sólidos como carcinoma de pulmón,<sup>27</sup> traumatismos en los miembros inferiores,<sup>2</sup> crioglobulinemia.<sup>5</sup> Ishibashi et al reportaron el caso de un hombre de 42 años con VL y portador del virus de hepatitis B.<sup>28</sup>

#### 4.1.7 Histopatología

Degos y Nelson fueron los responsables de la primera descripción de las características histopatológicas de VL en 1950.<sup>8</sup> Hoy en día la teoría

"vasooclusiva " es la más aceptada y su formación científica proviene de la histopatología. Los hallazgos histológicos son: oclusión de los vasos en dermis papilar y reticular por fibrina intravascular, hialinización segmentaria y proliferación endotelial indicativos de un proceso trombótico, ausencia de necrosis fibrinoide, leucocitoclasia e inflamación de los vasos lo que diferencia la VL de las vasculitis verdaderas. El infiltrado inflamatorio es escaso y depende de neutrófilos en fase temprana y de linfocitos en la fase tardía.<sup>2, 3,32</sup>

En la epidermis se puede encontrar paraqueratosis, espongirosis focal, atrofia y depósitos de melanina dependiendo si la lesión clínica presenta hiperpigmentación o hipopigmentación. La dermis es a menudo engrosada y esclerótica, particularmente en lesiones viejas con apariencia esclerodermiforme. Se observa engrosamiento de los vasos hialinizados, extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina son ocasionalmente vistos.<sup>2, 3,29</sup>

La inmunofluorescencia directa (IFD) es una técnica diagnóstica importante especialmente en trastornos inflamatorios cutáneos como las enfermedades ampollosas autoinmunes y vasculitis cutáneas. Hsiao et al realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron 27 muestras de biopsias cutáneas diagnosticadas clínica e histopatológicamente de VL. Se tomaron varias secciones de cada muestra las cuales fueron marcadas para inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina M (IgM), componente 3 del complemento (C3) y fibrinógeno. Los depósitos vasculares de inmunoreactantes se encontraron en un 100% de los casos, observándose un patrón homogéneo de disposición vascular superficial y profunda más no el patrón granular visto en la vasculitis leucocitoclástica. El porcentaje de varios inmunoreactantes fue: fibrinógeno 100%, C3 96%, IgM 85%, IgA 48% e IgG 7%.



Según el estadio de la enfermedad varían los hallazgos por IFD:

- I. En etapas iniciales la IFD produce hallazgos inespecíficos. Se encontró depósito en banda fina de fibrina alrededor del perímetro del lumen y ausencia de C3 e inmunoglobulinas.
- II. En etapas finales se observó una amplia banda de IgM, IgA e IgG alrededor de las paredes y fibrina dentro de la luz de los vasos.<sup>30</sup>

Un problema que se presenta con esta patología es que es segmentaria y a menudo una muestra de biopsia no es suficiente para demostrar las características clásicas. Algunos autores recomiendan tomar una pequeña cuña de tejido que incluya la piel sana adyacente al margen de la úlcera utilizando biopsia punch 4 mm.<sup>31</sup> Otros autores recomiendan biopsias repetidas y profundas.<sup>28, 33</sup>

#### **4.1.8 Diagnóstico**

El diagnóstico de vasculopatía livedoide no es sencillo y en muchos casos no se obtiene hasta que el cuadro está ya evolucionado. Es fundamental la correlación clínico-patológica. La realización de biopsia cutánea de las lesiones se basa en la sospecha clínica. Es importante investigar la historia familiar y personal centrándose particularmente en los estados hipercoagulables, enfermedad vascular periférica y del tejido conectivo. Se requiere un examen físico completo.<sup>2,3</sup>

Basándose en los dos tipos de VL la forma primaria o idiopática y la forma secundaria, se establecieron criterios para la forma idiopática estos son:<sup>29</sup>

<b>Criterios diagnósticos de la forma primaria o idiopática de VL o Atrofia blanca</b>
Lesiones primarias recurrentes dolorosas, máculas púrpuricas y pápulas que después se necrosan y ulceran.
Cambios secundarios que son el sello de la atrofia blanca: cicatrices blancas, atróficas con hiperpigmentación y telangiectasias periféricas.
Limitadas a las extremidades inferiores, con compromiso ocasional de la parte extensora de los brazos y codos.
Ausencia de enfermedad precipitante.
Hallazgos histopatológicos en una lesión primaria: proliferación endotelial, depósitos de fibrina, oclusión luminal en vasos de dermis superficial, sin infiltrado de células inflamatorias ni leucocitoclasia.

Tabla 4-1-8: Criterios diagnósticos de la forma primaria de VL.

Los estudios de laboratorio comprenden: determinación de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, proteína C reactiva, proteína C y S, resistencia a la proteína C activada, antitrombina III, homocisteína, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL), complemento, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), crioglobulinas. La ecografía doppler venosa es necesaria para descartar estasis venosa crónica.<sup>2,3</sup>

#### **4.1.9 Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de VL depende del estadio de la enfermedad. En pacientes con livedo reticularis y ulceraciones en las piernas debe ser con otras patologías que presentan vasculopatía como el síndrome antifosfolipidos,

disproteïnemia (crioglobulinemia, macroglobulinemia), trombofilias, vasculitis de pequeños vasos como la crioglobulinemia mixta esencial asociada a hepatitis C, enfermedades del colágeno asociadas, poliarteritis nodosa sistémica y la variante cutánea, hidroxiurea, dermatitis facticia, pioderma gangrenoso y la sarcoidosis deben ser descartadas.<sup>28,31,33</sup>

La crioglobulinemia presenta lesiones como púrpura, urticaria por frío fenómeno de Raynaud, costras hemorrágicas, áreas de necrosis y ulceraciones cutáneas. El tratamiento primario es la terapia inmunosupresora como los esteroides y ciclofosfamida.<sup>15</sup>

Otro diferencial es la calcifilaxis que consiste en el depósito de calcio en las paredes de los vasos sanguíneos, es frecuente en el contexto de la insuficiencia renal crónica complicada por hiperparatiroidismo. Puede iniciarse como livedo reticularis y posteriormente se convierte en púrpura y necrosis.<sup>7</sup>

La insuficiencia venosa crónica (IVC) de las piernas es un complejo de signos y síntomas causados por la presión intravenosa elevada de forma continua (debido a la posición vertical). El aumento de la presión venosa en las piernas en la mayoría de los casos el resultado del reflujo venoso. Existen varias causas para el reflujo venoso: varices primarias incluyendo incompetencia de perforantes, pos-trombótico, y en menos del 1% otros trastornos como la insuficiencia valvular congénita. La IVC si no es tratada conduce al desarrollo de cambios en la microcirculación de la piel dando como resultado secuelas clínicas: edema, hiperpigmentación "dermatitis ocre", dermatoliposclerosis, atrofia blanca y finalmente ulceraciones dolorosas, recurrentes de las piernas. La VL tiene características clínicas e histológicas que permiten la diferenciación de la enfermedad de las extremidades inferiores secundaria a incompetencia venosa, sin embargo los

hallazgos clínicos en ambas condiciones pueden ser similares y la diferenciación es a menudo difícil. Los estudios de imágenes pueden ser necesarios. <sup>1, 3,4, 5</sup>

En la fase de cicatrización o lesiones tipo atrofia blanca el diferencial es con: liquen escleroso y atrófico, esclerodermia, papulosis atrófica maligna de Degos, síndrome pseudo-Kaposi, cicatrices traumáticas. <sup>2,29</sup> Las lesiones del liquen escleroso y esclerodermia están generalmente localizadas en tronco y las lesiones no son a menudo deprimidas e histopatológicamente se observa la dermis engrosada y una banda de hialinización del colágeno dérmico. La papulosis atrofiante maligna presenta en la mayoría de casos numerosas lesiones de pequeño tamaño distribuidas mas proximalmente o en el tronco y la histopatología muestra inflamación endovascular, proliferación y engrosamiento de los vasos de la dermis profunda. <sup>5,29</sup>

#### **4.1.10 Tratamiento**

La atrofia blanca fue inicialmente descrita como consecuencia de la sífilis. Milian recomendaba la terapia antisifilítica. Después que esta teoría fue abandonada muchas otras terapias fueron utilizadas como galvanocauterio, simpatectomía, escisión, fasciotomía paratibial y rayos X. <sup>5</sup>

Por considerarse la VL o AB una entidad crónica, recurrente cuya etiología no esta completamente determinada las opciones de tratamiento son variadas y deben ser elegidas de acuerdo al paciente. El médico debe actualizar continuamente las medidas de mayor utilidad. Entre las medidas de apoyo se sugiere en primer lugar dejar de fumar o de usar parches o caramelos de nicotina, reposo en cama, elevación de las piernas, fomentos con solución

salina y una adecuada compresión elástica. Para las curaciones de las úlceras se utiliza recubrimiento y oclusión con apósitos hidrocoloide,<sup>29</sup> recomendándose la realización de cultivo y antibiograma con antibioterapia tópica o sistémica según se precise.<sup>7</sup> Se ha utilizado corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pero por considerarse la VL una vasculopatía trombotica oclusiva de pequeños vasos dérmicos relacionada con factores de hipercoagulabilidad la terapéutica se orienta en este sentido.<sup>2,7</sup> Tres grupos de drogas son utilizadas en el tratamiento:

- I. Drogas inhibidoras de la actividad fibrinolítica endógena (activador tisular de plasminógeno)<sup>13,34</sup>
- II. Drogas inhibidoras de la formación de trombos<sup>2, 4,34</sup>
  - Inhibición de la síntesis de prostaglandinas: antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol, clopidogrel)
  - Lisis de trombo: anticoagulantes (heparinas de bajo peso molecular, warfarina).
- III. Drogas con efecto hemorreológico: disminuyen la viscosidad sanguínea, producen mayor flexibilidad eritrocitaria e incremento flujo circulatorio (pentoxifilina, blufomedil) y drogas vasodilatadoras: previenen el estasis venoso (nifedipina, ácido nicotínico o cilostazol).

## **1. Drogas inhibidoras de la actividad fibrinolítica endógena**

### **1. Activador tisular de plasminógeno**

El uso del activador tisular de plasminogeno (tPA) ha sido reportado por Deng et al en una mujer de 33 años con niveles elevados de inhibidor de

plasminogeno activado-1(PAI-1) la paciente recibió dosis IV de 10 mg/día por dos semanas, las lesiones respondieron favorablemente y se continuó con heparina y aspirina dos meses después presenta recidiva de lesiones y se repite el esquema de tPA. <sup>14</sup>

## **2. Drogas inhibidoras de la formación de trombos**

### **1. Antiplaquetarios**

#### **Aspirina**

La aspirina inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa 1. La COX-1 en la plaqueta previene la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, que es un potente agonista plaquetario e induce la secreción de los gránulos de la plaqueta y su agregación. <sup>34</sup> Se ha reportado su uso en pacientes con VL. <sup>2,6</sup>

#### **Clopidogrel**

El clopidogrel igual que la ticlopidina es una tienopiridina. Bloquea los receptores de adenosin difosfato (ADF) sobre la superficie de las plaquetas produciendo un bloqueo selectivo e irreversible que se traduce en la inhibición de la agregación plaquetaria. <sup>34</sup> Se ha reportado respuesta favorable en pacientes con VL tratados con dosis de 75 mg y 150 mg diarios.<sup>2</sup>

### **2. Anticoagulantes**

#### **Heparinas de bajo peso molecular**

Son derivados de la heparina no fraccionada obtenidos mediante la degradación enzimática o química de ésta y tienen un tamaño heterogéneo. La principal ventaja sobre la heparina no fraccionada es su menor unión a proteínas lo que les da un efecto anticoagulante más predecible, tienen también una vida media más larga y permite una administración cada 12 horas. Se unen también a la antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante. Los productos de este grupo más utilizados durante la atención preoperatoria en la enfermedad coronaria aguda y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda son la dalteparina y la enoxaparina. Ambos fármacos deben ajustarse (reducir a mitad de dosis) en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada y coadministración con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y siempre se deben administrar asociadas con aspirina.<sup>34</sup>

No hay una dosis de consenso todavía definida para su uso en vasculopatía livedoide.<sup>1,4</sup> Reportes indican su uso en dosis similar a la utilizada en la prevención de trombosis venosa profunda (enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5.000 IU/día).<sup>4, 17</sup> Goerge et al reportaron el uso de enoxaparina a dosis de 1mg/Kg una vez al día en un paciente de 14 años con VL asociada a niveles elevados de lipoproteína a.<sup>23</sup>

### Warfarina

La warfarina es un antagonista de la vitamina K que produce su acción anticoagulante al inhibir la conversión de esta, la que es necesaria para la activación biológica de los factores de la coagulación (II, VI, IX y X) y proteínas C y S.<sup>15</sup> La terapia anticoagulante con warfarina ha sido descrita por Browning et al en un hombre de 50 años con VL asociada a criofibrinogenemia e hiperhomocisteinemia quien presento crisis de fibrilación auricular recibiendo warfarina sódica 3 mg/d con una dramática involución de sus lesiones en extremidades inferiores al mes de su uso.<sup>15</sup> Davis et al reportaron el caso de

una mujer de 50 años con lesiones de VL recurrentes y recalcitrantes a corticoides, pentoxifilina, estanozolol, ciclosporina y dapsona los cuales habían sido utilizados durante 12 años la paciente tenía una predisposición procoagulante subyacente. Era portadora de una mutación en el factor V de Leiden, mutación en el gen de la protrombina además recibía terapia de restitución hormonal con estrógenos, todos estos son factores que incrementan el riesgo de trombosis. Después de la instauración de la terapia con warfarina la cual mantuvo indefinidamente y en los controles por 3 años consecutivos se mantuvo libre de lesiones.<sup>16</sup>

