

**Caracterización de pacientes pediátricos con biopsia cutánea tomada
por sospecha de vasculitis**

PHILIP WILLIAM JOHNSON

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA

MEDELLÍN

2019-2021

**Caracterización de pacientes pediátricos con biopsia de piel tomada
por sospecha de vasculitis**

PHILIP WILLIAM JOHNSON

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de
Especialista en Reumatología**

Directora:

DRA. RUTH MARIA ERASO GARNICA

MD Pediatra- Especialista en Reumatología

Coodirectora:

DRA. LADY JOHANNA HERNANDEZ ZAPATA

MD. Pediatra – Especialista en Reumatología

Asesor epidemiológico:

DR. JOAQUÍN ROBERTO RODELO CEBALLOS

MD Nefrólogo – Especialista en Epidemiología

Coinvestigadora:

DRA ANA CRISTINA RUIZ SUÁREZ

MD Médica patóloga

Abstract

Background: Cutaneous vasculitis has several different etiologies. A biopsy can help to clarify the diagnosis, and to distinguish between vasculitis and vasculitis imitators.

Objectives: To characterize pediatric patients who had a skin biopsy taken because of a suspicion of cutaneous vasculitis, and to do an exploratory analysis of the role of the biopsy in the diagnostic process. *Methods:* Retrospective descriptive review of all consecutive biopsies taken in children because of a suspicion of vasculitis in the Pablo Tobón Uribe Hospital in Medellín between January 2012 and December 2020. *Results:* Out of 432 biopsies taken in the described time period, 72 (17%) were taken because of a suspicion of vasculitis, and 17 (24%) confirmed the presence of vasculitis. 4 patients with negative biopsies were diagnosed with vasculitis through other criteria. The most common etiologies of vasculitis were IgA vasculitis (n=7; 33%) and polyarteritis nodosa (n=5; 24%), and the most common vasculitis imitators was non-vasculitis urticaria (n=19; 37%). Myalgia in the calf muscles, arthritis and arthralgia, and a distribution of the lesions in legs and buttocks, were significantly more frequent in patients with vasculitis. The probability of finding vasculitis in our cohort increased from less than 1% to 22% when the suspicion of vasculitis was present. *Conclusion:* The majority of our patients were diagnosed with vasculitis imitators. The skin biopsy is a useful diagnostic tool, when there is a reasonable clinical suspicion of vasculitis.

Introducción: La vasculitis cutánea tiene varias etiologías. Una biopsia puede ayudar a aclarar el diagnóstico, y a distinguir entre vasculitis e imitadores de vasculitis. *Objetivos:* Caracterizar a los pacientes pediátricos en los que se hizo biopsia de piel por sospecha de vasculitis, y hacer un análisis exploratorio del papel de la biopsia en el proceso diagnóstico. *Métodos:* Estudio descriptivo retrospectivo de todas las biopsias consecutivas de niños tomadas por una sospecha de vasculitis en el hospital Pablo Tobón Uribe entre enero 2012 y diciembre 2020. *Resultados:* De un total de 432 biopsias, 72 (17%) fueron tomadas por una sospecha de vasculitis, y 17 (24%) de ellas confirmó la vasculitis. En 4 pacientes con biopsias no sugestivas de vasculitis, el diagnóstico de vasculitis se determinó por otros criterios. Las etiologías de las vasculitis más frecuentes eran vasculitis IgA (n=7; 33%), y poliarteritis nudosa (n=5; 24%), y el cuadro imitador más frecuente fue una urticaria no vasculítica (n=19; 37%). La mialgia en gastrocnemios, la artritis y artralgia, y una distribución en pantalón fueron hallazgos que se encontraron significativamente más en pacientes diagnosticados con vasculitis. La probabilidad de encontrar vasculitis en la biopsia subió de menos de 1% a 22% si la sospecha clínica fue de una vasculitis. *Conclusión:* La gran mayoría de nuestros pacientes tenía diagnósticos imitadores. La biopsia de piel como herramienta diagnóstica para vasculitis, es útil siempre y cuando se ordene partiendo de la sospecha clínica.

Introducción

Las vasculitis son un grupo de enfermedades diversas en las que los vasos sanguíneos se inflaman y se destruyen. La inflamación está mediada por complejos inmunes y células inflamatorias, e involucra la infiltración celular y la necrosis de las paredes vasculares. Esta inflamación de los vasos puede llevar a una disminución del flujo y daño isquémico de los órganos que vascularizan.^{1,2,3} Las vasculitis se pueden clasificar con base en el tamaño del vaso que se afecta predominantemente (aunque no exclusivamente), en la etiología (vasculitis primaria versus asociada a un factor desencadenante) y en los órganos afectados

(vasculitis sistémicas versus vasculitis limitadas a un solo órgano).⁴ La nomenclatura más usada mundialmente, es la del consenso de Chapel Hill (CHCC según las siglas en inglés) de 1994, actualizada en 2012.⁴

En el año 2006, la sociedad europea de reumatología infantil (PReS por sus siglas en inglés) con aval de la liga europea contra el reumatismo (EULAR) propuso una clasificación específicamente para las vasculitis en niños, basada en el tamaño del vaso, y estableció criterios de clasificación por consenso para las cinco vasculitis más importantes en pediatría⁵. Posteriormente se inició un proceso de validación formal de estos criterios con el apoyo de EULAR, la organización internacional de ensayos de reumatología infantil (PRINTO) y PreS, el cual se culminó en el congreso de Ankara en el año 2008. En el 2010 fueron publicados estos criterios, conocidos como los criterios de Ankara, o los criterios de EULAR/PRINTO/PReS.^{6,7}

Con la excepción de algunas vasculitis limitadas a un solo órgano, todas las vasculitis pueden afectar la piel.⁸ En grandes líneas, se pueden dividir los vasos cutáneos en un plexo superficial, donde se encuentran los pequeños vasos, y un plexo profundo, con los vasos de mediano tamaño que tienen una pared muscular. Importante para el clínico es que muchas de las lesiones presentes en la piel dan una indicación del tamaño del vaso afectado.^{9,10} En el 2018 se publicó una adenda dermatológica a la nomenclatura de CHCC. Este documento tenía como meta estandarizar los nombres y definiciones de las vasculitis cutáneas, tanto las vasculitis sistémicas con afección cutánea, como las vasculitis limitadas a la piel.^{8,11}

