

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to the use of Metamizole (Dipyrone) in a patient with systemic Lupus Erythematosus: Case report.

Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea Secundaria al uso de Metamizol (Dipirona) en Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico: Caso clínico.

Alicia Méndez-Gómez¹, Luis Alberto Arteaga-Martínez², German Noé Lachica-Rodríguez³, Ana Elizabeth Balderas-Cordero⁴, Brenda Alicia Gonzalez-Adan⁵, Luis Alberto Zamora-Álvarez⁵, Edgar Morán-Palacio⁵ y Norma Patricia Adan-Bante^{5*}

¹ Médico Residente de Segundo año de Medicina Interna en Hospital General Regional #1 IMSS. Cd. Obregón, Sonora.

² Coordinación Clínica de Enseñanza e Investigación. Profesor titular de Medicina Interna en Hospital General Regional # 1 IMSS.

³ Médico Adjunto de Medicina Interna en Hospital de Especialidades "Luis Donaldo Colosio Murrieta" Cd. Obregón, Sonora.

⁴ Médico Adjunto de Patología en Hospital General Regional #1 IMSS. Cd Obregón, Sonora.

⁵ Universidad de Sonora Campus Navojoa, Departamento de Ciencias Químico-Biológicas y Agropecuarias. Navojoa, Sonora.

ARTICLE INFO

Article history:

Recibido 28 febrero 2024

Revisado 12 marzo 2024

Aceptado 30 mayo 2024

* Corresponding author:

E-mail address: patricia.adan@unison.mx

(N.P. Adan-Bante)

Edited by Dr Jorge Bello Martínez

Keywords:

Leukocytoclastic vasculitis

Hypersensitivity

Metamizole

Este es un artículo en acceso abierto que se distribuye de acuerdo a los términos de la licencia

Creative Commons.Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

<https://doi.org/10.62384/fesgro.v10i2.899>

ABSTRACT

The vasculitis are lesions that show damage in the vessel walls, whose main macroscopic characteristic is palpable purpura in declined areas of the body. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis or hypersensitivity vasculitis is generally produced by deposition of immune complexes and/or antibodies that interact with antigens of the vascular wall and can be caused by infections, drugs, neoplasms, or systemic inflammatory diseases. We present the case of a 58-year-old female patient who, after taking metamizole, showed disseminated dermatosis in the upper extremities, trunk, abdomen, pelvis, intergluteal folds and predominantly in the lower extremities, characterized by erythematous, purpuric, symmetrical, erythematous-violaceous patches. Skin biopsy revealed blood vessels of the superficial dermis with inflammatory infiltrate in their walls and mild fibrinoid necrosis, compatible with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Systemic Lupus Erythematosus was integrated as a pre-existing clinical condition; this entity could influence exacerbating the type III hypersensitivity reaction after the intake of metamizole. This case illustrates that dermatoses can present as externalization of other pre-existing systemic pathologies, so it is essential to always consider a comprehensive approach to the patient with skin disease.

RESUMEN

Las vasculitis son lesiones que muestran daño en las paredes del vaso, cuya característica principal a nivel macroscópico es púrpura palpable en zonas declives del cuerpo. La vasculitis leucocitoclástica cutánea o vasculitis por hipersensibilidad es generalmente producida por depósito de complejos inmunes y/o anticuerpos que interactúan con antígenos de la pared vascular y puede ser causada por infecciones, fármacos, neoplasias o enfermedades inflamatorias sistémicas. Se presenta el caso de una paciente de 58 años, que derivado de la ingesta de metamizol, mostró dermatosis diseminada en extremidades superiores, tronco, abdomen, pelvis, pliegues interglúteos y con predominio en extremidades inferiores, caracterizada por manchas eritematovioláceas, purpúricas, simétricas. La biopsia de piel reveló vasos sanguíneos de la dermis superficial con infiltrado inflamatorio en sus paredes y necrosis fibrinoide leve, compatible con vasculitis leucocitoclástica cutánea. Dentro del abordaje se logró integrar Lupus Eritematoso Sistémico como condición clínica preexistente, esta entidad pudo influir exacerbando la reacción de hipersensibilidad tipo III tras la ingesta de metamizol. Este caso ilustra que la dermatosis puede presentarse como exteriorización de otras patologías sistémicas preexistentes, por lo que es indispensable considerar siempre un enfoque integral del paciente enfermo de la piel.