### **3. Otros**

También se ha utilizado en esta patología la pentoxifilina a dosis de 400 mg tres veces por día,<sup>15, 17,29</sup> prednisona a 1 mg/Kg/día,<sup>20, 24,38</sup> azatioprina a dosis de 100 mg /día,<sup>7,20</sup> doxiciclina 100 mg dos veces al día,<sup>35</sup> dapsona 50 mg/día,<sup>29</sup> sulfasalazina 500 mg tres veces al día,<sup>36</sup> e inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Pitarch et al reportan el caso de una paciente de 19 años con VL a quien se administró IgIV a dosis inicial de 0,4 g/Kg por 5 días se repitió a las 6 semanas a dosis de 0,7 g/Kg por 3 días recibiendo un total de 4.1 g/Kg de IgIV, después de cuatro semanas de iniciar la infusión las úlceras habían sanado por completo. La IgIV se utiliza para tratar un número creciente de enfermedades autoinmunes. Se trata de una preparación altamente purificada de IgG obtenida a partir de plasma humano. Una serie de mecanismos de acción se han propuesto:<sup>37</sup>

1. Bloqueo funcional del receptor Fc
2. Eliminación de inmunocomplejos circulantes
3. Supresión de autoanticuerpos antiidiotipos
4. Inhibición de los daños mediados por el complemento



5. Modulación de la producción y liberación de citoquinas y
6. Bloqueo de receptor FasL.

Los efectos secundarios de la IgIV son pocos frecuentes y leves en la mayoría de casos. Los más comunes son las reacciones anafilácticas en pacientes con deficiencia de IgA, anemia hemolítica, insuficiencia renal y transmisión de agentes infecciosos por ejemplo el virus de la hepatitis C. El uso de IgIV es limitado en especial por su alto costo.<sup>37</sup>

En casos de VL asociados a hiperhomocisteinemia se emplea suplementos con vitamina B6 (piridoxina) a 50 mg/día, vitamina B12 (cobalamina) a 300 ug/día y folatos 1 mg/día.<sup>15,17</sup> Otras terapéuticas reportadas son con nifedipino,<sup>38</sup> PUVA. Ho Lee et al reportaron el uso de esta última en ocho paciente surcoreanos con diagnóstico de VL quienes fueron tratados con 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y UVA. Todos los pacientes experimentaron un cese rápido de la formación de nuevas lesiones, alivio significativo de los síntomas y cicatrización completa de las lesiones primarias, los períodos medios de cada uno de estos parámetros fueron 3,6, 5,9 y 10 semanas. Las dosis medias acumuladas de UVA fueron 55,9, 96,8 y 197,9 Julios/cm<sup>2</sup>. Los pacientes toleraron bien el tratamiento con PUVA usando 8-MOP sin observarse efectos secundarios inaceptables.<sup>39</sup>

En las formas recalcitrantes se ha utilizado metilprednisona, ciclofosfamida, ciclosporina A a dosis de 200 mg/día<sup>5</sup> y rituximab. Zeni et al reportaron el caso de una mujer de 38 años con úlceras dolorosas en piernas que había sido tratada por cinco años con esteroides a altas dosis por 6 semanas, azatioprina y metotrexate semanal sin repuesta, después inició un régimen de anticoagulación con enoxaparina 40 mg durante dos semanas luego 20 mg durante un mes seguidos de seis meses de anticoagulación oral con leve

mejoría. Posteriormente se inició rituximab 1,0 g dos infusiones con 14 días de diferencia tres meses después se observó una remisión completa de todas las lesiones cutáneas. Los autores concluyen que la respuesta de la paciente sugiere un posible aún no establecido papel de las células B en la patogénesis de la VL y otras enfermedades donde la alteración de la coagulación este presente. <sup>40</sup>

#### **4.1.11 Pronóstico**

La VL es una enfermedad crónica, aunque esta descrita la resolución espontánea o con tratamiento. Se asocia a una morbilidad importante cuando están presentes las ulceraciones dolorosas, no se ha asociado a incremento de la mortalidad. <sup>7</sup>

## **4.2 CAPITULO 2: POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA**

### **4.2.1 Introducción**

La poliarteritis nodosa (PAN) originalmente llamada periarteritis nodosa o panarteritis nodosa. Es una agresiva y a menudo mortal forma de vasculitis necrotizante asociada a afectación multiorgánica, sin embargo la poliarteritis nodosa cutánea (PANC) es la forma benigna y limitada a la piel de PAN. Durante mucho tiempo ha sido motivo de debate si la PANC es una clara entidad clínica o una fase temprana de la PAN, varios estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la PANC rara vez avanza a PAN.<sup>41, 51, 53,55</sup>

En 1931 Lindberg fue el primero que reconoció a la PANC como entidad individualizada. La PANC es una vasculitis de etiología e incidencia desconocidas aunque se reporta un predominio en las mujeres. Se caracteriza por la afectación predominante cutánea y las lesiones se distribuyen especialmente en los miembros inferiores, estas son: livedo reticularis, nódulos subcutáneos, ulceraciones cutáneas y puede presentar síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, mialgias, artralgias y neuropatía.<sup>41</sup> En contraste con la forma sistémica, la PANC tiene un curso crónico, benigno pero variable con repetidas exacerbaciones sin compromiso sistémico y generalmente con buena respuesta al tratamiento.<sup>42,43</sup>

La PAN sistémica y la PANC se caracterizan histológicamente por vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre a nivel de dermis profunda y tejido subcutáneo. Clínicamente la PANC puede ser diferenciada de la forma sistémica porque no compromete órganos; siendo afectados los riñones, hígado y corazón hasta en el 50% de los casos de PAN sistémica. Se ha relacionado al estreptococo B hemolítico del grupo A, el virus de la hepatitis

B y fármacos principalmente la minociclina como agentes desencadenantes de PANC.<sup>41</sup>

#### **4.2.2 Epidemiología**

La PANC es una rara patología y la verdadera incidencia es desconocida. Afecta a todas las edades aunque pequeños estudios demuestran un predominio del género femenino en relación hombre mujer 1:1.7.<sup>41</sup>

#### **4.2.3 Etiopatogenia**

La etiología de PANC es desconocida. La presencia de depósitos de IgM y C3 en las lesiones de algunos pacientes y la detección de inmunocomplejos circulantes en otros indican que la poliarteritis nodosa cutánea es una enfermedad mediada por inmunocomplejos. Varias enfermedades infecciosas y no infecciosas se han asociado tanto al inicio y a las recaídas de la enfermedad. Entre los procesos infecciosos se incluye al virus de la hepatitis B (VHB) y se considera esta asociado con el 10-54% del número de casos, está disminuyendo debido al desarrollo de vacunas contra este virus.<sup>57</sup> Otros agentes infecciosos reportados son: el virus de la hepatitis C (VHC), HIV, parvovirus B19, micobacterium tuberculoso, también se ha relacionado PANC con malaria por *Plasmodium falciparum*. El agente más comúnmente involucrado es el estreptocococo B hemolítico del grupo A (SBA).  
41, 42,53

La PANC ha sido asociada a enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet.

<sup>44</sup> Los complejos inmunes circulantes de estas enfermedades podrían desencadenar PANC y esta sería una complicación inmunológica de la enfermedad de base. Jim Lee et al reportaron el caso de una mujer de 26 años con PANC y hepatitis autoinmune. <sup>43</sup> Otras asociaciones reportadas son con la enfermedad Still del adulto, <sup>46</sup> neoplasias, trombosis de vena cava superior e inferior, vacunas como la difteria- tétanos-pertusis y picadura de avispa. <sup>53</sup> Ventura et al reportaron el caso de una niña de 11 años quien desarrolló lesiones de PANC una semana después de recibir la tercera dosis de la vacuna contra el virus de hepatitis B. Los autores consideran que el mecanismo podría estar relacionado con los depósitos vasculares del exceso circulante de complejos inmunes lo que podría activar el complemento en los vasos sanguíneos. <sup>47</sup>

También se ha relacionado a ciertos fármacos como la penicilina y tetraciclina utilizados para el tratamiento de las infecciones respiratorias. <sup>53</sup> La minociclina es una segunda generación de antibióticos semisintéticos del grupo de las tetraciclinas y es el principal fármaco que se ha relacionado con PANC. Generalmente las lesiones desaparecen al retirar el fármaco. Pelletier et al reportaron el caso de una paciente quien recibió minociclina como tratamiento del acné por 24 meses desarrollando lesiones de PANC con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos antiproteinasa-3 (ANCA-P) a títulos elevados y presentando regresión completa de los nódulos subcutáneos pocas semanas después de retirar la droga pero persistieron el livedo reticularis e hiperpigmentación de las extremidades inferiores. Los autores sugieren que la producción de ANCA es genéticamente inducida por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) restringido a clones de células T en respuesta a epítopes constituidos por la droga en forma natural o modificada por mieloperoxidas, como consecuencia de ello los ANCA podrían constituir una herramienta útil como marcador de riesgo para desarrollar enfermedades

autoinmunes durante el tratamiento con minociclina en sujetos genéticamente susceptibles.<sup>48</sup>

La prevalencia de un 77% de complejos IgM antifosfatidilserina-protrombina entre pacientes con PANC arrojó la hipótesis de que la protrombina unida a células endoteliales apoptóticas induce una respuesta inmune ocasionando el desarrollo de complejos de anticuerpos antifosfatidilserina-protrombina. Estas inmunoglobulinas presuntamente activan la vía clásica del complemento para causar PANC.<sup>41</sup> En un estudio realizado por Kawakami et al en Japón se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de PANC. Midieron anticoagulante lúpico (ACL), anticardiolipinas (aCL), anti B<sub>2</sub> glicoproteína 1 (B<sub>2</sub>GP-1), anticuerpos contra el complejo fosfatidilserina-protrombina (PS/PT) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Los compararon con un grupo similar de control sanos encontraron 13 pacientes con IgM positivos para anti PS/PT y 5 IgG anti PS/PT, el ACL fue positivo en 7 pacientes y las aCL fueron negativas al igual que anti B<sub>2</sub>GP-1 y los ANCA. En el grupo de control sano no se encontró ninguno positivo para PS/PT.<sup>49</sup>

La protrombina es una proteína ligadora de fosfolípidos con acción procoagulante mediante un complejo de protrombinasa que desencadena la conversión de fibrinógeno en fibrina. Los fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina y fosfatidilserina son componentes regulares de la membrana celular que no se expresan normalmente en la superficie de células viables y son trasladadas a la superficie celular durante la apoptosis o por daño endotelial, convirtiéndose en inmunogénica. Recientes estudios han demostrado que B<sub>2</sub>GP-1 o la protrombina se unen específicamente a la superficie de las células apoptóticas y el complejo formado por la fosfatidilserina/protrombina induce la producción de anticuerpos anti-PS/PT en

las membranas de las plaquetas activadas. En pacientes con PANC las células endoteliales dañadas se traducen en vasculitis necrotizante. <sup>49</sup>

Se considera que la presencia de los anticuerpos anti-PS/PT sería un nuevo factor de diagnóstico en PANC. <sup>49,59</sup> Los IgM anti-PS/PT han sido reportados por Tabata et al en una mujer de 30 años con diagnóstico clínico e histopatológico de vasculopatía livedoide. <sup>50</sup>

#### **4.2.4 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones características de PANC son nódulos subcutáneos dolorosos, bilaterales, que miden de 0,5 a 3 cm, el número puede ser variable pero existen informes que indican desde unos pocos hasta más de 100 y que presentan como complicación frecuente la ulceración la cual puede estar presente hasta en el 50% de los casos, la presencia de esta no cambia el pronóstico de benignidad de PANC. El livedo reticularis está presente en el 50-80% de los casos y puede ser la primera manifestación en aparecer después de los nódulos subcutáneos. Las piernas están afectadas en el 97%, brazos 50%, cabeza y cuello 33%, glúteos 20% y tronco 8%. <sup>42</sup>

El livedo consiste en máculas violáceas en forma de anillos que forman un patrón reticular, localizado preferentemente en las extremidades pero puede ser generalizado. Este signo físico es un marcador de enfermedad vascular y el aspecto clínico del mismo es secundario a una alteración orgánica o funcional del sistema microvascular cutáneo (arterias y/o arteriolas). Se han descrito dos tipos: <sup>44,45</sup>

1. Livedo reticularis que se caracteriza por una coloración violácea, rojo, azul o moteado reticular de la piel alrededor de una zona central pálida

dando la forma de círculos regulares e ininterrumpidos (livedo reticularis regular). Es persistente y no reversible con el recalentamiento. Se considera secundario a una alteración funcional.

2. Livedo racemosa se caracteriza por un patrón reticular violáceo similar al livedo reticularis del cual difiere de acuerdo a la forma de los círculos, estos se observan irregulares o rotos. Se considera que la livedo racemosa es siempre secundaria a un proceso orgánico y no funcional y se ha asociado significativamente con ulceraciones cutáneas y artralgias.