La vascularización extensa, gran tamaño, y fácil acceso, hacen de la piel un órgano predilecto para el diagnóstico de las vasculitis.^{12,13} La biopsia de piel no solo permite confirmar la presencia de vasculitis, sino que también ayuda a descartar lesiones que por inspección y por síntomas son imposibles de distinguir de lesiones vasculíticas.¹⁴ La elección de la lesión, la técnica y la profundidad de la biopsia, y los estudios adicionales, son elementos esenciales para optimizar su valor diagnóstico.^{14,15} La inmunofluorescencia directa (IFD) puede ayudar a precisar el diagnóstico etiológico y así aumentar el rendimiento del procedimiento.¹⁵ Sin embargo, es importante resaltar que la biopsia de piel no es un estudio ni suficiente ni siempre esencial para diagnosticar una vasculitis. Una buena historia clínica, un examen físico completo, y otros estudios complementarios según el cuadro clínico son requeridos para descartar compromiso sistémico y para llegar a un diagnóstico etiológico.^{9,12,14,16-19}

Aunque existe abundante literatura sobre las vasculitis cutáneas y su histología, el punto de partida de la mayoría de los estudios y revisiones sobre el tema es el diagnóstico final de la vasculitis.²⁰⁻²⁵ Mucho menos frecuentes son los estudios en los que el punto de partida es el hallazgo de vasculitis en la biopsia de piel: Lopez de Maturana et al (Chile - 2004) describieron las características clinicopatológicas de 32 pacientes adultos con vasculitis cutánea de pequeños vasos,²⁶ Chanussot-Deprez et al en (México – 2018) determinaron los diagnósticos etiológicos de vasculitis cutáneas en una cohorte prospectiva de 32 niños y adultos,²⁷ y Johnson et al (Estados Unidos de América – 2017) estudiaron las características, los diagnósticos etiológicos, y el uso de la IFD de 56 diagnósticos de vasculitis leucocitoclástica confirmada por biopsia en niños.²⁸

Sin embargo, no se encuentra en la literatura una respuesta satisfactoria a las preguntas: De las biopsias de piel tomadas con sospecha de vasculitis en pacientes pediátricos, ¿cuál era el diagnóstico final, y cuáles eran las características clínicas de estos pacientes? En la literatura revisada no se encontraron estudios similares en nuestro medio sobre vasculitis y biopsia de piel.

Los objetivos de este estudio fueron caracterizar a los pacientes pediátricos en un centro de tercer nivel de atención en los que se hizo biopsia de piel por sospecha de vasculitis, y hacer un análisis exploratorio del papel de la biopsia en el proceso diagnóstico.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo. Se obtuvo la lista de todas las biopsias de piel del servicio de patología del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia tomadas en menores de 18 años entre enero de 2012 y diciembre de 2020. Se revisó la indicación de cada biopsia, y se incluyeron las que fueron ordenadas por sospecha clínica de vasculitis. En los pacientes con más de una biopsia de piel, se incluyó en el análisis primario aquella realizada en el momento más cercano al diagnóstico definitivo. Se excluyeron biopsias de pacientes cuyas historias clínicas tenían menos de 50% de los variables que se requerían para su caracterización y biopsias en las que, por factores técnicos relacionados con las mismas, no se logró ni confirmar ni descartar la presencia de vasculitis.

Para el análisis primario se categorizaron los pacientes en tres grupos. El primer grupo (Grupo 1): pacientes con biopsias de piel con hallazgos histológicos de vasculitis. El segundo grupo (Grupo 2): pacientes con biopsias de piel negativas para vasculitis, pero con diagnóstico final de vasculitis definida por clínica, por biopsias de otros tejidos, o por otros criterios. El tercer grupo (Grupo 3): pacientes con otros diagnósticos imitadores de vasculitis (biopsias de piel y otros criterios negativos para vasculitis).

Se revisó la historia clínica respectiva para obtener los siguientes datos: la edad y el sexo del paciente, la residencia (área rural vs urbano), antecedente personal o familiar de enfermedades reumatológicas, antecedente personal de otra enfermedad crónica, uso de medicamentos e infecciones en los tres meses previos al inicio del cuadro cutáneo, antecedente de consanguinidad, y viajes recientes. Para los valores de laboratorio, se tuvo en cuenta únicamente los que fueron ordenados en el mismo episodio en el que se indicó la biopsia, y se registraron aquellos tomados temporalmente, más cercanos a la biopsia. La excepción fueron los autoanticuerpos, en los que se registró el último reporte descrito antes de la toma de la biopsia, independiente del intervalo de tiempo entre este estudio y el momento de la biopsia de piel.

Se consideró que el reporte era sugestivo de vasculitis si había la presencia de necrosis fibrinoide, polvo nuclear, y/o infiltrado inflamatorio vascular y perivascular.¹¹ La urticaria vasculítica fue definida como la presencia de urticaria en la piel con el hallazgo de vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño tamaño en la biopsia de piel.^{16,29} Una distribución en pantalón se definió como la presencia lesiones cutáneas en glúteos y miembros inferiores, y una distribución generalizada como lesiones en cada segmento del cuerpo (miembros superiores e inferiores, tronco, región cabeza/cuello). Como síntomas constitucionales se consideraron la fiebre, la astenia o adinamia, la pérdida de peso, y las adenopatías.