Introducción

El término vasculitis generalmente se refiere a las lesiones que muestran daño a las paredes de los vasos y un infiltrado neutrófilo o granulomatoso. La principal característica es una púrpura palpable en las partes declives del cuerpo. Se pueden acompañar de pápulas, vesículas, ampollas, pústulas, livedo reticularis, úlceras y nódulos. Las vasculitis cutáneas o leucocitoclástica se clasifican en base a datos

clínicos e histológicos, agrupándose de acuerdo con el tamaño del vaso afectado: a) vasculitis de grandes vasos; b) vasculitis de medianos vasos y c) vasculitis de pequeños vasos. Generalmente la vasculitis se manifiesta en los miembros inferiores, sin embargo, al manifestarse en miembros superiores, como tronco, cabeza y cuello son signos de la presencia de enfermedades autoinmunes coexistentes (Ariza Ordoñez et al., 2022; Carlson et al., 2006;

Chanussot-Deprez et al., 2018; Fiorillo et al., 2022; Firestein et al., 2022; Fraticelli et al., 2021; Pulido-Pérez et al., 2012).

Diversos factores pueden llevar al desarrollo de vasculitis, pudiendo ser idiopática o secundaria a infecciones, fármacos, neoplasias, enfermedades inflamatorias sistémicas y reacciones de hipersensibilidad. La vasculitis leucocitoclástica puede afectar a ambos sexos, a cualquier edad, y presentar una diversidad de manifestaciones clínicas. En ocasiones puede asociarse a síntomas generales (fiebre, mialgias y anorexia) pudiéndose confundir con enfermedades sistémicas o desordenes autoinmunes (Arsanios et al., 2020; Firestein et al., 2022; Hernández-López et al., 2019; Jessica Salinas, 2012; Meza-Ayala et al., 2015; Moreno Martínez et al., 2016; Ramirez et al., 2016).

El diagnóstico clínico de la vasculitis leucocitoclástica cutánea se debe confirmar con estudio anatomopatológico, donde histológicamente se encuentra el daño a las paredes de los vasos y el infiltrado característico neutrófilo o granulomatoso. El abordaje diagnóstico se complementa con estudios inmunológicos y de gabinete específicos para determinar causa y valorar existencia de afección sistémica (Fraticelli et al., 2021; Pulido-Pérez et al., 2012). El presente caso clínico, tiene como objetivo describir la vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria al uso de metamizol en paciente con lupus eritematoso sistémico con hipersensibilidad al uso de pirazolonas.

Caso Clínico

Paciente femenino de 58 años, con historia de anafilaxia a Dipirona, quirúrgicos amigdalectomía y timpanoplastía derecha secundaria a otitis media, además de antecedente de trombocitopenia y rinitis alérgica. Inició su padecimiento 4 días previo a su internamiento con cefalea, malestar general, fiebre no cuantificada y escurrimiento nasal, acudió con facultativo donde se sospechó inicialmente de enfermedad por SARS-CoV2 y se prescribió clorfenamina, azitromicina y metamizol, sin mencionar la paciente su alergia a Dipirona. Una hora después de la ingesta del tratamiento inició con prurito en palmas y plantas, por lo que decidió automedicarse con loratadina, mejorando los síntomas. Seis horas después, presentó dermatosis diseminada en extremidades superiores, tronco, abdomen, pelvis, pliegue interglúteo y de predominio en extremidades inferiores caracterizada por manchas eritematovioláceas, purpúricas, simétricas, además discreto eritema en cara, y artralgias en manos (Figura 1). Acudió nuevamente con su médico, quien prescribió hidrocortisona y difenhidramina, siendo referida al servicio de urgencias y hospitalizada.



Figura 1. Dermatitis diseminada en extremidades superiores, tronco, abdomen, pelvis, pliegue interglúteo y de predominio en extremidades inferiores caracterizada por manchas purpúricas simétricas

Figure 1. Disseminated dermatosis affecting the upper extremities, trunk, abdomen, pelvis, intergluteal fold, with a predominant presentation on the lower extremities, characterized by symmetrical purpuric lesions.