A pesar de las diferencias clínicas el término “livedo reticularis” todavía se utiliza para describir todos los tipos de livedo mientras que el término livedo racemosa es poco usado. Las causas que pueden ocasionarlo son múltiples. El origen es la disminución o el cese del flujo sanguíneo en determinados puntos del trayecto vascular ya sea por espasmo arteriolar, inflamación vascular (vasculitis) o por obstrucción intravascular (trombosis, fenómenos embólicos o por alteraciones de la pared) <sup>44, 45,49</sup>

Otras lesiones que pueden estar presentes son: petequias, púrpura, necrosis cutánea, urticaria, ampollas, edema cutáneo acral <sup>41,51</sup> y atrofia blanca. Este último término es utilizado para individualizar cicatrices estelares blancas, nacaradas de los miembros inferiores así como para diagnosticar vasculopatía livedoide. Mimouni et al reportan un estudio retrospectivo de 29 pacientes que presentaron atrofia blanca, realizándose biopsias consecutivas y encontrándose en 6 pacientes vasculitis de vasos medianos consistentes con PANC tres de los cuales fueron previamente diagnosticados de vasculopatía livedoide en biopsias superficiales. <sup>33</sup>



La PANC esta limitada a la piel pero puede presentar síntomas extracutáneos como malestar general, fiebre (30%), mialgias, artralgias (50%), neuropatía periférica (parestesias, disestesias) generalmente limitadas al área de afectación cutánea. La presión arterial es normal aunque se ha descrito hipertensión transitoria inicial, pueden aparecer conjuntivitis y uveítis anterior en pacientes adultos.<sup>52,53</sup> En los niños los síntomas constitucionales son comunes y puede ser precedido de un cuadro tipo catarral. En un estudio realizado en India por Balameena et al en 16 pacientes adultos y niños la artritis fue el síntoma inicial.<sup>54</sup> Las recaídas son comunes en la PANC tras largos periodos de remisión y usualmente están relacionadas con nuevas infecciones faríngeas por estreptococo beta hemolítico del grupo A.<sup>53, 65</sup>

Una forma inusual de presentación de PANC es la gangrena digital. Won Choi et al reportaron el caso de una mujer de 34 años con PANC y oclusión arterial del cuarto dedo de mano izquierda lo que produjo gangrena de la falange distal por lo que se realizó amputación digital.<sup>55</sup> Gupta et al describen un caso similar de gangrena del segundo dedo de pie derecho en una mujer de 26 años en quien con el tratamiento instaurado se revirtió el proceso isquémico digital.<sup>56</sup> Otra forma atípica de presentación es la forma generalizada Quintana et al reportaron el caso de una mujer de 36 años con nódulos eritematosos dolorosos diseminados en miembros inferiores, superiores, glúteos, tronco, glándula mamaria derecha y piel cabelluda.<sup>51</sup>

#### **4.2.5 Clasificación**

Chen en 1989 y Daoud y col en 1997 describen tres tipos de lesiones cutáneas en la PANC:

- La clase I: una forma leve caracterizada por lesiones nodulares, livedo reticular y entre las manifestaciones extracutáneas polineuropatía leve.
- La clase II: se caracteriza por tener además de las lesiones nodulares las cuales pueden ulcerarse y son bastante dolorosas polineuropatía, fiebre, malestar general y artralgias.
- La clase III: no tiene las características de una PANC sino que las lesiones cutáneas se caracterizan por una livedo racemosa y necrotizante con gangrena. Tiene además compromiso músculo esquelético progresivo, mononeuritis múltiple, pie caído y algunos datos de laboratorio de carácter autoinmune. Esta última clase presenta características de PAN sistémica.<sup>51</sup>

#### **4.2.6 Histopatología**

Las características histopatológicas de PANC incluyen vasculitis necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre en la dermis inferior, unión dermo-subcutáneo o tejido subcutáneo y/o oclusión de las arterias, degeneración fibrinoide de las paredes con infiltrado linfocítico y neutrofílico además leucocitoclasia. Los hallazgos patológicos se requieren para un diagnóstico definitivo de arteritis que puede mostrar vasculitis en diferentes etapas. La comprensión de los cambios en la progresión de la inflamación es importante tanto para el diagnóstico y el tratamiento de la arteritis.<sup>57</sup>

Ishibashi y Chen realizaron una investigación en 18 muestras de biopsias cutáneas de 14 casos con diagnóstico clínico e histopatológico de PANC. Los resultados indicaron que la evolución de la arteritis se puede clasificar en cuatro etapas: aguda, subaguda, reparativa y de curación. De las 18 muestras el 17% se encontraban en la fase aguda, 61% en la fase subaguda, el 28% en fase de

reparación y 22% en la fase de curación. La coexistencia de diferentes etapas en la misma muestra de biopsia se encontró en el 50% de los casos.<sup>58</sup>

**Primera etapa (fase aguda):** La íntima mostró pérdida parcial o daño del revestimiento de células endoteliales, trombos de fibrina y eritrocitos en el lumen vascular. Infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos en el lumen, la pared y área perivascular, con leucocitoclasia sin alteración evidente de la lámina elástica.

**Segunda etapa (fase subaguda):** Trombos de fibrina en la luz vascular y necrosis fibrinoide de la intima en algunos casos necrosis fibrinoide concéntrica en la capa interna. El infiltrado es mixto compuesto por neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

**Tercera etapa (fase reparativa o curación):** Oclusión de la luz vascular por los remanentes de los trombos de fibrina, proliferación de fibroblastos en la íntima, neovascularización perivascular. El infiltrado inflamatorio esta compuesto de histiocitos, linfocitos y pocos neutrófilos.

**Fase final (fase sanada):** Engrosamiento de la intima con oclusión de la luz vascular. Infiltrado inflamatorio mínimo o ausente.

#### **4.2.7 Criterios diagnósticos**

No existe un criterio específico de poliarteritis nodosa cutánea. Nakamura et al idearon criterios diagnósticos que incluyen:

<b>Criterios diagnósticos de PANC</b>	
Hallazgos clínicos compatibles	Nódulos subcutáneos, livedo, púrpura, úlceras
Hallazgos histopatológicos	Vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre.
En pacientes sin afectación sistémica debe descartarse la presencia de:	Fiebre >38°C durante más de 15 días, pérdida de >6 kg en 6 meses, hipertensión arterial, afectación renal, ictus isquémico o hemorrágico, infarto agudo de miocardio o pericarditis, pleuritis, isquemia o hemorragia intestinal, neuropatía en territorios alejados de la zona de afectación cutánea, artralgias o mialgias generalizadas, alteraciones sugestivas en arteriografía (microaneurismas múltiples, estenosis y obliteración).

Tabla 4-2-7: Criterios diagnósticos de PANC

Para el diagnóstico se deben cumplir ambos criterios (clínico e histológico) y ninguno de los signos /síntomas de afectación sistémica. <sup>66</sup>

#### **4.2.8 Diagnóstico**

No existen pruebas serológicas específicas para PANC. El diagnóstico requiere de la correlación clínico-patológica. Cuando se sospecha es esencial obtener una muestra de biopsia adecuada para el estudio histopatológico. Si está presente la ulceración la muestra deberá tomarse mediante biopsia incisional del borde de la úlcera en vez de una biopsia por punch, esta debe contener una cantidad adecuada de tejido central a la úlcera, tejido normal y

tejido subcutáneo para optimizar el diagnóstico.<sup>41</sup> Si es un nódulo la biopsia en lo posible debería obtener el nódulo entero o lo profundo de la parte central de este hasta el panículo donde se encuentra la arteria comprometida.<sup>42</sup>

El diagnóstico de PANC puede hacerse luego de la exclusión de PAN sistémica. Por lo tanto, debe descartarse las manifestaciones sistémicas de PAN. Realizar la medición de la presión arterial, hemograma completo, eritrosedimentación, test de función hepática y renal, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoideo y niveles de complemento se indican para excluir otras causas de vasculitis y distinguir PANC de PAN sistémica. Además debe solicitarse antígeno de hepatitis B, hepatitis C y test de tuberculina.<sup>41,57</sup>

La evaluación de la sintomatología en PANC incluye electromiografía, enzimas musculares en pacientes con mialgias y debilidad muscular, estudios de conducción nerviosa para los que presentan parestesias, estudio de heces con consideración de angiografía mesentérica. Colonoscopia para los pacientes con dolor abdominal y angiograma renal para los pacientes con disfunción renal y/o hipertensión. En niños la PANC puede ser precedida por infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A por lo que se debe realizar cultivo nasofaríngeo y medir niveles de antiestreptolisinas (ASLO). Los hallazgos de laboratorio de la PANC son inespecíficos puede hallarse una anemia leve, leucocitosis y eritrosedimentación elevada.<sup>41, 54,60</sup>

Kawakami propone el algoritmo Kawakami para el diagnóstico de las vasculitis cutáneas primarias incluida la PANC. Este consiste en cuatro pasos:

- El primer paso es medir en suero anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), si los ANCA-P (mieloperoxidas) son positivos se debe sospechar en el síndrome de Churg-Strauss o poliangeítis

microscópica. Si el paciente es positivo para ANCA-C (proteinasas - 3) la granulomatosis de Wegener es más probable.

- El segundo paso es medir crioglobulinas, si es positivo se debe sospechar vasculitis crioglobulinémica.
- En tercer lugar, si la inmunofluorescencia directa de la muestra de biopsia de piel revela depósito de inmunoglobulina A (IgA) dentro de los vasos afectados, el diagnóstico de púrpura de Henoch Schonlein es indicado.
- Por último la presencia de anticuerpos contra el complejo fosfatidilserina-protrombina (anti-PS/PT) y/o anticoagulante lúpico (AL) e histopatológicos de vasculitis necrotizante en dermis profunda o subcutáneo son hallazgos diagnósticos de PANC.<sup>59</sup>

La presencia de ANCA en la PAN clásica o sistémica es rara (menos del 10%) más rara aún es en la PANC. El seguimiento debería realizarse 2 veces al año o anualmente en periodos asintomáticos con incremento de la frecuencia durante las exacerbaciones.<sup>48</sup>

#### **4.2.9 Diagnóstico diferencial**

El principal diagnóstico diferencial de PANC es la PAN sistémica, ésta se caracteriza por hallazgos cutáneos idénticos y por la presencia de compromiso orgánico incluyendo hígado, riñones, corazón y gastrointestinal asociada a mal pronóstico. Los hallazgos histológicos pueden ser similares a la PANC.<sup>61</sup> Otras patologías que cursan con nódulos subcutáneos dolorosos o ulceraciones dolorosas en extremidades inferiores deben incluirse en el diagnóstico diferencial como son:

## Vasculopatía livedoide

Esta patología puede presentar manifestaciones similares a la PANC con ulceraciones dolorosas, livedo reticularis y atrofia blanca en extremidades inferiores. Los hallazgos histopatológicos se caracterizan por oclusión de los vasos de dermis papilar y reticular por fibrina intravascular, hialinización segmentaria y proliferación endotelial indicativos de un proceso trombótico.<sup>32</sup> La ausencia de necrosis fibrinoide, leucocitoclasia, infiltrado inflamatorio y el hecho de afectar vasos dérmicos y no subcutáneos la diferencia de PANC.<sup>3</sup>

En un estudio de 29 pacientes con lesiones de atrofia blanca y un seguimiento medio de 18 años se demostró que en un 21% de los casos la biopsia mostraba una arteritis de vasos de mediano calibre compatible con el diagnóstico de PANC. Los autores consideran que la oclusión de los vasos dérmicos con trombos de fibrina podría ser secundaria a la obliteración parcial de vasos de mayor calibre, afectados por un proceso vasculítico necrotizante primario: considerándose este fenómeno una angioendoteliomatosis reactiva, este es un trastorno cutáneo benigno que se caracteriza histopatológicamente por hiperplasia intravascular de las células endoteliales y extravascular de las células mioepiteliales a nivel de la dermis.<sup>33,66</sup>

Llamas-Velasco presentan el caso de una mujer de 29 años que presentaba características clínicas e histológicas de ambas entidades con ulceraciones dolorosas y lesiones tipo atrofia blanca no presento en ningún momento nódulos subcutáneos. En una biopsia cutánea del maléolo externo derecho se observó vasculitis necrotizante de los vasos de mediano calibre con cambios superficiales consistentes en congestión vascular, extravasación hemática y en algunos vasos trombosis e hialinosis de la pared. ANCA-C positivos a títulos

bajos y heterocigota para el gen de la protrombina 20210. Concluyendo los autores que el diagnóstico más probable sería PANC.<sup>66</sup>

La coexistencia de características clínicas e histopatológicas de PANC y VL es un hecho infrecuentemente descrito, aunque su incidencia podría estar infraestimada. Algunos autores consideran que el fenómeno trombótico inicial de la VL podría desencadenar una vasculitis necrotizante en pacientes predispuestos.<sup>66</sup>

### Eritema nodoso

Se manifiesta con nódulos subcutáneos eritematosos de aspecto contusiforme fundamentalmente en cara anterior de las piernas. La histopatología muestra una paniculitis septal con ausencia de vasculitis.<sup>41, 61</sup>

### Vasculitis nodular

Generalmente aparece en mujeres de mediana edad o mayores en forma de nódulos subcutáneos y placas eritematosas induradas de curso crónico y recidivante en pantorrillas con tendencia a la ulceración y a dejar cicatriz residual. Histológicamente es una paniculitis lobulillar con vasculitis septal de arterias de pequeño y mediano calibre.<sup>61</sup>

### Tromboflebitis superficial

La poliarteritis nodosa cutánea y la tromboflebitis subcutánea se encuentran generalmente en las extremidades inferiores y pueden presentarse con la misma manifestación cutánea de nódulos eritematosos dolorosos. Esto también explica la dificultad clínica e histopatológica de distinguir entre estos dos trastornos. Sin embargo, es importante hacer una distinción entre la arteritis y



flebitis. Diagnosticar una tromboflebitis subcutánea como PANC puede conducir a un tratamiento excesivo con altas dosis de esteroides sistémicos.<sup>62</sup>

La presencia de una lámina elástica interna y una capa muscular compacta concéntrica son las claves histológicas cardinales para distinguir una pequeña arteria muscular de la vena muscular pequeña. Sin embargo, las venas subcutáneas musculares en las extremidades inferiores por lo general tienen gruesas capas musculares con proliferación de fibras elásticas concéntrica de la íntima que se asemeja a la lámina elástica interna de una arteria. Aunque las venas de las piernas pueden tener un patrón concéntrico de músculo liso con una luz redonda y proliferación en la íntima de las fibras elásticas imitando los rasgos característicos de las arterias, las fibras elásticas de la capa muscular se distribuyen entre el músculo liso incluido en las venas, mientras que las fibras elásticas son escasamente distribuidos en la capa media muscular de las arterias. Por lo que el diagnóstico se debe basar en la cantidad de fibras elásticas de la pared de los vasos subcutáneos para distinguir una vena de una arteria.<sup>62</sup>

### Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

En la poliangeítis microscópica el patrón cutáneo característico es el livedo reticular, púrpura palpable, síntomas constitucionales, glomerulonefritis, hemorragia alveolar. El síndrome de Churg-Strauss se presenta con antecedentes de asma, rinitis alérgica, púrpura palpable, nódulos subcutáneos, parestesias en extremidades inferiores, los ANCA-P son positivos, en la histopatología se observa vasculitis granulomatosa. La granulomatosis de Wegener se caracteriza por púrpura palpable, ulceraciones cutáneas u orales, compromiso del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis, los

ANCA-C son positivos, y la histopatología muestra una vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeños vasos .<sup>41</sup>