Para calcular la superficie corporal, se usó la fórmula de Costeff que usa únicamente el peso, ya que no todos los pacientes tenían la talla anotada en la historia clínica.³⁰ Se usó la fórmula adaptada de Schwartz para calcular la tasa de filtración glomerular,³¹ y el cálculo de proteínas en orina se llevó a cabo en los pacientes que tuvieron disponible una recolección durante 24 horas, definiéndose la presencia de proteinuria cuando fue ésta mayor a 4mg/m²/hora de superficie corporal y proteinuria en rango nefrótico desde 40mg/m²/hora.³²

El peso fue anotado en kilogramos (k), y la talla en centímetros (cm). La hemoglobina fue expresada en gramos por decilitro (g/dl), los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, y plaquetas en células por milímetro cuadrado (valor/mm³), la velocidad de sedimentación globular

(VSG) en milímetro por hora (mm/h), y la proteína C reactiva (PCR) y el complemento (C3 y C4) en miligramos por decilitro (mg/dl). Para los valores descritos se optó por usar el valor absoluto en vez de un punto de corte en el análisis primario. Tanto el anti-DNA como los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron analizados por la técnica de la inmunofluorescencia indirecta (IFI), y fueron anotados en títulos de diluciones. El anti-DNA fue considerado positivo desde una dilución de 1:20, (el punto de corte del laboratorio), mientras que los ANA fueron anotados desde una dilución de 1:40, también el punto de corte del laboratorio. Un título significativo fue definido como una dilución de 1:160 o mayor.³³ Los ENAS (Anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo: Anti Ro, anti La, anti Sm y antiRNP) y antifosfolípidos (anti-cardiolipina inmunoglobulina (Ig)M e IGM, anticoagulante lúpico, y anti-beta 2 glicoproteína I IgG e IgM) también fueron reportados si eran mayores a su respectivos puntos de corte del laboratorio. La hematuria fue positiva si había 5 eritrocitos o más por campo.

Las estadísticas descriptivas se presentan como medianas y rangos intercuartílicos, medias y desviaciones estándar o proporciones, de acuerdo con la naturaleza de la variable y su distribución. Las comparaciones entre grupos se realizaron por medio de test anova y Kruskal Wallis para las variables cuantitativas y por medio de test exacto de Fisher para las variables cualitativas. Para el análisis secundario exploratorio sobre el desempeño de la biopsia de piel, se incluyeron todas las biopsias de la lista, aun las que fueron tomadas por una sospecha clínica que no era vasculitis cutánea. Se mantuvo los mismos criterios de exclusión. Se clasificaron los pacientes a partir de los hallazgos en biopsias de piel positivas y negativas y se contrastaron con la sospecha clínica positiva o negativa a través de tablas de 2 x 2 que permitieron estimar la asociación predictiva entre las variables, calculando el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC), los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El mismo ejercicio se realizó para la vasculitis (si/no) y el resultado de la biopsia de piel. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el software Stata (release 14; Stata Corp, College Station, TX).

Consideraciones éticas

El diseño del presente estudio fue concebido teniendo en cuenta lineamientos internacionales y nacionales respecto a la bioética con el fin de garantizar la no vulneración de los derechos de los participantes. Adicionalmente el personal participante en el proyecto cuenta con formación certificada en buenas prácticas clínicas. Se obtuvo la autorización por parte de del comité de Ética médica del Hospital Pablo Tobón Uribe con el número del acta 22/2020. Por ser un estudio retrospectivo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia, el artículo 11, este estudio se clasifica como “sin riesgo”, por lo que no se requería el consentimiento expreso de los participantes.

Se mantuvo el principio de confidencialidad registrando los pacientes usando un código anonimizado, siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas clínicas. A la base de datos sólo tenía acceso el equipo de investigación, únicamente para los propósitos del presente estudio.

Resultados: El proceso de inclusión de los pacientes al estudio se ilustra en la figura 1. En el periodo del estudio (enero de 2012 a diciembre de 2020) se hicieron 432 biopsias de piel en pacientes pediátricos, de las cuales se incluyeron 72, pertenecientes al mismo número de pacientes y que fueron tomadas por sospecha clínica de vasculitis. La indicación más frecuente del procedimiento fue la sospecha de urticaria vasculítica (41%); de estos 30

pacientes se confirmó presencia de vasculitis solo en tres. La segunda indicación más frecuente fue vasculitis leucocitoclástica (15%) seguida de poliarteritis nudosa (PAN) (13%) y el tipo de lesiones más frecuentemente observadas fueron púrpura (49%) y habón (42%).

El diagnóstico de vasculitis se definió en 21 pacientes (29%), de los cuales en 17 (81%) la biopsia fue compatible (Grupo 1.) y en 4 (19%) se determinó por otros criterios (Grupo 2.). La mayoría de los pacientes en quienes se sospechó vasculitis presentaron otros diagnósticos imitadores (71%).

La edad media de los pacientes en quienes se tomó biopsia por sospecha de vasculitis fue 8 años \pm 5, hubo predominio del sexo femenino (n=40, 56%), y 61 pacientes (85%) procedían del área urbana. La tabla 1 resume las características sociodemográficas, los antecedentes y las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes.

Nueve pacientes tenían enfermedad reumatológica; cuatro: lupus eritematoso sistémico (LES), dos: artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS), y PAN, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo y vasculitis no especificada en 3 pacientes respectivamente. En relación con otras enfermedades autoinmunes; cuatro tenían diabetes mellitus tipo 1 (DM1), uno de los cuales presentaba además alergia a la insulina, urticaria y angioedema crónico mientras que otro tenía además hepatitis autoinmune.

Nueve pacientes tenían antecedentes de asma o atopia, dos pacientes tenían leucemia en el momento de la aparición de las lesiones, un paciente tenía una inmunodeficiencia primaria, y uno estaba cursando con un rechazo crónico de un trasplante hepático y una infección crónica por el virus de Epstein-Barr (EBV).

Veintinueve pacientes (40%), habían recibido uno o varios medicamentos en los tres meses previos a la biopsia: 14 habían recibido antibióticos, 10 esteroides u otro inmunomodulador, 5 un antihipertensivo, 2 insulina, y 11 un medicamento de otra clase. Ninguno refería consumo de sustancias ilícitas.

La gran mayoría de los pacientes presentaba manifestaciones extracutáneas (ver tabla 1). Los síntomas constitucionales como la fiebre, musculoesqueléticos como artritis /artralgias y gastrointestinales como el dolor abdominal fueron frecuentes (56, 54 y 24% respectivamente).

ANA fueron ordenados en 41 pacientes (57%). De los 23 pacientes con ANA positivos, 4 tenían LES, quienes además tenían anti-DNA nativo positivo. Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) fueron ordenados en 7 paciente; era negativo en todos.

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes en los tres grupos definidos para el estudio, con base en los hallazgos de la biopsia de piel y los diagnósticos finales.