Ingresa al hospital con protocolo de estudio de proceso infeccioso viral, solicitando prueba rápida para SARS-CoV2 y PCR de panel viral

respiratorio ambos resultados con reporte negativo y por lo tanto se descarta enfermedad respiratoria. Se inicia con tratamiento de difenhidramina 3.5 mL intravenoso, dexametasona 8 mg intravenoso y enoxaparina 40 mg subcutánea como trombotrópico. Se solicitan exámenes paraclínicos, radiografía de tórax y biopsias para integrar un diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica cutánea y lupus eritematoso sistémico. Los resultados de los exámenes paraclínicos reportaron anemia normocítica normocrómica (Hb 12.1 g/dL, Hto 35 %, VCM 91.7 fL), trombocitopenia (plaquetas $123 \times 10^9/L$), neutrofilia (83.9 %), linfocitos (14.3 %), VSG elevada (53 mm³/h), proteína C reactiva elevada (15.06 mg/L), tiempos de coagulación normales, con aumento de fibrinógeno (603 mg/dL) y Dímero D elevado (13 238 ng/mL), Anticuerpos antinucleares positivos con patrón nuclear granular fino denso (dilución 1:320), Anticoagulante lúpico presente (2.59), Factor reumatoide elevado (16.4 UI/mL), Anticuerpos antipéptido citrulinado negativo, niveles séricos de complemento C3 y C4 normal, anticardiolipinas negativo, p-ANCA y c-ANCA negativos, Ferritina en rangos normales, perfil hepático normal, perfil tiroideo normal, enzimas cardíacas normales, glucosa central normal, función renal conservada, TORCH negativo, VIH negativo, Hepatitis B y C negativos, marcadores tumorales negativos y examen de orina sin alteraciones y radiografía de tórax sin alteraciones, confirmándose su diagnóstico por lupus eritematoso sistémico como una enfermedad concomitante.

Se realizó biopsia de dermatosis en región abdominal con reporte histopatológico de vasos sanguíneos de la dermis superficial con presencia de un infiltrado inflamatorio de sus paredes vasculares compuesto por neutrófilos y linfocitos, además de necrosis fibrinoide leve y extravasación de eritrocitos (Figura 2), mismo que confirmó el diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica cutánea.

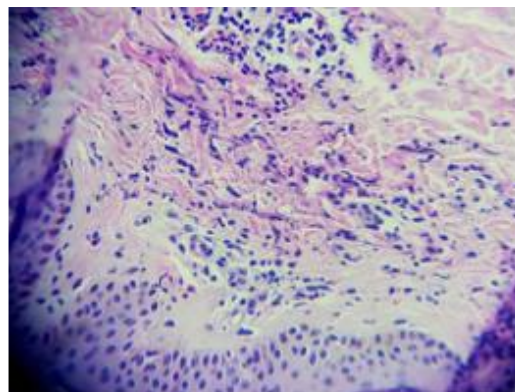


Figura 2. Biopsia de piel teñida con hematoxilina eosina. Vasos sanguíneos de la dermis superficial con presencia de un infiltrado inflamatorio de sus paredes vasculares compuesto por neutrófilos y linfocitos, además de necrosis fibrinoide leve y extravasación de eritrocitos.

Figure 2. Hematoxylin and eosin-stained skin biopsy reveals blood vessels in the superficial dermis exhibiting an inflammatory infiltrate within their vascular walls, characterized by neutrophils and lymphocytes. Additionally, there is evidence of mild fibrinoid necrosis and extravasation of erythrocytes.

Se informa a la paciente de la confirmación del diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica cutánea y lupus eritematoso sistémico. La paciente solicita su alta voluntaria y se suspende el tratamiento de enoxaparina 40 mg subcutánea, se continuó con seguimiento estrecho por consulta externa con deflazacort 30 mg por 10 días, ketotifeno 20 mg por 1 mes y rivaroxabán 15 mg por 2 semanas; con seguimiento a la recuperación completa de las lesiones cutáneas.