### Arteritis macular

Recientemente descrita como una enfermedad crónica, indolente. Se caracteriza por máculas hiperpigmentadas asintomáticas, no se ha reportado compromiso sistémico. La histopatología muestra arteritis linfocítica en distintas etapas de evolución que van desde necrosis fibrinoide a endarteritis obliterante, el infiltrado inflamatorio linfocítico persistente tal vez sea debido a los antígenos retenidos o complejos inmunes en la pared del vaso. Este trastorno puede representar una evolución indolente o una forma latente de PANC.<sup>63</sup>

### Fiebre Reumática (FR)

En niños con PANC es frecuente la presencia de artritis que puede ser localizada en grandes articulaciones de miembros inferiores o en pequeñas articulaciones. Durante la fase aguda de la enfermedad puede cursar con fiebre alta, nódulos dolorosos, mialgias y elevación de ASLO lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de FR.<sup>64</sup>

#### 4.2.10 Tratamiento

Por ser la PANC una patología crónica, recidivante los casos leves que cursen con nódulos y livedo puede utilizarse antiinflamatorios no esteroideos por las propiedades antiinflamatorias y analgésicas, ácido acetil salicílico, indometacina o colchicina.<sup>52</sup> Los corticoides tópicos como la mometasona al 0.1%, han sido efectivos en casos leves con eritema logrando remisión completa en 4 semanas.<sup>41</sup> En los pacientes que cursen con cuadros más

intensos como dolor severo, ulceraciones, necrosis o síntomas extracutáneos se utiliza los corticoides en la mayoría de los casos (85.7%). A dosis de 1 mg/kg/día, las exacerbaciones pueden ocurrir cuando se descienden las dosis y los efectos adversos limitan su uso a largo plazo. <sup>41,64</sup>

Otros medicamentos utilizados para mantener el control de la enfermedad, reducir las dosis de esteroides y en casos recalcitrantes son las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs). Entre estos la azatioprina (50 mg VO/día), metotrexate a bajas dosis (5-25 mg semanales/6 a 12 meses), ciclofosfamida (1 mg/kg/VO/día), micofenolato de mofetilo, hidroxicloroquina, ciclosporina (5 mg/Kg/VO/día) <sup>41,52</sup> y biológicos como el infliximab (10 mg/Kg semanal).<sup>64</sup> No existe evidencia suficiente para recomendar cualquier combinación específica de estas drogas y deberían reservarse para pacientes con PANC resistentes a altas dosis de esteroides. La literatura menciona además el uso de sulfapiridina, ácido nicotínico, dapsona, pentoxifilina e inmunoglobulina intravenosa. <sup>41, 52, 57, 64</sup>

La penicilina benzatínica (600.000 o 1200.000 U.I. de acuerdo con el peso corporal cada 21 o 28 días) está indicada en pacientes con antecedentes de infección estreptocócica. La profilaxis puede ser necesaria en pacientes cuyas recaídas corresponden a infecciones recurrentes. Por lo tanto, se recomienda la determinación de títulos de antiestreptolisina O (ASLO) en todos los pacientes con PANC especialmente en niños. Las recaídas algunas veces ocurren a pesar de la profilaxis con penicilina. <sup>41, 65</sup> La amigdalotomía debe ser considerada con cuidado porque un caso avanzado de PANC ha sido reportada después de dicho procedimiento. <sup>57</sup>

Kawakami et al sugieren el uso de anticoagulación y/o terapias anticoagulantes. La warfarina esta indicada hasta lograr una razón normalizada internacional (INR) de 3.0 en pacientes en etapa activa de PANC y este debe

mantenerse de 2.0 a 3.0 durante la fase estable. La warfarina crea una deficiencia de vitamina K y actúa inhibiendo los factores dependientes de esta vitamina (factor II protrombina, VII, IX, X, proteína S y C). Los informes de tratamientos con warfarina indican que ha dado lugar a la atenuación efectiva de anti-PS / PT anticuerpos relacionados con la protrombina (PT) y conduce a mejoría de los síntomas en estos pacientes. El clopidogrel es el tratamiento de elección para la prevención a largo plazo de eventos aterotrombótico. Además, el clopidogrel mejora la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial y disminuye los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación, debilita la trombosis y vasculitis, procesos que se desencadenan en el desarrollo de PANC. Su uso a largo plazo es limitado por los efectos adversos graves. Ni la warfarina ni el tratamiento con clopidogrel solos pueden tratar de manera efectiva la PANC deben asociarse a esteroides que representan el pilar del tratamiento de PANC.<sup>59</sup>

En una reciente publicación Kawakami y Soma reportan el uso de un nuevo inmunosupresor el mizoribine que actúa similar al micofenolato de mofetilo esto es induciendo la inhibición selectiva de la inosina monofosfato deshidrogenasa. El mizoribine se usó en dos pacientes con PANC recalcitrantes al tratamiento con esteroides, al uso de este se agrego mizoribine a dosis inicial de 150 mg/día aumentando la dosis oral a 300 mg/día, después del aumento de dosis las ulceraciones cutáneas mejoraron rápidamente y sin efectos secundarios significativos. Se ha informado que las proteínas 14-3-3 son proteínas mizoribine vinculante, interactúan con el receptor de glucocorticoides y puede mejorar la actividad transcripcional del receptor lo que sugiere un efecto de esteroides de mizoribine. Estos autores piensan que la mizoribine seria eficaz para el tratamiento en pacientes refractarios a la terapia con esteroides, mientras que permiten una reducción sustancial de la dosis de éstos con reducción de los efectos secundarios.<sup>67</sup>

#### **4.2.11 Pronóstico**

El pronóstico de PANC es favorable. Sin mortalidad conocida por la enfermedad en sí misma. El curso es crónico con recaídas y remisiones que pueden ocurrir espontáneamente o posterior al tratamiento, este puede acelerar la recuperación y resultar en una mejoría rápida de los síntomas constitucionales, mialgias, artralgias, parestesias, nódulos y úlceras. <sup>41</sup>

## **5. HIPÓTESIS**

Existe similitud entre la sintomatología de los pacientes con vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea. En la vasculopatía livedoide se encontraría una mayor asociación con estados protrombóticos como el déficit de proteína C y S y en la poliarteritis nodosa cutánea procesos infecciosos como el virus de hepatitis B, con manifestaciones frecuentes de ulceraciones en extremidades inferiores.

## 6. METODOLOGIA

### 6.1 Justificación de la elección del método

Debido a la dificultad de estudiar un número más grande de casos, por ser la vasculopatía livedoide y poliarteritis nodosa cutánea entidades dermatológicas raras, se realizó un estudio retrospectivo en un período de cinco años. Con el análisis de la información recolectada los datos estadísticos fueron reportados de forma descriptiva en cada patología y de similitud para comprobar la hipótesis.

### 6.2 Diseño del estudio

#### 6.2.1 Muestra/Selección de los participantes

**Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo con variables cuantitativas y cualitativas de alcance exploratorio. Tipo observacional, descriptivo.

**Área de estudio:** Departamento de dermatopatología y consulta externa del servicio de dermatología del Hospital Luis Vernaza.

**Universo:** Lo constituyeron los 5500 pacientes que se realizaron biopsias cutáneas en el departamento de dermatología en el periodo de estudio, de un total de 7200 pacientes atendidos en consulta externa en el mismo período.

**Muestra:** Se incluyeron en el estudio de forma no aleatoria 19 pacientes que correspondieron a la totalidad de la población de estudio

#### Criterios de inclusión:

- a. Clínicos: úlceras dolorosa, superficiales, nódulos subcutáneos, erosiones y costras en las extremidades inferiores o cicatrices con características de atrofia blanca.

- b. Histopatológicos: proliferación endotelial, hialinización segmentaria de la subíntima y formación de trombos en los vasos de la dermis superior.<sup>1, 8</sup> y vasculitis de arterias de mediano calibre en dermis reticular y tejido subcutáneo.<sup>1,41</sup>

**Criterios de exclusión:**

- a. No poseer muestra de biopsia cutánea
- b. Diagnóstico de úlcera cutánea debido a otras enfermedades como vasculitis primarias, pioderma gangrenoso, infecciones, insuficiencia venosa.<sup>1,2,3</sup>
- c. Poliarteritis nodosa sistémica.<sup>41</sup>

### **6.2.2 Técnicas de recolección de datos**

Utilizando la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio se tomo la edad, el sexo, tipo de lesión (úlceras en extremidades inferiores, atrofia blanca, nódulos subcutáneos, livedo reticularis), localización, manifestaciones extracutáneas, comorbilidades.

Para detectar la frecuencia de los estados hipercoagulables se revisó las pruebas de laboratorio realizadas en donde constan datos de los valores séricos de homocisteína, proteína C y S, pruebas para detectar el virus de hepatitis B, antiestreptolisina (ASLO), autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, anticitoplasma de neutrófilo.<sup>41,42,48</sup> y para descartar insuficiencia venosa se revisó la ecografía doppler venosa.<sup>1,5</sup>



### 6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos

Se procedió a revisar en el sistema informático del departamento de dermatopatología del Hospital Luis Vernaza todos los reportes de biopsia cutáneas con diagnósticos de vasculopatía livedoide, atrofia blanca, poliarteritis nodosa, panarteritis nodosa en el período de estudio. Identificados los casos se solicitó el protocolo de biopsias, el registro informático de las historias clínicas de estos pacientes y se revisaron los expedientes clínicos para establecer los criterios de inclusión o de exclusión. Una vez escogida la población de estudio se procedió a seleccionar la muestra. Los datos obtenidos sirvieron para llenar el formulario de recolección de información creado para el estudio.

### 6.3 Operacionalización de las variables

Las variables estudiadas fueron:

Variable	Definición	Dimensión	Indicador
Sexo	Género humano	Pacientes que acudieron a consulta externa de dermatología.	Femenino Masculino
Edad	Tiempo de existencia de un individuo	Años de vida.	15 – 85 <sup>o</sup>
Tipo de lesión: a) Úlceras en extremidades inferiores  b) Atrofia blanca	a) Solución de continuidad en la piel, lesiones características de VL. <sup>1</sup>  b) Lesiones residuales, cicatrices de forma irregular, coloración blanco		

<p>c) Nódulos subcutáneos</p> <p>d) Livedo reticularis</p>	<p>nacarada.<sup>5,7</sup></p> <p>c) Lesión cutánea más palpable que visible, lesión característica de PANC.<sup>41</sup></p> <p>Coloración violácea en forma de red, generalmente en extremidades inferiores presente en patologías como VL y PANC.<sup>44,45</sup></p>	<p>Revisión de la Historia clínica en la base de datos</p>	<p>Si, No</p>
<p>Localización</p>	<p>Región anatómica. Las lesiones de VL y PANC están ubicadas generalmente en piernas, maléolos, dorso de pies, arco plantar y raramente en otros sitios.<sup>2,29</sup></p>	<p>Revisión de la historia clínica en la base de datos.</p>	<p>Tercio inferior de piernas, maléolos, dorso de pies, arco plantar, brazos, tronco.</p>
<p>Manifestaciones extracutáneas</p>	<p>Síntomas y signos en otros órganos y sistemas, la PANC puede presentar síntomas constitucionales.<sup>41</sup></p>	<p>Revisión de la historia clínica en la base de datos.</p>	<p>Fiebre, artralgia, mialgia, neuropatía.</p>
<p>Comorbilidades</p>	<p>Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona. Insuficiencia venosa, enfermedades autoinmunes, neoplasias.<sup>2,5</sup></p>	<p>Revisión de la historia clínica en la base de datos.</p>	<p>Nombre de la enfermedad autoinmune, insuficiencia venosa o neoplasia.</p>
<p>Hiperhomocisteinemia</p>	<p>Condición protrombotica, puede ser genética o adquirida por déficit de vitaminas B6, B12, ácido fólico; por</p>	<p>Niveles sanguíneos de homocisteína.</p> <p>Solicitados a los paciente mediante un examen de</p>	<p>Valores referenciales 5-15 umol/L<sup>17,18</sup></p>

	enfermedades como insuficiencia renal crónica y medicamentos antagonistas del ácido fólico. <sup>12,15</sup>	sangre.	
Deficiencia de proteína C	La proteína C es una glicoproteína K dependiente con acción anticoagulante y fibrinolítica, su déficit esta asociado con el incremento de riesgo de eventos trombóticos. <sup>11,12</sup>	Niveles sanguíneos de proteína C.  Solicitados a los paciente mediante un examen de sangre.	Valores referenciales 70% a 130%
Deficiencia de proteína S	La proteína S es una glicoproteína K dependiente que actúa como cofactor de la proteína C activada, aumentando sus efectos anticoagulantes. <sup>9,11</sup>	Niveles sanguíneos de proteína C.  Solicitados a los paciente mediante un examen de sangre.	Valores referenciales 60 – 150%
Virus de la hepatitis B	La infección por el virus de la hepatitis B puede causar enfermedad aguda o crónica del hígado, se lo ha relacionado con PANC. <sup>41,42</sup>	Examen serológico para determinar el antígeno viral.	HBsAg Valor referencial: Negativo hasta 2.00 y positivo > 2.00

Autoanticuerpos	<p>Anticuerpos dirigidos contra antígenos del propio organismo.</p> <p>a) anticuerpos antinucleares ANA</p> <p>b) Anticuerpos antifosfolípidos: con afinidad por complejos de proteínas y fosfolípidos; asociados a procesos trombóticos.<sup>19,20</sup></p> <p>c) Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se han asociado a vasculitis, en PAN &gt; del 10% pueden ser positivos.<sup>48</sup></p>	<p>Solicitados a los pacientes mediante un examen de sangre</p> <p>ANA</p> <p>Anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL)</p> <p>ANCA</p>	<p>ANA método ELISA valor referencial 0.0 – 1.0</p> <p>aCL IgM &lt; 7 MPL (negativo) AL por el método de veneno de Russell Hasta 49 segundos (negativo) y &gt;49 segundos (positivo).</p> <p>Método ELISA Negativo</p>
Insuficiencia venosa	Disfunción en el sistema venoso, iniciada con el reflujo venoso generado por la incompetencia valvular, que provoca un aumento de la presión venosa <sup>2,5,</sup>	Ecografía doppler venosa Revisión de esta técnica ecográfica mediante el reporte del departamento de radiología.	Ecografía doppler venosa Revisión de esta técnica ecográfica mediante el reporte del departamento de radiología.