Se confirmó vasculitis en 17 biopsias (Grupo 1). El tamaño de vaso más frecuentemente afectado fue el pequeño que se reportó en diez pacientes (59%) seguido por el mediano (23%) (Tabla 1). De los diez pacientes con vasculitis de pequeño vaso, ocho presentaron cariorrexis, 6 necrosis fibrinoide y 5 extravasación de eritrocitos, siendo el infiltrado celular más frecuente, el neutrofílico. Los diagnósticos más reportados fueron la vasculitis IgA (cinco pacientes) y la PAN (4 pacientes).

Los dos pacientes con vasculitis asociadas a una enfermedad reumatológica tenían diagnóstico de LES. En dos pacientes se diagnosticó vasculitis secundaria a infección: PAN secundaria a tuberculosis en un paciente, y en el otro paciente no fue confirmado el germen causal, pero tenía contacto estrecho con personas con COVID-19 confirmada y un cuadro clínico compatible con enfermedad inflamatoria multisistémica asociada al COVID-19 (MIS-C) definida por los criterios de la Organización Mundial de Salud.

En cuatro pacientes no se hallaron signos de vasculitis en las biopsias, pero el diagnóstico fue confirmado por otros criterios (Grupo 2): En dos pacientes con PAN el diagnóstico se hizo por biopsia de nervio y músculo en uno y en otro por electromiografía que demostró polineuropatía axonal difusa. En los otros dos pacientes el diagnóstico fue vasculitis IgA por criterios clínicos no histológicos (Tabla 2).

El grupo 3 correspondiente a los diagnósticos imitadores (n=51) fue el más numeroso y heterogéneo. Los diagnósticos más frecuentes fueron la urticaria no vasculítica (37%) y el exantema viral (10%) (Tabla 2). Tres pacientes (6%) tuvieron diagnóstico de dermatosis neutrofílicas. Ninguno tenía antecedentes de enfermedad reumatológica. Dos pacientes (4%) fueron diagnosticados con eritema nudoso (EN). Ninguno de los dos tenía antecedentes de enfermedades reumatológicas ni otra enfermedad crónica y los estudios infecciosos fueron negativos; uno de ellos tuvo fiebre, el otro, mialgias en gastrocnemios, y ambos tuvieron artritis, aumento muy notorio de los reactantes y hallazgos de paniculitis septal y granulomas no caseificantes en la biopsia.

En 5 pacientes del grupo 3, la biopsia de piel descartó vasculitis y no había otras manifestaciones compatibles con vasculitis y hasta el final del periodo de la investigación, el diagnóstico estaba en estudio. En la tabla 3 se comparan las características de los grupos estudiados. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad y el sexo de los pacientes, ni entre los antecedentes. Los pacientes con diagnóstico de vasculitis (grupos 1 y 2) provenían con menor frecuencia de zona urbana que los pacientes con diagnósticos imitadores (67% vs 92%, $p=0,005$). Además, tenían más neutrofilia ($p=0,019$), sin otras diferencias en el hemograma o en los reactantes (PCR y VSG). Tampoco había diferencias entre los grupos en cuanto a la presencia de autoanticuerpos, o los niveles del complemento sérico. La mayoría de los pacientes en los tres grupos presentaba fiebre, sin diferencias significativas. Los síntomas más frecuentes en los pacientes con vasculitis fueron: mialgias en gastrocnemios (29% vs 2%, $p=0,001$), artritis o artralgiás (81% vs 43%, $p=0,004$), hematuria (24% vs 4%, $p=0,002$ y neutrofilia ($p=0,019$). La distribución de las lesiones en pantalón era más frecuente en los grupos 1 y 2 (38% vs 4%, $p=0,001$), mientras que la distribución generalizada fue más frecuente en el grupo 3 (47% vs 5%, $p=0,001$).

Se ordenó IFD en 9 biopsias, con la sospecha de vasculitis IgA en 5 casos, vasculitis asociada a una enfermedad reumatológica en dos casos, vasculitis paucimmune asociada a ANCAS (AAV) en un caso, y para aclarar una sospecha de vasculitis leucocitoclástica en un caso. Solo una fue positiva con el hallazgo de IgM y C3 en un paciente con diagnóstico de vasculitis secundaria a LES.

Cinco pacientes tuvieron lesiones en piel asociadas a enfermedades infecciosas. Uno de ellos tenía manifestaciones clínicas compatibles con PAN y la biopsia de piel demostró vasculitis necrosante de mediano vaso; la prueba intradérmica de tuberculina fue positiva y la biopsia de ganglio reportó granulomas caseificantes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, por lo cual el diagnóstico final fue vasculitis secundaria a tuberculosis ganglionar retroperitoneal. El paciente tenía además estenosis renal bilateral y de varios segmentos del polígono de Willis, y cardiomiopatía dilatada severa, por lo cual cumplía criterios de PAN sistémica. Recibió tuberculostáticos y pulsos de esteroides seguidos por esteroides en dosis altas, con recuperación completa de las manifestaciones clínicas, sin recurrencia después de la suspensión del tratamiento. Como ya se describió, una paciente con un cuadro clínico de MIS-C recibió el diagnóstico de vasculitis secundaria a infección; sin embargo, el germen no fue confirmado por laboratorio. En los otros tres casos las infecciones fueron imitadoras, sin hallazgos de vasculitis en biopsia: un paciente con un

exantema viral asociado a una infección por EBV, uno con eritema multiforme asociado a Influenza B, y uno con una úlcera séptica con cultivo positivo para *Acinetobacter baumannii* y *Proteus mirabilis*. Vale la pena mencionar 3 biopsias que se excluyeron ya que fueron tomadas por sospechas diagnósticas diferentes a vasculitis, pero que son de interés porque mostraron evidencia histológica de esta condición. El primer caso, un adolescente con sospecha de eritema multiforme en el que la biopsia mostró vasculitis de vasos de mediano calibre y el diagnóstico final fue PAN. El segundo paciente, con leucemia aguda en tratamiento en el que se hizo biopsia para descartar infiltración leucemoide cutánea y se encontró vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos y aunque no se halló un germen causal, se consideró el diagnóstico probable de vasculitis secundaria a infección y recibió antibióticos con resolución de la vasculitis. El tercer caso, una niña de 5 años con sospecha de síndrome hipereosinofílico, con hallazgos de vasculitis leucocitoclástica en la biopsia quien cumplía criterios de vasculitis IgA.