Resultados y Discusión

La vasculitis leucocitoclástica es la causa más frecuente de vasculitis cutánea. Sus causas son diversas, dentro de las que se encuentran el uso de fármacos, enfermedades infecciosas, neoplasias malignas, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Estas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clínicas que van desde vasculitis cutánea hasta

vasculitis sistémicas multiorgánica (Ariza Ordoñez et al., 2022; Fraticelli et al., 2021).

La diversidad de manifestaciones clínicas y la falta de un protocolo estandarizado lo convierte en un reto diagnóstico en la práctica clínica. Cuando las manifestaciones clínicas son claras, el estudio de un hemograma, una química sanguínea y un uroanálisis puede ser suficiente para el diagnóstico definitivo. Por otro lado, cuando se presentan casos no definidos, se deben incluir estudios serológicos complementarios para enfermedades infecciosas como la hepatitis B y C, detección de VIH, estudios relacionados con neoplasias y enfermedades autoinmunes.

El abordaje clínico de la paciente se inició con la descripción completa de la dermatosis, posteriormente el resto de la piel y anexos, así como, estudios de laboratorio clínico e histopatológico y pruebas de gabinete con la finalidad de integrar un diagnóstico presuntivo. Las características de la dermatosis y la localización con predominio en extremidades inferiores hacen sospechar un diagnóstico de vasculitis.

La paciente en primera instancia se presentó a consulta por un cuadro de exacerbación de enfermedad alérgica ya conocida, que por contexto de pandemia y síntomas referidos pudo haber concordado con la enfermedad por SARS-CoV-2, lo que fue descartado por el resultado negativo de laboratorio. Se prescribió un tratamiento sintomático, iniciando por un AINE, desencadenando la vasculitis por hipersensibilidad al fármaco o leucocitoclástica cutánea debido a que la paciente ingirió metamisolol presentando un cuadro alérgico por desconocimiento de la sinonimia a dipirona. Para confirmar el diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica, se indicó realizar biopsia cutánea, realizándose en la región abdominal de las lesiones no ulceradas con una evolución inferior a las 48 h. El reporte histopatológico confirmó el diagnóstico por la presencia del daño de las paredes de los vasos y el infiltrado característico.

En la fisiopatología de la inflamación vascular, se encuentra el papel de la respuesta inmune innata tripartita: endotelio, plaquetas y neutrófilos, que desencadenan y mantienen el daño al vaso y las complicaciones tromboembólicas, lo que justifica el aumento de fibrinógeno y dímero D, la trombocitopenia y neutrofilia.

La evolución de la paciente involucró el desarrollo de la dermatitis en extremidades superiores y tronco, descartándose un cuadro infeccioso o enfermedades coexistentes, para ello, se realizó panel viral respiratorio, TORCH, serología para VIH y hepatitis, un examen general de orina y radiografía de tórax, los resultados negativos indicaron que no existe un proceso infeccioso. Se descartó la presencia de adenopatías, megalias y alteraciones en marcadores tumorales que orienten a sospechar neoplasia.

Debido a la presencia de artralgias en manos y la correlación de los resultados clínicos confirmaron que la proteína C reactiva elevada, los anticuerpos antinucleares positivos y la anticardiolipina positiva orienta al diagnóstico por enfermedad autoinmune, y por ende, un seguimiento a la paciente hasta la resolución de la dermatosis. Después de 6 meses, se cumplieron los criterios establecidos por EULAR/ACR 2019 confirmándose el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (Aringer et al., 2019).

Conclusiones

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, y tiene la cualidad de manifestar afecciones como las dermatosis, así como exteriorizar algunas otras patologías importantes. De ahí que sea importante realizar un estudio del paciente de manera sistemática y así poder llegar a un diagnóstico integral para un adecuado tratamiento. La importancia de ahondar en los detalles de las manifestaciones, así como los diversos estudios realizados; son indispensables para integrar un diagnóstico correcto y la asociación

de enfermedades coexistente como sucedió con el caso de la paciente del presente caso clínico.