Tabla 6-2: Operacionalización de variable

## 7. RESULTADOS

**TABLA 7-1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON VASCULOPATÍA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA**

<b>CARACTERISTICAS GENERALES</b>		
<b>N</b>	<b>19</b>	
Vasculopatía livedoide	11	
Poliarteritis nodosa	8	
<b>Sexo</b>	<b>17 (F)</b>	<b>2 (M)</b>
Vasculopatía livedoide	10 (F)	1 (M)
Poliarteritis nodosa	7 (F)	1 (M)
<b>Edad</b>	<b>39.2 ± 3</b>	
Vasculopatía livedoide	37.8 ± 4	
Poliarteritis nodosa	41.0 ± 6	
<b>Tiempo evolución</b>	<b>2.8 ± 1</b>	
Vasculopatía livedoide	3.1 ± 1.6	
Poliarteritis nodosa	2.4 ± 1.3	

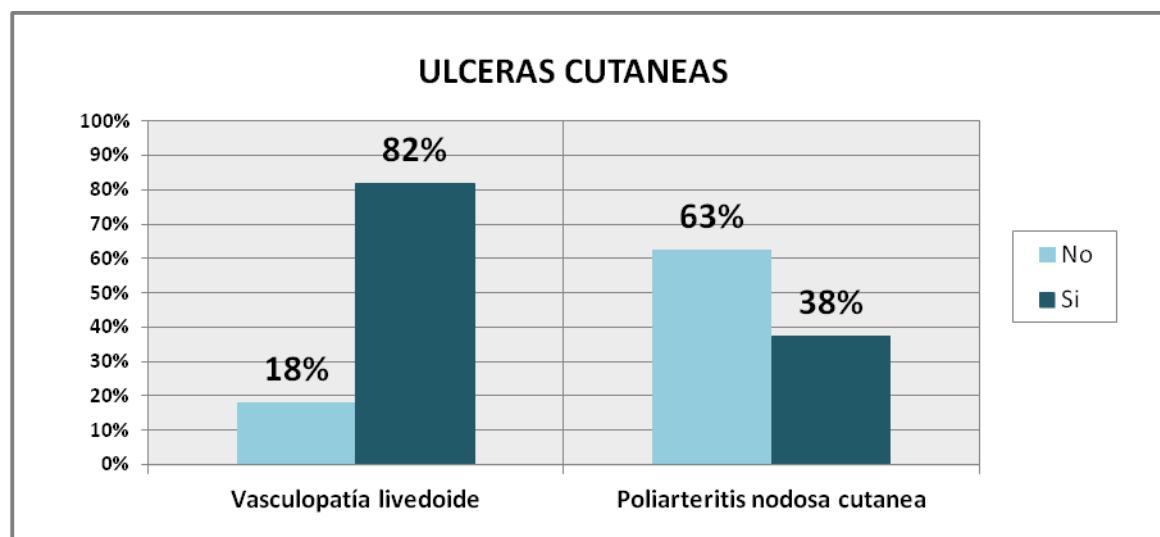
*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

El grupo de estudio estuvo conformado por 19 pacientes de los cuales 11 pacientes corresponden a vasculopatía livedoide (VL) y 8 pacientes a poliarteritis nodosa cutánea (PANC). En cuanto a la variable Sexo 17 fueron mujeres y dos varones. De los pacientes con VL 10 mujeres y 1 paciente hombre del grupo de PANC 7 mujeres y 1 paciente hombre.

La edad promedio en general fue 39.2 ± 3 años. Del grupo de VL el rango de edad fue 17 a 54 años promedio 37.8 ± 4 años y de los pacientes con PANC el rango vario de 23 a 78 años promedio 41.0 ± 6 años. Cuando los pacientes acudieron a consulta por vez primera la duración de los síntomas en VL oscilaban entre un mes y 18 años promedio es 3.1 ± 1.6 años y en los pacientes con PANC fue de 2 meses a 11 años promedio 2.4 ± 1.3 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en ambos grupo es 2.8 ± 1 años.

**TABLA y GRÁFICO 7-2: ULCERAS CUTÁNEAS EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE		POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
<b>No</b>	2	18%	5	63%
<b>Si</b>	9	82%	3	38%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

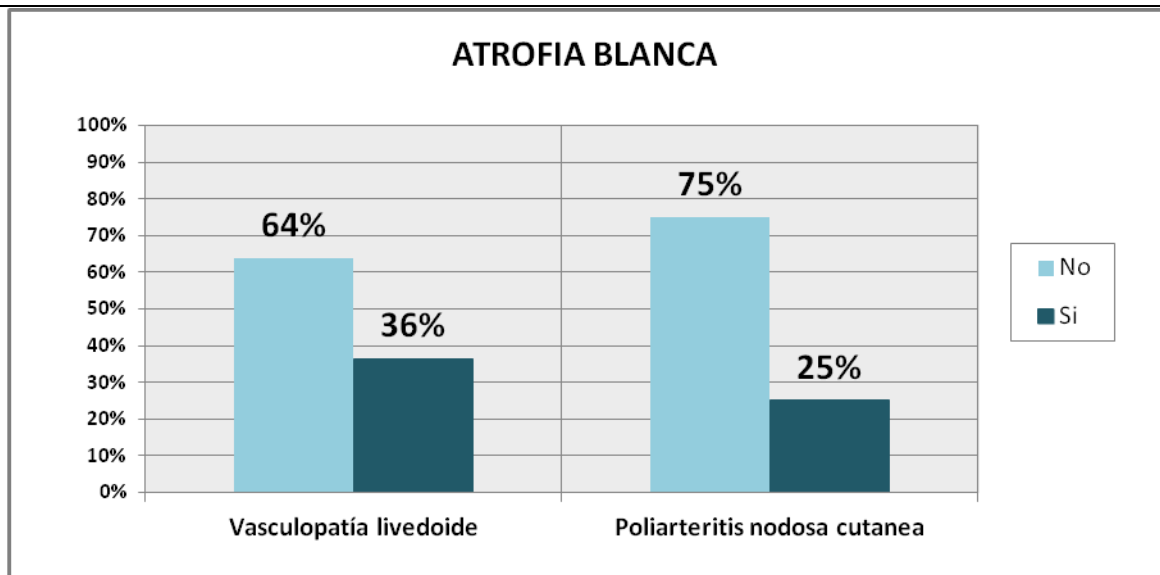


Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)

Del grupo de pacientes con VL las úlceras cutáneas se observaron en 9 pacientes (82%) y 2 pacientes (18%) no presentaron este tipo de lesiones. De los pacientes con PANC 3 (38%) presentaron úlceras cutáneas y 5 pacientes (63%) no presentaron.

**TABLA Y GRAFICO 7-3: ATROFIA BLANCA EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE		POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
<b>No</b>	7	64%	6	75%
<b>Si</b>	4	36%	2	25%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

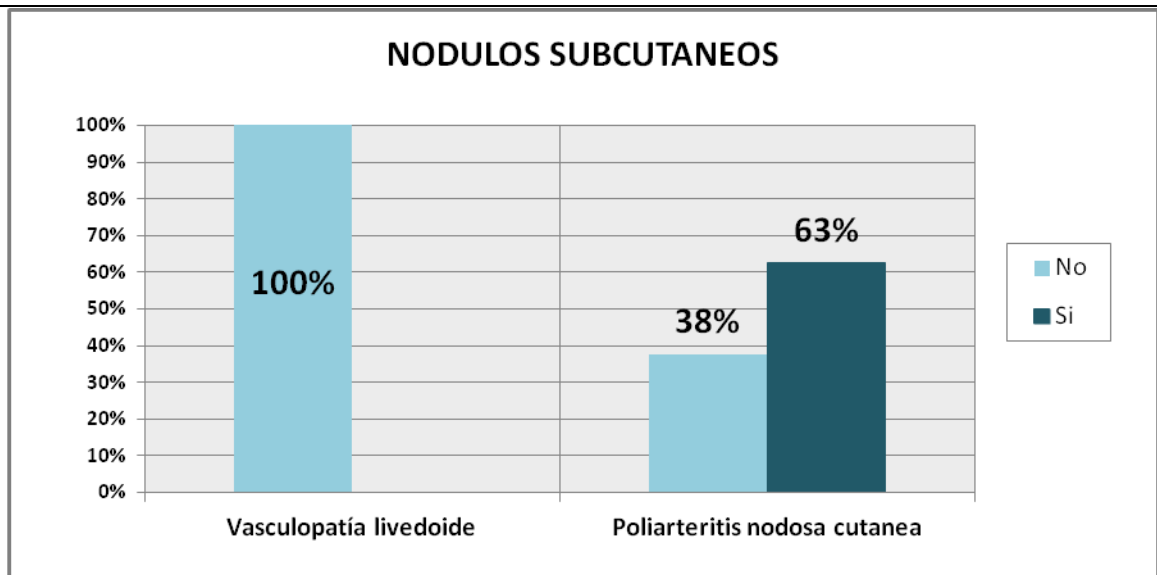


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Las cicatrices blanquecinas tipo atrofia blanca se describieron en 4 paciente (36%) con Vasculopatía livedoide y del grupo de PANC 2 pacientes (25%) presentaron este tipo de lesiones.

**TABLA Y GRAFICO 7-4: NÓDULOS SUBCUTÁNEOS EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE		POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
<b>No</b>	11	100%	3	38%
<b>Si</b>	0	%	5	63%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>



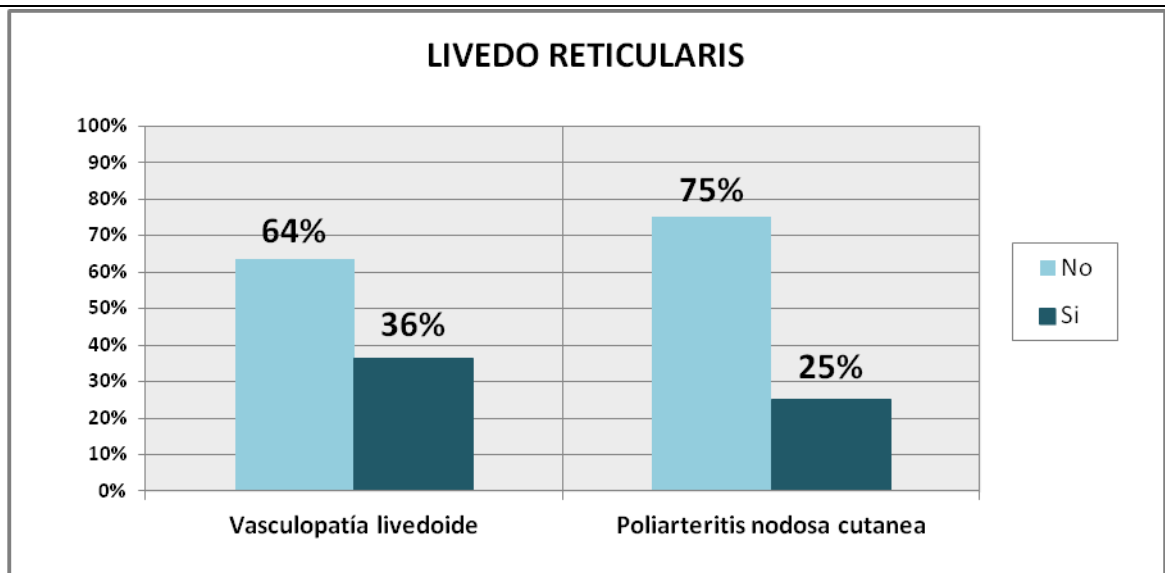
*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Los nódulos eritematosos dolorosos localizados a nivel de tejido subcutáneo se describieron en 5 pacientes (63%) con PANC no observándose en ningún paciente del grupo de VL.



**TABLA Y GRAFICO 7-5: LIVEDO RETICULARIS EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE		POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
<b>No</b>	7	64%	6	75%
<b>Si</b>	4	36%	2	25%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

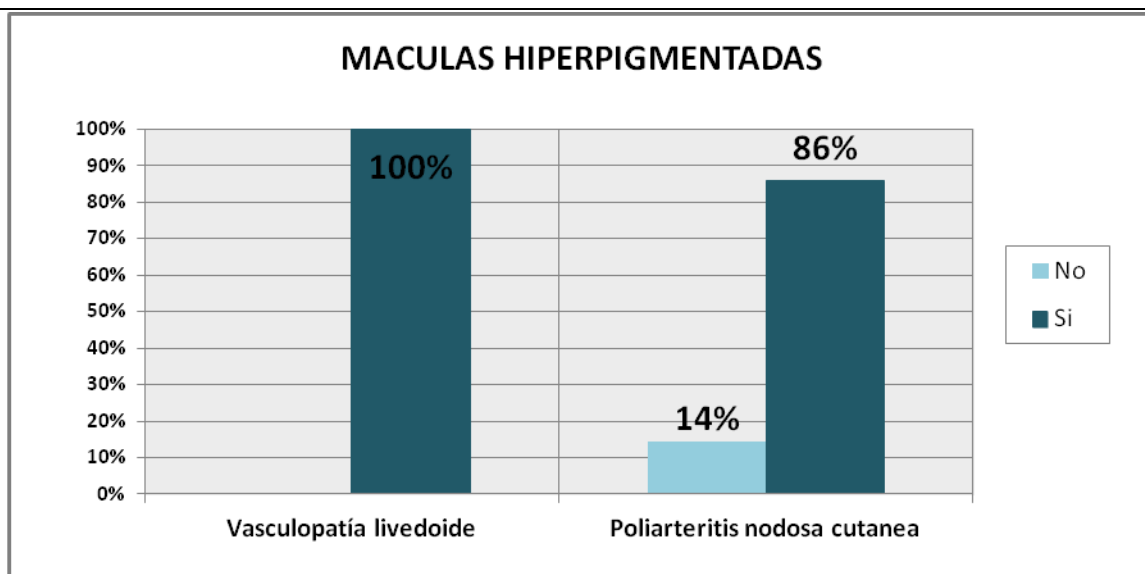


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

El patrón reticular tipo livedo reticularis en extremidades inferiores se reporto en 4 pacientes (36%) con VL y en 2 pacientes (25%) del grupo de PANC.