Los resultados del análisis secundario exploratorio se encuentran en la tabla 4. La prevalencia de vasculitis en esta serie de biopsias fue de 6%. Tomando como estándar de oro la biopsia de piel, la sospecha clínica tuvo una sensibilidad y especificidad del 85%, un valor predictivo positivo de 22%, y un valor predictivo negativo de 99%, mientras que la biopsia de piel tuvo una sensibilidad de 74%, y altos valores predictivos positivos y negativos (100% y 98% respectivamente) para diagnosticar vasculitis.

Discusión

En esta investigación, la mayoría de los pacientes pediátricos a quienes se hizo biopsia de piel por sospecha de vasculitis, no presentaron hallazgos histológicos compatibles y en ellos se definieron otros diagnósticos. En los pacientes con diagnóstico de vasculitis, que correspondieron a la tercera parte del total de las biopsias, la histología fue positiva en el 81% de los casos, siendo el tamaño de vaso más frecuentemente afectado el pequeño y los diagnósticos más comunes la vasculitis IgA y la PAN.

Después de una revisión exhaustiva de la literatura, este es el primer estudio que aborda la caracterización de los pacientes pediátricos a quienes se hizo biopsia de piel por sospecha de vasculitis.

Un porcentaje muy bajo de las biopsias tomadas por sospecha de urticaria vasculítica confirmó la presencia de vasculitis a pesar de que estos pacientes tenían hallazgos clínicos sugestivos de este cuadro clínico. Efectivamente, este diagnóstico es muy infrecuente en la niñez; alrededor de 70% de los casos descritos son en mujeres entre 40 y 60 años de edad.³⁴ Lee et al argumentaron que la ausencia de la vasculitis leucocitoclástica en una biopsia no descarta del todo la posibilidad de una urticaria vasculítica, sin embargo muy pocas de las biopsias en nuestra cohorte mostraron los signos indirectos de este diagnóstico, que describieron en su cohorte (extravasación de eritrocitos, edema de las células endoteliales).³⁵ Tosoni et al encontraron que la resistencia a los antihistamínicos debería alertar al clínico sobre la posibilidad de una urticaria vasculítica.³⁶ Lastimosamente, en la mayoría de los pacientes en esta cohorte este dato no fue registrado en la historia clínica, por lo cual no fue posible hacer este análisis.

En esta cohorte, de los pacientes con vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, la mitad tenía el diagnóstico de vasculitis IgA, lo que concuerda con el dato de que esta vasculitis es la más prevalente en la niñez.²⁴ Johnson et al encontraron cifras similares en su cohorte de 56 niños con vasculitis leucocitoclástica cutánea confirmada por biopsia.²⁸

La correlación entre la positividad de IgA en la IFD y la vasculitis IgA fue pobre en esta cohorte. En la literatura, el rendimiento de este estudio está entre el 40 y el 95%.¹⁵ En el estudio descrito de Johnson et al,²⁸ los autores encontraron una fuerte asociación entre la vasculitis IgA y el depósito de IgA en los vasos, y Linskey et al³⁷ y Feasel et al³⁸ encontraron hallazgos similares en cohortes de adultos. La importancia de hacer la IFD en una lesión de aparición reciente fue demostrada por Kulthanan et al³⁸. En un estudio retrospectivo de adultos con vasculitis leucocitoclástica encontraron una positividad de 82% vs 74% en lesiones de menos de 24 horas y más de 7 días de duración respectivamente. Aunque la diferencia en la positividad fue relativamente discreta.

Posibles explicaciones para el bajo rendimiento de la IFD en la muestra de este estudio son: el momento tardío de la toma de la biopsia, un error de muestreo, u otros factores técnicos relacionados con el procedimiento. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ni la IFD ni la histología son necesarias para clasificar una vasculitis IgA según los criterios de EULAR/PRINTO/PRES;⁶ La utilidad de la IFD en este contexto se encuentra sobre todo en situaciones en las que existe una duda diagnóstica razonable entre la vasculitis IgA y la vasculitis de hipersensibilidad limitada a la piel. Esta diferenciación es importante por las implicaciones en el riesgo de afección de otros órganos, especialmente el riñón.³⁷

Tanto la PAN cutánea como el compromiso cutáneo en la PAN sistémica parecen ser más comunes en niños que en adultos,³⁹⁻⁴¹ y en esta cohorte la PAN representó una tercera parte de los diagnósticos de vasculitis. Llamativamente, una proporción importante de las biopsias de piel de los pacientes con este diagnóstico fueron negativas para vasculitis (50%), y el diagnóstico fue determinado en una segunda biopsia o por otros criterios. Estos resultados están en contraste con los de Sonmez et al⁴⁰ cuando analizaron retrospectivamente un grupo de 133 pacientes con PAN, de los cuales 66 eran pacientes pediátricos. En dicho estudio el 100% de las 94 biopsias de piel demostraron la vasculitis necrosante en vasos de mediano calibre, en contraste, el 19,5% de las biopsias de una serie de adultos con PAN cutánea de Morimoto et al⁴² y 20% de las biopsias de una serie de 69 pacientes pediátricos de Eleftheriou et al⁴³ no mostraron hallazgos de vasculitis, cifras que son más cercanas a las de este estudio.

Kawakami et al⁴⁴ en un estudio retrospectivo de pacientes con PAN cutánea encontraron que la diferencia en el rendimiento de tomar dos muestras versus una sola fue altamente significativa ($\chi^2=17,72$, $p=0,0000255$), demostrando que hacer dos biopsias simultáneas y estudiar múltiples cortes, aumenta el rendimiento ya que las lesiones en PAN suelen ser focales y segmentarias⁴⁴. En el centro en que fue realizado este estudio, se hacen cortes seriados, pero no está estandarizado tomar dos biopsias simultáneas, lo que podría explicar al menos en parte el alto porcentaje de falsos negativos.

Aunque históricamente la infección que ha sido más frecuentemente asociada con la PAN ha sido la hepatitis B (HBV),⁴ hay reportes de múltiples gérmenes que se han asociado a esta vasculitis.^{39,45-48} Mientras que con la introducción de la vacuna contra HBV la incidencia de las vasculitis secundarias ha bajado notoriamente^{40,49}, hay algunos casos infrecuentes de vasculitis asociada a la vacuna.⁵⁰ En este estudio no hubo ningún diagnóstico de PAN asociada a HBV.