Responsabilidad Ética

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses

Referencias

- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J.S., Wofsy, D., Boumpas, D.T., Kamen, D.L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D.D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Lerstrøm, K., Massarotti, E., McCune, J., Ruiz-Irastorza, G., Sanchez-Guerrero, J., Schneider, M., Urowitz, M., Bertsias, G., Hoyer, B.F., Leuchten, N., Tani, C., Tedeschi, S.K., Touma, Z., Schmajuk, G., Anic, B., Assan, F., Chan, T.M., Clarke, A.E., Crow, M.K., Czirájk, L., Doria, A., Graninger, W., Halda-Kiss, B., Hasni, S., Izmirly, P.M., Jung, M., Kumánovics, G., Mariette, X., Padjen, I., Pego-Reigosa, J.M., Romero-Díaz, J., Rúa-Figueroa Fernández, Í., Seror, R., Stummvoll, G.H., Tanaka, Y., Tektonidou, M.G., Vasconcelos, C., Vital, E.M., Wallace, D.J., Yavuz, S., Meroni, P.L., Fritzler, M.J., Naden, R., Dörner, T., Johnson, S.R., 2019. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 71, 1400–1412. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Ariza Ordoñez, N., Sepúlveda, V.G., Marín, A.P., Nieto, L.P.V., León, J.M., Prada, H.A.M., 2022. Leukocytoclastic vasculitis in a patient with syphilis and HIV coinfection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 64. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264065>
- Arsanios, D.M., Cabezas, D.F., Barragán, A.F., Estupiñán, M.F., Calderón, C.M., Quintero-Muñoz, E., Arsanios, D.M., Cabezas, D.F., Barragán, A.F., Estupiñán, M.F., Calderón, C.M., Quintero-Muñoz, E., 2020. Tercer caso de vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria al uso de oxacilina: reporte de caso. *Infectio* 25, 45. <https://doi.org/10.22354/in.v25i1.908>
- Carlson, J.A., Cavaliere, L.F., Grant-Kels, J.M., 2006. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 24, 414–429. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2006.07.007>
- Chanussot-Deprez, C., Vega-Memije, M.E., Flores-Suárez, L., Ríos-Romero, C., Cabiedes-Contreras, J., Reyes, E., Rangel-Gamboa, L., 2018. Etiología de las vasculitis cutáneas: utilidad de una aproximación sistémica. *Gaceta de México* 154. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002773>
- Fiorillo, G., Pancetti, S., Cortese, A., Toso, F., Manara, S., Costanzo, A., Borroni, R.G., 2022. Leukocytoclastic vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis) after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun* 127, 102783. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2021.102783>
- Firestein, G.S., Budd, R.C., Gabriel, S.E., Kozdzyk, G., McInnes, I.B., O'Dell, J.R., 2022. Firestein y Kelley. Tratado de reumatología. Elsevier Health Sciences.
- Fraticelli, P., Benfaremo, D., Gabrielli, A., 2021. Diagnosis and management

- of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med* 16, 831–841. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02688-x>
- Hernández-López, A., Panigua-Tapia, , Marco Uriel, Cortés-Rojo, C., Rodríguez-Orozco, A.R., Hernández-López, A., Panigua-Tapia, , Marco Uriel, Cortés-Rojo, C., Rodríguez-Orozco, A.R., 2019. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Medicina Interna de México* 35, 251–267. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2351>
- Jessica Salinas, L., 2012. Mecanismos de daño inmunológico. *Revista Médica Clínica Las Condes* 23, 458–463. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X)
- Meza-Ayala, C.M., Dehesa-López, E., Ruelas-Perea, A.G., Peña-Martínez, E., 2015. Vasculitis leucocitoclástica: un reto diagnóstico para el médico internista. *Medicina Interna de México* 31, 113–118.
- Moreno Martínez, M.J., Palma Sánchez, D., Peñas Martínez, E., Haro Martínez, A., Mayor González, M., 2016. Vasculitis leucocitoclástica e infección. A propósito de un caso. *Reumatol Clin* 297–298. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.04.002>
- Pulido-Pérez, A., Avilés-Izquierdo, J.A., Suárez-Fernández, R., 2012. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 179–191. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.06.001>
- Ramirez, G.A., Weyand, C., Vaglio, A., Manfredi, A.A., 2016. Editorial: Vascular inflammation in systemic autoimmunity. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00471>