**TABLA Y GRAFICO 7-6: MACULAS HIPERPIGMENTADAS EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE		POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
<b>No</b>	0	%	1	14%
<b>Si</b>	11	100%	6	86%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

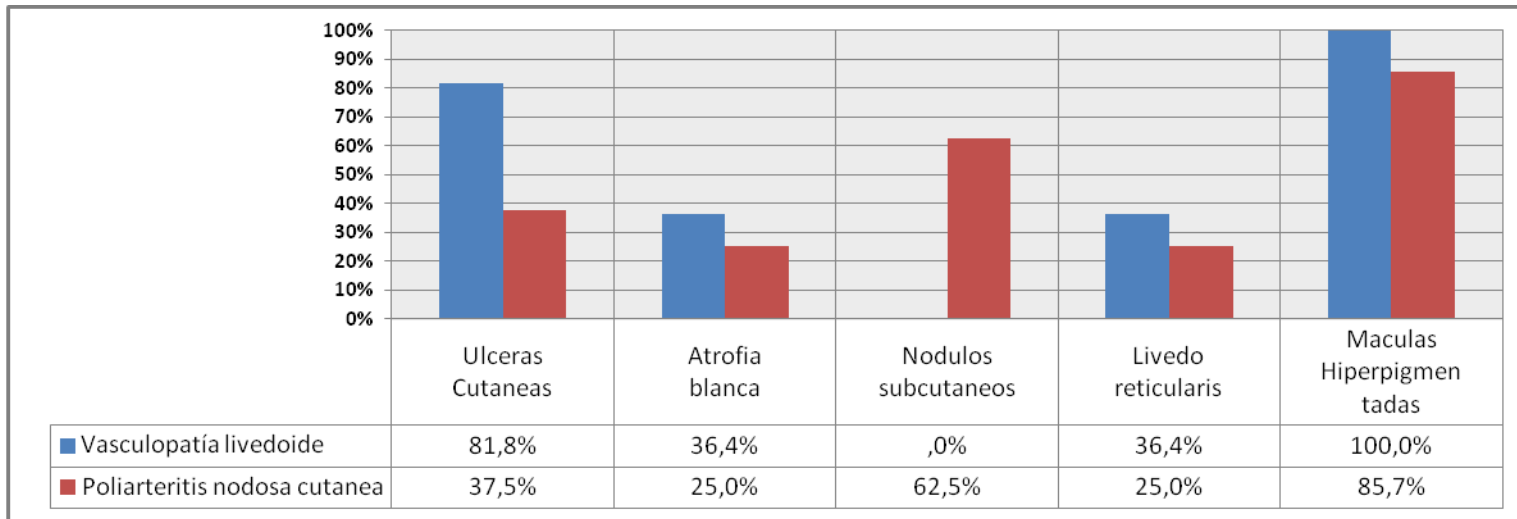


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Una observación importante que se realizó durante el desarrollo del trabajo fue la descripción de máculas hiperpigmentadas residuales las cuales estuvieron presentes en todos los pacientes con VL (100%) y en 6 pacientes (86%) con PANC.

**TABLA Y GRAFICO 7-7: RESUMEN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE	POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA
	n (%)	n (%)
Ulceras cutáneas	9 (82%)	3 (38%)
Atrofia blanca	4 (36%)	2 (25%)
Nódulos subcutáneos	0 (%)	5 (63%)
Livedo reticularis	4 (36%)	2 (25%)
Maculas hiperpigmentadas	11 (100%)	6 (86%)

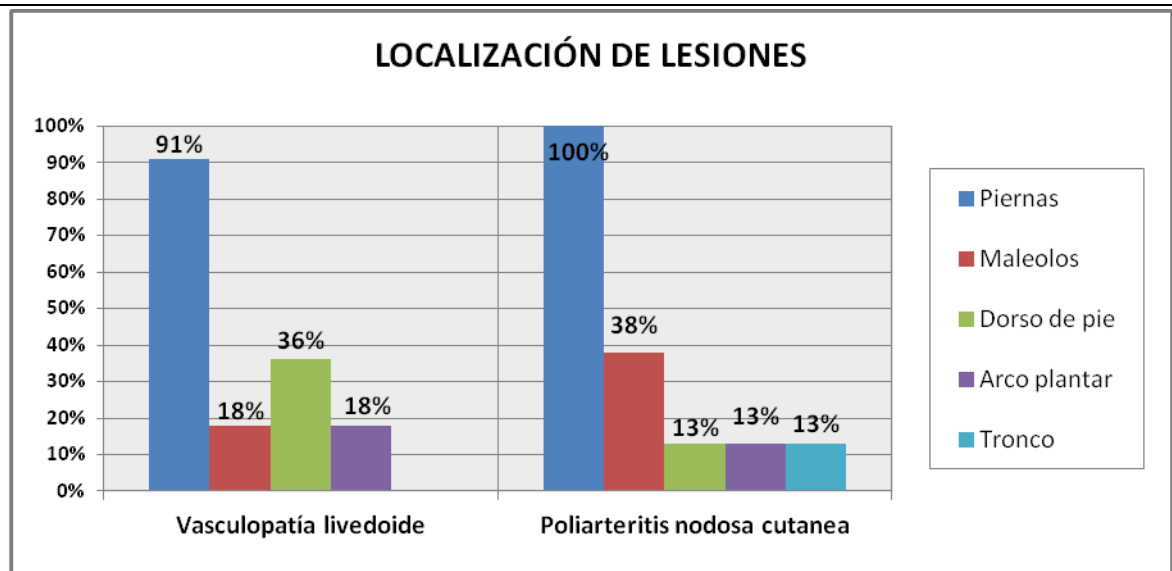


Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)

Esquema comparativo de las manifestaciones cutáneas de ambas patologías.

**TABLA Y GRAFICO 7-8: LOCALIZACION DE LESIONES EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	<b>VASCULOPATIA LIVEDOIDE</b>	<b>POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Piernas	10 (91%)	8 (100%)
Maléolos	2 (18%)	3 (38%)
Dorso de pie	4 (36%)	1 (13%)
Arco plantar	2 (18%)	1 (13%)
Tronco	0 (%)	1 (13%)

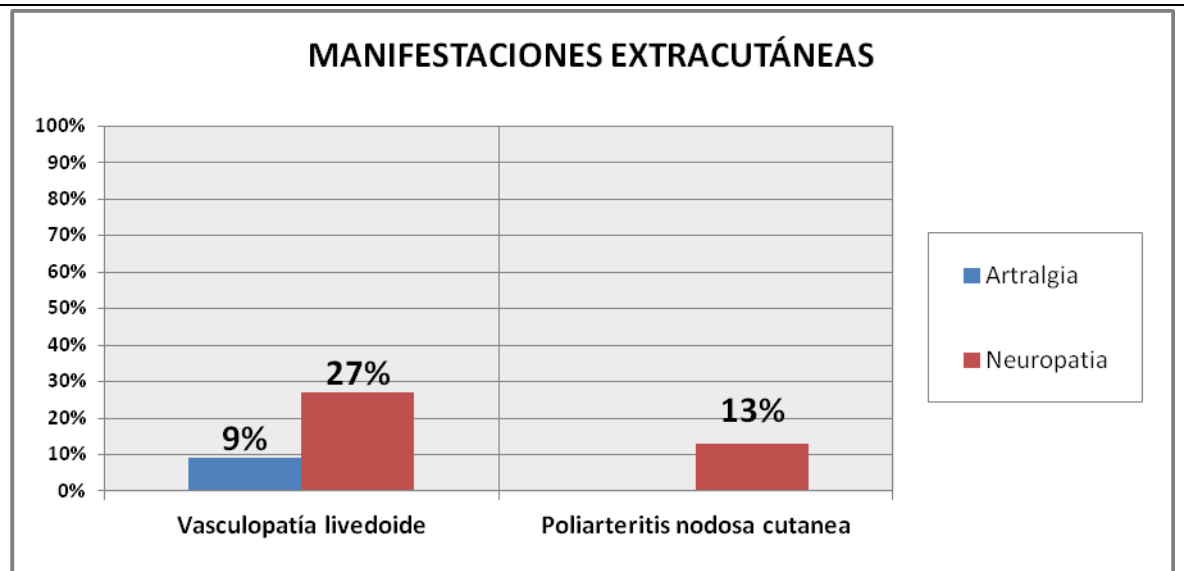


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Ambas patologías fueron predominantemente bilaterales pero la afectación unilateral fue observada en dos pacientes 1 paciente con VL y otro con PANC. Las piernas fueron los sitios más comúnmente afectados. Solo un paciente con PANC (14%) presentó otra localización. El dorso de los pies fue el segundo sitio más afectado en VL 4 pacientes (36%) y de los pacientes con PANC 1 paciente (13%). A nivel de maléolos 2 pacientes (18%) con LV y 3 pacientes (38%) con PANC. Una localización inusual de lesiones en estas patologías fue a nivel del arco plantar reportándose en 2 pacientes (18%) con VL y en 1 paciente (13%) con PANC.

**TABLA Y GRAFICO 7-9: MANIFESTACIONES EXTRACUTANEAS DE VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	<b>VASCULOPATIA LIVEDOIDE</b>	<b>POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Artralgia	1 (9%)	0 (%)
Neuropatía	3 (27%)	1 (13%)

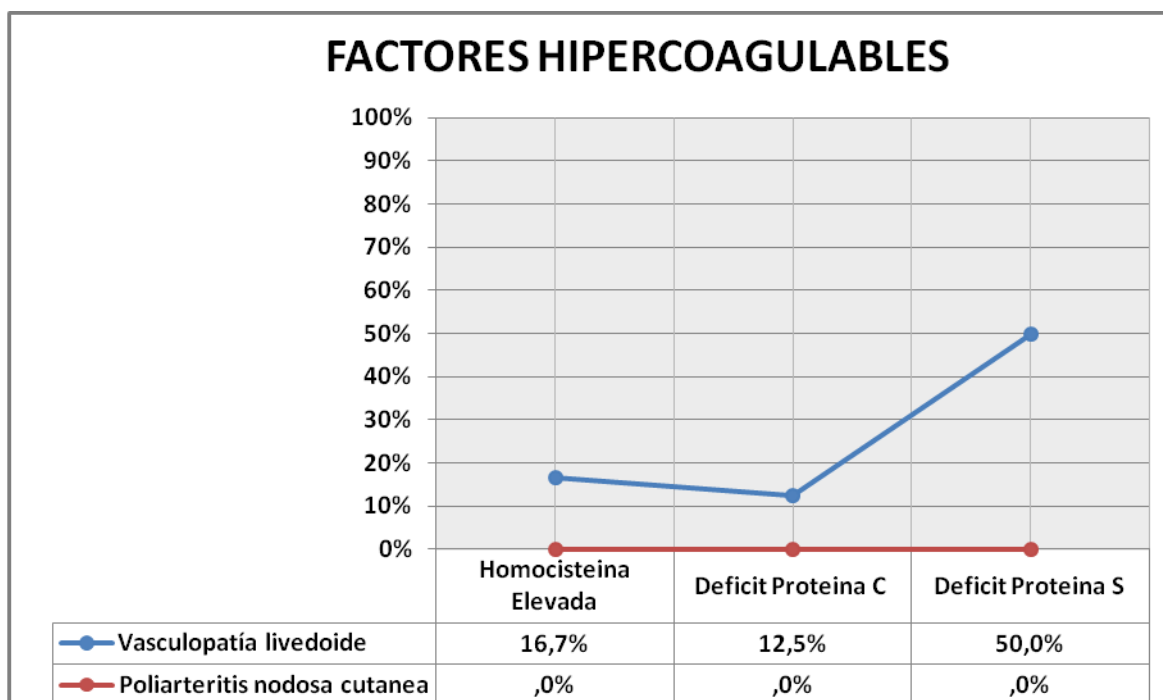


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Las manifestaciones extracutaneas reportadas en los pacientes con VL son artralgia en 1 paciente (9%) y en 3 pacientes (27%) neuropatía. Del grupo de PANC 1 paciente (13%) presento neuropatía.

**TABLA Y GRAFICO 7-10: FACTORES HIPERCOAGULABLES RELACIONADOS CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE	POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA
	n (%)	n (%)
Hiperhomocisteinemia	1 (17%)	0 (0%)
Déficit proteína C	1 (13%)	0 (0%)
Déficit proteína S	4 (50%)	0 (0%)

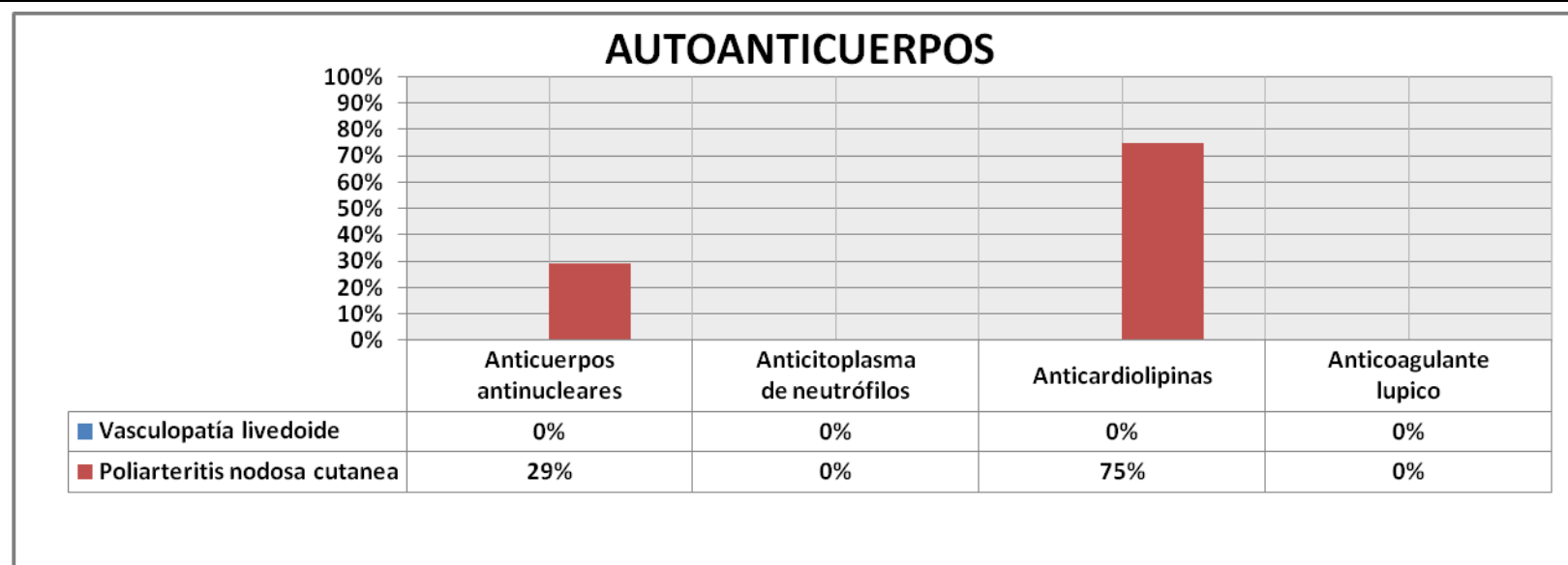


*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

Datos de laboratorio: En total 12 pacientes fueron sometidos a pruebas de laboratorio para detectar alteraciones de coagulación. De los pacientes con VL 6 presentaron estados hipercoagulables: 1 paciente (17%) con hiperhomocisteinemia, 1 paciente (13%) presentó deficiencia de proteína C y 4 pacientes (50%) deficiencia de proteína S, del grupo de PANC ningún paciente presentó alteración de estas pruebas.