En el caso de PAN cutánea, el germen más comúnmente asociado ha sido el estreptococo del grupo A.^{39,51,52} También hay varios reportes de micobacterias: en una serie brasileña, 46,1% de 22 pacientes con PAN cutánea tenían la prueba intradérmica positiva y fueron tratados con tuberculostáticos. Para nuestro conocimiento, el paciente de esta cohorte con

la PAN secundaria a TB, es el primer caso de PAN sistémica en niños, asociada a este germen.

No hubo evidencia concluyente de vasculitis secundarias a medicamentos, aunque se resalta la dificultad de definir con certeza la causalidad.

Con base en el análisis exploratorio secundario, en esta muestra la probabilidad de tener una biopsia compatible con vasculitis sin tener la sospecha clínica fue menor al 1%, sin embargo, si se parte de la sospecha clínica la probabilidad aumenta al 22% (Tabla 4), lo cual resalta la importancia del enfoque clínico sistemático antes de definir si se hace o no la biopsia.

La principal fortaleza de este estudio es el diseño, ya que se estudiaron no sólo las biopsias de piel de pacientes con vasculitis, sino también con diagnósticos imitadores, lo cual permitió caracterizar y comparar ambos grupos. Además, por tratarse de biopsias estudiadas en un solo centro, todas fueron evaluadas por la misma patóloga, y los paraclínicos eran del mismo laboratorio. Las mayores limitaciones son el diseño retrospectivo y la falta de información sobre el seguimiento de los pacientes, que impidió conocer la evolución y el efecto de las terapias instauradas. Además, por el diseño se combinó la información sobre las biopsias de vasculitis de mediano y pequeño vaso, y los diagnósticos imitadores de ambos grupos.

4.5. Conclusiones

Este estudio mostró que la gran mayoría de pacientes en quienes se sospechó vasculitis tenían diagnósticos imitadores, predominando la urticaria.

Los pacientes con diagnóstico confirmado de vasculitis presentaron mayor frecuencia de mialgias en gastrocnemios, artritis o artralgiás, distribución de las lesiones en pantalón, hematuria y neutrofilia, en comparación con los pacientes que tenían diagnósticos imitadores. La biopsia de piel como herramienta diagnóstica para vasculitis, es útil siempre y cuando se ordene partiendo de la sospecha clínica.

Referencias

1. Ramos-e-silva M, Carneiro SCS. Cutaneous Vasculitis in Latin America. (99).
2. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: Mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL. 2). doi:10.1186/ar2193
3. Ting T V. Diagnosis and Management of Cutaneous Vasculitis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):321-346. doi:10.1016/j.pcl.2013.11.007
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-941. doi:10.1136/ard.2005.046300
6. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):790-797. doi:10.1136/ard.2009.116624
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein

- purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
8. Sunderkotter C, Zelger B, Chen K, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2018;70(2):171-184. doi:10.1002/art.40375
 9. Morita TCAB, Trés GFS, Criado RFJ, Sotto MN, Criado PR. Update on vasculitis: an overview and dermatological clues for clinical and histopathological diagnosis – part I. *An Bras Dermatol*. 2020;95(3):355-371. doi:10.1016/j.abd.2020.01.003
 10. Gonzalez-gay MA, Garcia-porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:56-61.
 11. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *co-rheumatology*. 2019;31(1):46-52. doi:10.1097/BOR.0000000000000563
 12. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010;56:3-23. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03443.x
 13. Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous Manifestations of Vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(5):348-360. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.01.007
 14. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 suppl 44):s52-56.
 15. Lath K, Chatterjee D, Saikia UN, et al. Role of Direct Immunofluorescence in Cutaneous Small-Vessel Vasculitis: Experience From a Tertiary Center. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(9):661-666. doi:10.1097/DAD.0000000000001170
 16. Frumholtz L, Laurent-roussel S, Lipsker D, Terrier B. Cutaneous Vasculitis : Review on Diagnosis and Clinicopathologic Correlations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020:e1-13.
 17. Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis. *Turkish Arch Pediatr*. 2015;50:194-205. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2015.2363
 18. Morita TCAB, Criado PR, Criado RFJ, Trés GFS, Sotto MN. Update on vasculitis: overview and relevant dermatological aspects for the clinical and histopathological diagnosis – Part II. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):493-507. doi:10.1016/j.abd.2020.04.004
 19. Micheletti RG. Cutaneous vasculitis in rheumatologic disease: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):561-566. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.04.012
 20. Re M L, Di Martino B, Rodríguez Mais M, Bolla L. Systemic vasculitis with cutaneous involvement, in the Department of Dermatology, Faculty of Medical Sciences, National University of Asuncion. *An la Fac Ciencias Médicas*. 2017;50(2):23-34. doi:10.18004/anales/2017.050(02)23-034
 21. Demirkesen C. Approach to cutaneous vasculitides with special emphasis on small vessel vasculitis: Histopathology and direct immunofluorescence. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):39-44. doi:10.1097/BOR.0000000000000346
 22. Ansell BM, Falcini F. Cutaneous vasculitis in children. *Clin Dermatol*. 1999;17(5):577-580. doi:10.1016/S0738-081X(99)00077-2
 23. Hsi AC, Rosman IS. Histopathology of Cutaneous Inflammatory Disorders in Children. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21(2):115-149. doi:10.1177/1093526617748781