**TABLA Y GRAFICO 7-11: AUTOANTICUERPOS RELACIONADOS CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE	POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Anticuerpos antinucleares	0 (%)	2 (29%)
Ac. anticitoplasma de neutrófilos	0 (%)	0 (%)
Anticardiolipinas	0 (%)	3 (75%)
Anticoagulante lúpico	0 (%)	0 (%)

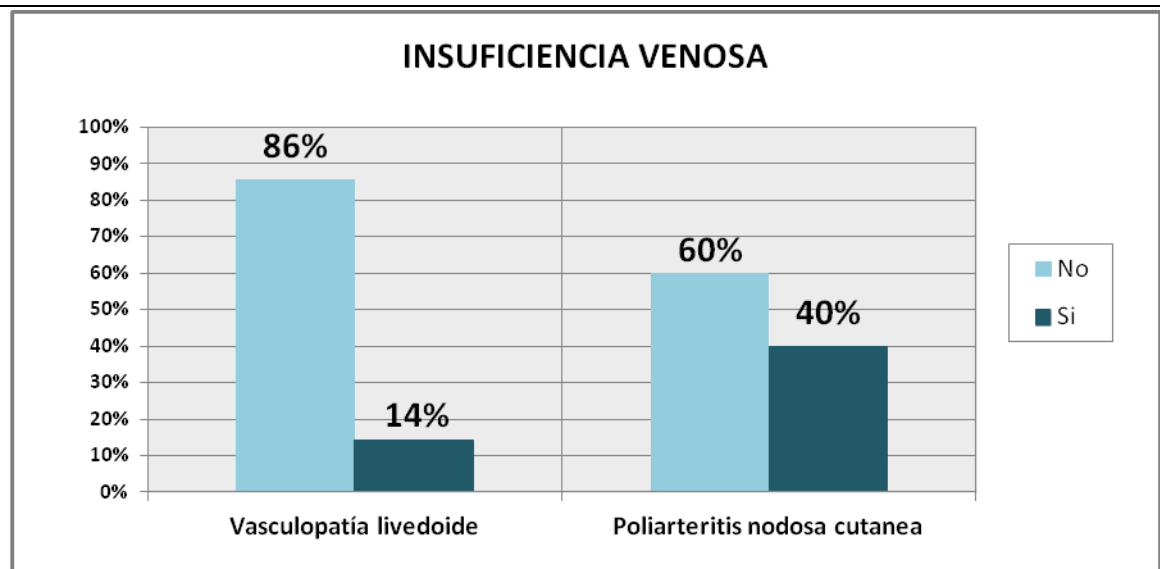


Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)

De los pacientes con PANC 2 (29%) de 7 pacientes tuvieron ANA positivos y 3 (75%) de 4 pacientes fueron positivos para anticardiolipinas, del grupo de VL ninguno tuvo autoanticuerpos positivos.

**TABLA Y GRAFICO 7-12: INSUFICIENCIA VENOSA DIAGNOSTICADA EN PACIENTES CON VASCULOPATIA LIVEDOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA**

	VASCULOPATIA LIVEDOIDE	POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA
	n (%)	n (%)
Si	1 (14%)	2 (40%)
No	6 (86%)	3 (60%)



*Fuente: Historia clínica de pacientes de Dermatología del Hosp. Luis Vernaza (2005-2010)*

La insuficiencia venosa de extremidades inferiores fue valorada por ecografía doppler. De los pacientes con VL 7 se realizaron esta prueba y se reporto insuficiencia venosa en 1 paciente (14%). De los pacientes con diagnóstico de PANC 5 se sometieron a esta prueba y de los cuales se encontró insuficiencia venosa en 2 pacientes (40%).



## 8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

El estudio estuvo conformado por 19 pacientes que cumplieron criterios clínicos e histopatológicos de vasculopatía livedoide (VL) y poliarteritis nodosa cutánea (PANC). De los cuales 11 pacientes correspondían a VL y 8 pacientes a PANC. En ambas patologías la afectación fue casi exclusiva de extremidades inferiores, predominantemente bilateral pero la afectación unilateral también fue reportada en dos pacientes. Las mujeres fueron más afectadas que los hombres en una relación 3:1 hallazgos similares a los reportados en la literatura.<sup>4, 41</sup>

Las piernas es la localización más común seguida del dorso de los pies, maléolos y una localización poco reportada en publicaciones anteriores es la afectación del arco plantar. Solo un paciente con PANC presento lesiones en otra localización. La mayoría de pacientes presentaba lesiones en varios sitios.

Las úlceras cutáneas se reportaron en 9 pacientes (82%) del grupo de VL y en los pacientes con PANC 2 pacientes (18%) las presentaron. Según artículos de revisión este tipo de lesiones puede ser la manifestación principal en VL<sup>3,4</sup> y los pacientes con PANC pueden presentarlas hasta en un 50% de los casos.<sup>41</sup>

Las cicatrices tipo atrofia blanca fueron reportadas en 4 pacientes (36%) con VL y en 2 pacientes (25%) con PANC. El término atrofia blanca es sinónimo de VL,<sup>5</sup> pero también describe cicatrices blanco nacaradas estrelladas, excavadas retractiles que pueden ser precedidas por lesiones ulcerosas y también se han descrito en ausencia de ulceraciones previas, este hallazgo no es patognomónico de VL los pacientes con PANC pueden presentarlas al igual que otras patologías.<sup>1, 2</sup>

Una característica clínica común de PANC y usualmente la primera manifestación de la enfermedad son los nódulos subcutáneos: dolorosos, eritematoso, más palpables que visibles.<sup>41</sup> Se reportaron en 5 pacientes (63%) del grupo con esta patología no observándose en ninguno de los pacientes con VL. El livedo reticularis se reporto en 4 pacientes (36%) con VL y en 2 pacientes (25%) con PANC. Descrito como reticulado violáceo, rojo o azulado es un signo físico marcador de enfermedad vascular inflamatoria u obstructiva, hay muchas causas posibles entre las que se encuentran las dos patologías del estudio.<sup>44,45</sup> Las maculas hiperpigmentadas puede ser manifestación de VL<sup>3,7</sup> una de nuestras pacientes las presento como único tipo de lesión, pocos artículos de revisión reportan este tipo de lesión en PANC.<sup>51</sup> Se describieron en todos los pacientes con VL (100%) y en 6 pacientes (86%) con PANC.

Los síntomas extracutáneos como malestar general, fiebre, mialgias, artralgias, neuropatía periférica (parestesias, disestesias) generalmente limitadas al área de afectación cutánea son descritas en varios artículos como características de PANC.<sup>41, 42, 57,60</sup> No encontrándose descripciones en revisiones de VL. Estas fueron reportadas como artralgias en 1 paciente (9%) y en 3 pacientes (27%) neuropatía del grupo de VL, de los pacientes con PANC 1 (13%) presento neuropatía.

De los 11 pacientes con VL 3 pacientes (27%) presentaron enfermedades asociadas (artritis reumatoidea, hipotiroidismo, e insuficiencia renal crónica por hipertensión arterial), de los 8 pacientes con PANC 3 pacientes (37%) presentaron asociación comorbida (artritis reumatoidea, otitis media e hipertensión arterial). Revisiones previas describen la asociación de VL con enfermedades autoinmunes como LES, artritis reumatoidea, esclerodermia dermatomiositis.<sup>4, 24</sup> También se ha asociado a PANC con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y miastenia gravis.<sup>41, 43</sup>

De los 19 pacientes del estudio en ninguno se detecto asociación a malignidad de ningún tipo. La literatura reporta asociación de VL con malignidades hematológicas, linfoproliferativas y tumores sólidos como carcinoma de pulmón.<sup>1, 25, 27</sup>

Entre las pruebas de laboratorio realizadas están los factores procoagulables o trombofilias. Estos son considerados el principal mecanismos fisiopatológico de VL como la deficiencia de proteína C y su cofactor la proteína S que son vitamina K dependientes e inhibidores naturales de la cascada de la coagulación, la deficiencia de estas proteínas son reportadas en aproximadamente el 4% a 6% de los pacientes con trombosis venosa.<sup>1, 12</sup> Un análisis de frecuencia demostró que 1 paciente (13%) presento deficiencia de proteína C y 4 pacientes (50%) deficiencia de proteína S ambas trombofilias detectadas en pacientes con VL de los pacientes con PANC ninguno presento alteración de estas pruebas.

Hiperhomocisteinemia presento 1(17%) de 6 pacientes con VL. Esta condición se considera un estado protrombótico, cuyos niveles plasmáticos están determinados por factores genéticos como la alteración de las enzimas implicadas en el metabolismo y factores adquiridos entre los principales están las deficiencias de folato o las vitaminas B12 y B6 que representan dos tercios de los casos.<sup>3, 10,15</sup>

En varios artículos de revisión se sugiere la intervención del virus de la hepatitis B en la etiopatogenia de la PANC.<sup>41,53,57</sup> Se realizo a todos los pacientes con PANC (100%) no encontrándose reactivo ninguno de ellos, del grupo de VL 6 pacientes (54%) se realizaron el test reportándose no reactivos. Otro agente infeccioso involucrado en la etiología de PANC es el estreptococo beta hemolítico del grupo A especialmente en niños por lo que ante la sospecha de PANC se sugiere la realización de cultivo de fauces o antiestreptolisina

(ASLO).<sup>53, 60,64</sup> Del grupo de PANC 1 (14%) de 7 pacientes presento títulos elevados de ASLO, los demás pacientes al igual que los de VL fueron negativos en esta prueba:

De los 11 pacientes con VL ninguno reporto positividad para los autoanticuerpos solicitados: anticuerpos antinucleares (ANA), anticardiolipinas (ACL), anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Artículos de revisión colocan a los anticuerpos antifosfolipidos (ACL y AL) como factores procoagulantes en VL. Las personas con anticuerpos antifosfolipidos corren mayor riesgo de trombosis, estos anticuerpos tendrían un efecto inhibitorio en la actividad de la proteína C y proteína S.<sup>1, 20, 21</sup> De los pacientes con PANC 2 (29%) de 7 pacientes presentaron ANA positivos y 3 (75%) de 4 pacientes reportaron aCL positivos, ninguno tuvo AL y ANCA positivos. En un estudio realizado a pacientes con PANC donde se valoraron anticuerpos antifosfolipidos: ACL y AL se encontró alteración de los mismos, no así en el grupo control sano.<sup>49</sup>

Un paciente (14%) de 7 pacientes con VL tuvo insuficiencia venosa, de los pacientes con PANC 2 pacientes (40%) de 5 pacientes presentaron esta patología valorada mediante ecografía doppler, sin embargo la sensibilidad de esta prueba es baja para detectar las fases incipientes de esta condición. La insuficiencia venosa crónica (IVC) conduce al desarrollo de anomalías en la piel resultando a menudo en ulceraciones dolorosas, recurrentes de las piernas. La VL tiene características clínicas e histológicas que permiten la diferenciación de la enfermedad de las extremidades inferiores secundaria a la incompetencia venosa, sin embargo los hallazgos clínicos en ambas condiciones pueden ser similares y la diferenciación es a menudo difícil.<sup>1, 5</sup>

La VL y la PANC son trastornos de interés para el médico clínico y el dermatólogo ya que la presentación clínica y las características

histopatológicas de las lesiones evolucionan temporalmente y la biopsia tomada superficialmente y en determinado tiempo de evolución puede llevar a un error diagnóstico llevando a un tratamiento inadecuado.

## 9. CONCLUSIONES

A partir de los resultados presentados se concluye lo siguiente:

Los resultados de este estudio establecen una semejanza entre las manifestaciones clínicas de VL y PANC como son las úlceras cutáneas, livedo reticularis, atrofia blanca, máculas hiperpigmentadas y la localización de las mismas en las piernas.

De acuerdo a la tendencia de la literatura médica de los últimos años que demuestran una asociación de VL con alteraciones de laboratorio de los factores procoagulables (trombofilias) se pudo establecer dichas alteraciones en 6 de nuestros pacientes.

En la VL la disregulación local de la coagulación y fibrinólisis es la base de la patogénesis al que contribuyen diferentes trastornos como la IVC, inmovilización, trauma local y varias enfermedades sistémicas que serían un gatillante de esta desregulación.

Como una revisión retrospectiva nuestro estudio tiene varias limitaciones. Las características clínicas se determinaron mediante la revisión de las historias clínicas por lo que la descripción de las lesiones varían de acuerdo al observador y la detección de algunas trombofilias mediante pruebas realizadas en nuestro hospital como homocisteína, proteína C y S y ante la imposibilidad de realizar pruebas como la resistencia a la proteína C activada que mide la mutación del factor V Leyden, deficiencia de antitrombina III, mutación del gen 20210 de la protrombina, inhibidor de la activación del plasminogeno-1, crioglobulinas en los pacientes con VL y de los anticuerpos contra el complejo fosfatidilserina protrombina (anti-PS/PT), ANCA, ACL en PANC, es coherente

asumir que algunos de los casos en quienes no se detectaron estas alteraciones tal vez hubieran presentado alguna alteración de las pruebas, esto se produce por la imposibilidad de los pacientes de acceder a estos test por ser caros y no realizarse en el hospital.

## 10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Las recomendaciones producto de los resultados y conclusiones son:

- Recomendamos que una búsqueda sistemática de factores de riesgos protrombótico debe ser realizado en los pacientes con VL ya que pueden influir en el curso de la enfermedad así como en la estrategia de tratamiento.
- Se sugiere la realización de biopsias cutáneas repetidas y profundas en los pacientes que presenten dificultad diagnóstica y que no respondan al tratamiento de VL porque puede tratarse de PANC. En cuyo caso el tratamiento varía de acuerdo a la etiología detectada.
- A pesar que los resultados de este estudio no representan casuística que posibilite la comparación con la población general, los datos sugieren la asociación con eventos generadores de trombofilias en vasculopatía livedoide y de autoinmunidad en poliarteritis nodosa cutánea y sirva para adoptar un sistemático protocolo de investigación de trombofilias hereditarias y adquiridas en pacientes con VL en Guayaquil.
- Recomendar la difusión de los resultados del estudio.



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid Vasculopathy Further Evidence for Procoagulant Pathogenesis. *Arch Dermatol*. Nov. 2006; 142: 1413-1418.
2. Poletti ED, Muñoz NR, Moreno JL, Santacruz A. Vasculopatía livedoide: significado actual. Comunicación de dos casos. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52(4):175-81.
3. Khenifer S, Thomas L, Balme B, and Dalle S. Livedoid Vasculopathy: thrombotic or inflamatory disease? *Clinical and experimental Dermatology*. July 2009; 35:693-698.
4. Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs, a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Nov 2010; 24(11):1340-6.
5. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyak K, Neumann HA. Atrophie blanche: a review. *International Journal of Dermatology*. 1999; 38.
6. Kroshinsky D, Stone J, Bloch D, and Sepehr A. Case 5-2009: A 47-Year-Old Woman with a Rash and Numbness and Pain in the Legs. *N Engl J Med*. February 2009; 360(7):711-20.
7. Fernández-Antón Martínez MdC. Vasculopatía livedoide. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12(2):53-6.
8. Donati A, De Carvalho B, Rivitti E, Benabou J, Vasconcellos C, Criado R. Frequency analysis of thrombophilia in patients with atrophie blanche. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(1):25-33.
9. Tripodi A, Mannuccio P. Laboratory Investigation of Thrombophilia. *Clinical Chemistry*. 2001; 47(9):1597-1606.

10. Federman DG, Kirsner RS. An Update on Hypercoagulable Disorders. Arch Intern Med Abr. 2001; 161: 1051-1056.
11. González A, Cardona M, Álvarez P, Tobon L, Torres J. Paciente con deficiencia de proteína C y múltiple trombosis: reporte de caso. Redalyc (Red de revistas Científicas de América latina, el Caribe y Portugal).latreia. 2007; 20(3):309-313.
12. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. July 2008; 112 (1):19-26.
13. Antunes J, Filipel P, Andrel M, Fragal A, Miltenyi G and Marques M. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. Acta Derm Venereol. 2010; 90(1):91-2.
14. Deng A, Gocke CH, Hess J, Heyman M, Paltiel M, Gaspari A. Livedoid Vasculopathy Associated With Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promoter Homozygosity (4G/4G) Treated Successfully With Tissue Plasminogen Activator. Arch Dermatol. Nov 2006; 142:1466-1469.
15. Browning CE, Callen JP. Warfarin Therapy for Livedoid Vasculopathy Associated With Cryofibrinogenemia and Hyperhomocysteinemia. Arch Dermatol. Jan 2006, 142: 75-78.
16. Davis MD, Wysokinski WE. Ulcerations caused by Livedoid Vasculopathy Associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. J Am Acad Dermatol. March 2008; 58(3):512-515.
17. Meiss F, Marsch W, Fischer M. Livedoid vasculopathy the role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. Eur J Dermatol. 2006; 16 (2): 159-62.
18. Brustolin S, Giugliani R. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Braz J Med Biol Res. 2010; 43(1):2-7.

19. Núñez C, Cabiedes J. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin.* 2011; 7(1):72–76.
20. Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Rivera A, Ortiz-Rey JA, Llamas J, and Freire Dapena MC. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? *Lupus.* Oct 2010; 19(11):1340-3.
21. Feng SY, Jin PY, Shao CG. The significance of anticardiolipin antibody and immunologic abnormality in livedoid vasculitis. *Int J Dermatol.* 2011 Jan; 50(1):21-3.
22. Vasconcelos R, Criado P, Belda W. Livedoid vasculopathy secondary to high levels of lipoprotein (a). *Br J Dermatol.* 2011; 164(5):1111-3.
23. Goerge T, Weishaupt C, Metze D, Nowak-Gottl U, Sunderkotter M, Schneider SW. Livedoid vasculopathy in a pediatric patient with elevated lipoprotein (a) levels: prompt response to continuous low-molecular-weight heparin. *Arch Dermatol.* 2010 Aug; 146(8):927-8.
24. Piqué E, Hernández-Machin B, Pérez-Cejudo JA, Hernández-Hernández B, Palacios S, Alfonso JL, et al. Vasculopatía livedoide (atrofia blanca) generalizada en pacientes adultos con dermatomiositis. *Actas Dermosifiliogr.* 2004; 95(7):440-3.
25. Verma R, Dhamija R, Moad J, Loehrke M. Livedoid vasculopathy in a woman with multiple myeloma. *South Med J.* 2010 Aug; 103(8):848-9.
26. Cardoso R, Goncalo M, Tellechea O, Borges C, Pereira JA, Figueiredo A. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjögren's syndrome. *International Journal of Dermatology.* 2007; 46: 431-434.
27. Vílchez F, Camacho E, Alcaraz I, López N, Herrera E. Dermatomiositis y vasculopatía livedoide: primera manifestación de una neoplasia. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Mar; 102(2):155-7.

28. Ishibashi M, Miyamoto J, Nagasaka T, Chen KR. Livedoid Vasculopathy With Underlying Subcutaneous Necrotizing Venulitis in an Asymptomatic Hepatitis B Virus Carrier: Is Livedoid Vasculopathy a True Nonvasculitic Disorder? *Am J Dermatopathol.* 2009; 31:293-6.
29. Amato L, Chiarini C, Berti S, Massi D, Fabbri P. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed.* 2006 May-Jun; 5(3):151-4.
30. Hsiao PF, Wu YH. Distinct Pattern of Direct Immunofluorescence in Livedoid Vasculopathy. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32:240-3.
31. Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated. *Arch Dermatol.* 2006 Nov; 142(11):1481-2.
32. Shimizu A, Tamura A, Yamanaka M, Amano H, Nagai Y, Ishikawa O. Case of livedoid vasculopathy with extensive dermal capillary thrombi. *J Dermatol.* 2010 Jan; 37(1):94
33. Mimouni D, Rencic A, Nikolskaia OV, Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol.* 2003 Apr; 148(4):789-94.
34. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismos de acción de los fármacos antitromboticos. *Rev Esp Cardiol supl.* 2006; 6: 2-10.
35. Keller MS, Lee J, Webster GF. Livedoid Thrombotic Vasculopathy Responding to Doxycycline. *Clin Aesthet Dermatol.* 2008 Nov; 1(4):22-4.
36. Gupta A, Goldfarb M, Yoorhees J. The use of sulfasalazine in atrophie blanche. *International Journal of Dermatology.* 1990 Nov; 29(9):663-5.
37. Pitarch G, Rodríguez M, Torrijos A, Oliver V, Fortea JM. Treatment of Livedoid Vasculopathy with Short-cycle Intravenous Immunoglobulins. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(4):374-5.
38. Lagaru N, Cristodulo T, Darmanescu M, Margaritescu I, Chirita A. Diagnostic challenges in two cases of cutaneous vasculitis. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology.* 2010 Jun; 14(2):126-131.

39. Ho Lee, Choi HJ, Min S. Vasculitis livedoide que responde al tratamiento con PUVA therapy. *International Journal of Dermatology* 2001; 40:153-7.
40. Zeni P, Finger E, Scheinberg M. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid Vasculopathy. *Ann Rheum Dis.* July 2008; 67(7):1055-56.
41. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010 Jul; 49(7):750-6.
42. Cárdenas L, Parsons A, Sangüeza O, Tobón M. Poliarteritis nodosa cutánea. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010; 18: 40-42.
43. Lee WJ, Kim CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. A Case of cutaneous polyarteritis nodosa in autoimmune hepatitis. *Acta Derm.* 2009 Feb: 442-443.
44. kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. Differences in anti-phosphatidylserine–prothrombin complex antibodies and cutaneous vasculitis between regular livedo reticularis and livedo racemosa. *Rheumatology.* 2009; 48:508–512.
45. Herrero, C., Guilabert, A., Mascaró, G. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:598-607.
46. Mylona E, Vadala C, Papadakos V, Loverdos D, Samarkos M, Skoutelis A. Cutaneous polyarteritis nodosa in adult onset Still s disease. *Eur J Dermatol.* 2009; 19 (6): 621-2.
47. Ventura F, Antunes H, Brito C, Parda F, Pereira F, Pereira. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child following hepatitis B vaccination. *Eur J Dermatol.* 2009; 19(4):400-1.
48. Pelletier F, Puzenat E, Blanc D, Faivre B, Humbert P, Aubin F. Minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 396-8.

49. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(8):1507-13.
50. Tabata N, Oonami K, Ishibashi M, Yamazaki M. Livedo Vasculopathy Associated with IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin Complex Antibody. *Acta Derm Venereol.* 2010 May; 90(3):313-4.
51. Quintana G, Rodríguez G, Restrepo J, Iglesias A. Poliarteritis nodosa cutánea atípica. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2008; 15(4):320-325.
52. Khoo BP, Ng SK. Cutaneous Polyarteritis Nodosa: A case report and literature review. *Ann Acad Med Singapore.* 1998; 27:868-72.
53. Núñez A, Espejo M, Ibáñez M, Torrelo A, Gonzales I, López JC. Panarteritis nodosa cutánea infantil. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 506-509.
54. Balameena S, Rajendran CP. Clinical and Laboratory profile of cutaneous polyarteritis nodosa. *J Indian Rheumatol Assoc.* 2005; 13:138-139.
55. Choi SW, Lew S, Cho SD, Cha HJ, Eum EA, Jung HC, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrene: A case report. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: 371-3.
56. Gupta S, Duggal L, Jain N. Cutaneous polyarteritis nodosa a rare, benign vasculitis. A case report. *JIACM.* 2006; 7(2): 159-60.
57. Ishiguro N, Kawashima M. Cutaneous polyarteritis nodosa: A report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work. *Journal of Dermatology.* 2010; 37: 85–93.
58. Ishibashi M, Chen KR. A Morphological study of evolution of cutaneous polyarteritis nodosa. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:319–326.
59. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *Journal of Dermatology.* 2010; 37: 113–124

60. Stringa M, Olivera A, Castro C, Bonavía P, Stringa O, Rébora I, et al. Panarteritis nudosa cutánea en la infancia. Arch Argent Pediatr 2010; 108(3):79-81.
61. Vera E, Corral M. Nódulos subcutáneos y *livedo reticularis* en una pierna Piel. 2004; 19(5):271-2.
62. Chen KR. The misdiagnosis of superficial thrombophlebitis as cutaneous polyarteritis nodosa: features of the internal elastic lamina and the compact concentric muscular layer as diagnostic pitfalls. Am J Dermatopathol. Oct 2010; 32(7):688-93.
63. Al-Daraji W, Gregory AN, Carlson JA. "Macular arteritis": a latent form of cutaneous polyarteritis nodosa?. Am J Dermatopathol. 2008 Apr; 30(2):145-9.
64. Bansal N, Houghton KM. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Childhood: A case report and review of the literature. Arthritis. 2010; Article ID 687547.
65. Russo R, Laterza A, Katsicas M, Cervini AB, Pierini A. Poliarteritis nodosa cutánea posestreptocócica: Un simulador de la fiebre reumática. Arch argent Pediatr. 2006; 104(3):234-239.
66. Llamas-Velasco M, De Argila D, Fraga J, García-Diez A. Panarteritis nodosa cutánea con clínica de vasculopatía livedoide. Actas Dermosifiliogr. 2011 Jul; 102(6):477-9.
67. Kawakami T, Soma Y. Use of mizoribine in two patients with recalcitrant cutaneous polyarteritis nodosa. J Am Acad Dermatol. 2011 Jun; 64(6):1213-4.

## 12.ANEXOS

### Anexo 1: Formulario de recolección de información

Paciente No. _____			
Nombre: _____			
Edad: _____			
Sexo: F M			
Diagnostico: Vasculopatía lúcidoide		Poliartritis nodosa cutánea	
Tiempo de evolución de la enfermedad			
Úlceras en extremidades inferiores	SI	NO	
Atrofia blanca	SI	NO	
Nódulos subcutáneos	SI	NO	<input type="radio"/> Unilateral <input type="radio"/> Bilateral
Livido reticularis	SI	NO	
Méculas hiperpigmentadas	SI	NO	
Localización:			
<input type="radio"/> Tercio inferior de piernas			
<input type="radio"/> Metatarsos			
<input type="radio"/> Dorsos de pies			
<input type="radio"/> Arco plantar			
<input type="radio"/> Brazos			
<input type="radio"/> Tronco			
Manifestaciones extracutáneas:			
<input type="radio"/> Fiebre			
<input type="radio"/> Artralgia			
<input type="radio"/> Mialgia			
<input type="radio"/> Neuropatía			
Enfermedades asociadas: _____			
Homocisteína: _____			
Proteína C: _____			
Proteína S: _____			
Hepatitis B: _____			
ANA: _____			
ANCA: _____			
ACL: _____			
AL: _____			
ASTO: _____			
Insuficiencia venosa:		SI	NO