24. Lava SAG, Milani GP, Fossali EF, Simonetti GD, Agostoni C, Bianchetti MG. Cutaneous Manifestations of Small-Vessel Leukocytoclastic Vasculitides in Childhood. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017;53:439-451. doi:10.1007/s12016-017-8626-3
25. Carlson JA, Chen K. Cutaneous Vasculitis Update : Small Vessel Neutrophilic Vasculitis Syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(6):486-506.
26. López de Maturana L D, Amaro B P, Segovia G L, Balestrini D C. Vasculitis cutánea de vasos pequeños: Revisión clínica en 32 casos. *Rev Med Chil*. 2004;132(2):165-170. doi:10.4067/S0034-98872004000200005
27. Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Flores-Suárez L, et al. Etiología de las vasculitis cutáneas: Utilidad de una aproximación sistémica. *Gac Med Mex*. 2018;154(1):62-67. doi:10.24875/GMM.17002773
28. Johnson EF, Wetter DA, Lehman JS, Hand JL, Davis DMR, Tollefson MM. Leukocytoclastic vasculitis in children: clinical characteristics, subtypes, causes and direct immunofluorescence findings of 56 biopsy-confirmed cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(3):544-549. doi:10.1111/jdv.13952
29. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticarial Vasculitis: A Retrospective Study of 15 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2013;104(7):579-585. doi:10.1016/j.adengl.2012.12.005
30. Costeff H. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. *Arch Dis Child*. 1966;41(220):681-683. doi:10.1136/adc.41.220.681
31. de Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, et al. Schwartz Formula: Is One k-Coefficient Adequate for All Children? *PLoS One*. 2012;7(12):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0053439
32. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(2):139-274. doi:10.1038/kisup.2012.9
33. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203863
34. Imbernón-Moya A, Vargas-Laguna E, Burgos F, Fernández-Cogolludo E, Aguilar-Martínez A, Gallego-Valdés MÁ. Urticaria vasculitis in a child: a case report and literature review. *Clin Case Reports*. 2017;5(8):1255-1257. doi:10.1002/ccr3.1027
35. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):994-1005. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.962
36. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: A retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(2):166-170. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02891.x
37. Linskey KR, Kroshinsky D, Mihm MC, Hoang MP. Immunoglobulin-A - Associated small-vessel vasculitis: A 10-year experience at the Massachusetts General Hospital. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):813-822. doi:10.1016/j.jaad.2011.06.012
38. Feasel P, Billings SD, Bergfeld WF, Piliang MP, Fernandez AP, Ko JS. Direct immunofluorescence testing in vasculitis-A single institution experience with Henoch-Schönlein purpura. *J Cutan Pathol*. 2018;45(1):16-22. doi:10.1111/cup.13054
39. Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, de Carvalho JF. Epidemiological, clinical and

- laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):558-563.
doi:10.1016/j.autrev.2016.02.010
40. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, et al. Polyarteritis nodosa : lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:S52-56.
 41. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nat Publ Gr.* 2017. doi:10.1038/nrrheum.2017.68
 42. Morimoto A, Chen K-R. Reappraisal of histopathology of cutaneous polyarteritis nodosa. *J Cutan Pathol.* 2016;43(12):1131-1138. doi:10.1111/cup.12809
 43. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2476-2485. doi:10.1002/art.38024
 44. Kawakami T, Kimura S, Takeuchi S, Soma Y. Significance of Two Skin Biopsy Performances with Consecutive Deeper Sections in the Differential Diagnosis Between Cutaneous Polyarteritis Nodosa and Livedo Vasculopathy. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):84-85. doi:10.2340/00015555-1603
 45. Caldeira T, Meireles C, Cunha F, Valbuena C, Aparício J, Ribeiro A. Systemic polyarteritis nodosa associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26(10):1733-1735. doi:10.1007/s10067-006-0486-9
 46. Tavares PN, Alves P, Grácio RL, et al. of Case Reports in Is Salmonella Infection Another Possible Trigger for Polyarteritis Nodosa ? of Case Reports in. *EJCRIM.* 2020:3-5. doi:10.12890/2020_001403
 47. Li L, Lao Y-H. Bacterial-Infection-Associated Polyarteritis Nodosa Presenting as Acute, Rapidly Progressive Multiple Hepatic Artery Aneurysms. *Vasc Endovascular Surg.* 2021;55(3):295-299. doi:10.1177/1538574420968682
 48. Ishiguro N, Kawashima M. Cutaneous polyarteritis nodosa: A report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work. *J Dermatol.* 2010;37(1):85-93. doi:10.1111/j.1346-8138.2009.00752.x
 49. Karadag O, Jayne DJ. Review Polyarteritis nodosa revisited : a review of historical approaches , subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:135-142.
 50. Wright DR, Davis JM, Robstad K, Shah MD, Keller MC, Froude JRL. Polyarteritis Nodosa Following Vaccination Against Hepatitis B Virus with Lower-Extremity Manifestations: A Case Report. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2019;109(3):241-245. doi:10.7547/17-121
 51. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: Results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 2004;145(4):517-522. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.046
 52. Matteoda MA, Bocián M, Stefano PC, Katsicas MM, Cervini AB. Cutaneous polyarteritis nodosa*. *1(Iv):188-190.*

6. Tablas e imágenes

TABLA 1: Características sociodemográficas, antecedentes y manifestaciones clínicas y paraclínicas de 72 pacientes en quienes se hizo biopsia de piel por sospecha de vasculitis

Variable	Muestra n = 72
Edad (DS)	8 ± 5
Sexo – Femenino	40 (56%)
Residencia – Urbana	61 (85%)
Ant. personal reuma	9 (13)
Ant. Familiar reuma	27 (38%)
Uso medicamento	29 (40%)
Sospecha diagnóstica inicial (indicación de la biopsia)	
Urticaria vasculítica	30 (42%)
Vasculitis leucocitoclástica (sin especificar)	11 (15%)
PAN (sistémica o cutánea)	9 (13%)
Vasculitis IgA	9 (13%)
Vasculitis asociada a enfermedad reumatológica	8 (11%)
Enfermedad de Finkelstein	2 (3%)
Otras vasculitis	2 (3%)
Vasculitis asociada a ANCA	1 (2%)
Diagnóstico final de vasculitis	
Biopsia confirmatoria de vasculitis	17 (24%)
Cuadro imitador	51(71%)
Tipo de vaso afectado en las biopsias confirmatorias de vasculitis	
Pequeño vaso	10 (59)
Mediano vaso	4 (6%)
No especificado	2 (3%)
Mediano y pequeño vaso	1 (1%)
Tipo de lesión biopsiada	
Púrpura	29 (40%)
Habón	26 (36%)
Nódulo	7 (10%)
Otras lesiones cutáneas	7 (10%)

No especificada	3 (4%)
Lesiones mucocutáneas	
Púrpura	35 (49%)
Habón	30 (42%)
Erupción maculopapular	12 (16%)
Úlceras orales	12 (16%)
Nódulo	11 (15%)
Angioedema	9 (13%)
Petequias	9 (13%)
Equimosis	4 (6%)
Distribución de las lesiones cutáneas	
En pantalón	10 (14%)
Generalizada	25 (35%)
Otra distribución	37 (51%)
Síntomas asociados	
Síntomas constitucionales	
Fiebre	40 (56%)
Pérdida de peso	10 (14%)
Síntomas músculoesqueléticos	
Artralgia/artritis	39 (54%)
Artralgia	25 (34%)
Artritis	14 (19%)
Mialgias en gastrocnemios	8 (11%)
Síntomas gastrointestinales	
Dolor abdominal	17 (24%)
Diarrea	8 (11%)
Vómito	5 (7%)
Angina mesentérica	5 (7%)
Odinofagia/disfagia	3(4%)
Síntomas respiratorios	
Tos	9 (13%)
Dolor pleurítico	3 (4%)
Manifestaciones neurológicas	
Cefalea	6 (8%)
Afección de nervio periférico (paresia-parestesia)	2 (3%)
Meningitis, síndrome cerebeloso y alteración del VI par	1 (1%)
Otras manifestaciones	

Uveítis	3 (4%)
Otras	28 (39%)
Paraclínicos	
Hb g/dl (n = 69)	12.2 (10.8 – 13.4) *
Leucocitos células/mm ³ (n = 69)	10100 (7400 – 14600) *
Neutrófilos células/mm ³ (n = 69)	5390 (4000 – 8120) *
Linfocitos células/mm ³ (n = 69)	2728 (1700 – 4515) *
Plaquetas células/mm ³ (n = 67)	328000 (252000 – 464000) *
VSG mm/H (n = 53)	38 (19 – 68) *
PCR mg/dl (n = 58)	2.1 (0.6 – 6.4) *
C3 mg/dL (n = 41)	135 (103 – 171) *
C4 mg/dl (n = 41)	25 (18 – 35) *
ANA ordenados	41 (57%)
Positivos	23 (32%)
ANCA ordenados (ninguno positivo)	7 (10%)
Anti-DNA nativo ordenado	15 (21%)
Positivo	4 (6%)
Hematuria	7 (10%)
Proteinuria	6(%)

+Promedio (Desviación estándar DS) *Medianas (Rango intercuartílico IQR) ANA = anticuerpos antinucleares, ANCA = anticuerpo anticitoplasma del neutrófilo, Ant = antecedente, C = complemento, DNA: Desoxyribonucleic acid, Hb = hemoglobina, PCR = Proteína C reactiva, VSG = Velocidad de sedimentación globular

TABLA 2: Distribución de los pacientes por grupos, de acuerdo con los resultados de las biopsias de piel y a los diagnósticos finales	Grupo 2 Pacientes con diagnóstico de vasculitis por otros medios diagnósticos y/o clínica n=4	Grupo 3 Pacientes con otros diagnósticos imitadores de vasculitis (Biopsias de piel y otros criterios negativos para vasculitis) n= 51
Grupo 1 Pacientes con confirmación histológica de vasculitis n=17		
PAN (4)	PAN (1)	Urticaria no vasculítica (19)
Vasculitis IgA (5)	Vasculitis IgA (2)	Exantema viral (5)
Urticaria vasculítica (3)	-	Dermatosis neutrofílica (3)
Vasculitis asociada a enfermedad reumatológica (2)	-	Eritema nudoso (2)
Vasculitis asociada a infección (2)	Vasculitis asociada a infección (1)	Eritema multiforme (2)
Vasculitis leucocitoclástica sin	-	Lupus cutáneo (2)

especificar (1)		
		Exantema en enfermedad autoinflamatoria (2)
		Infiltración leucemoide (2)
		Úlceras no vasculítica (2)
		Otros** (7)
		Sin diagnóstico definido (5)

Abreviaciones usadas: IgA = inmunoglobulina A, PAN: Poliarteritis nudosa

**Otros: Foliculitis supurativa, EIVH, dermatitis de contacto, dermatitis purpúrica, picadura de insecto, dermatitis granulomatosa intersticial asociada a LES, síndrome de Wells

TABLA 3: Comparación entre los grupos

	Grupo 1 Vasculitis confirmada por biopsia de piel n = 17 (24%)	Grupo 2 Vasculitis diagnosticada por otro examen n = 4 (5%)	Grupo 3 Cuadros imitadores n = 51 (71%)	Valor p Grupo 1 vs Grupo 3	Valor p Grupo 1&2 vs Grupo 3
Edad	9 ± 4	13 ± 4	7 ± 5	0.313	0.105
Sexo - Femenino	11 (65%)	0	29 (57%)	0.569*	0.728*
Residencia - Urbana	13 (76%)	1 (25%)	47 (92%)	0.133	0.005
Ant personal reuma	4 (24%)	1 (25%)	4 (8%)	0.212	0.118*
Ant Familiar reuma	4 (24%)	0	23 (45%)	0.156	0.060
Uso medicamento	7 (41%)	2 (50%)	20 (39%)	0.886*	0.775*
Hb	12.6 (11.9 – 13.1)	11.1 (10.6 – 12.9)	12.2 (10.0 – 13.5)	0.328	0.419
Leucocitos	13900 (8400 – 15990)	10700 (7900 – 25800)	10000 (6800 – 14100)	0.189	0.179
Neutrófilos	7605 (4865 – 11400)	7490 (5530 – 22260)	4775 (3573 – 7088)	0.037	0.019
Linfocitos	2728 (1450 – 4060)	1851 (1220 – 2323)	3118 (1824 – 4636)	0.474	0.215
Plaquetas	363000 (276000 – 444000)	402000 (257500 – 525500)	324500 (200000 - 441000)	0.252	0.197
VSG	43.5 (35 – 80)	57 (18 – 102)	31 (15 – 64)	0.216	0.219
PCR	1.9 (0.4 – 6.4)	4.3 (0.6 – 20.6)	2.2 (0.7 – 5.7)	0.955	0.808
C3	159 (120 – 198)	147 (121 – 172)	133 (101 – 156)	0.148	0.125
C4	34 (20 – 44)	25 (16 – 35)	24 (18 – 31)	0.343	0.382
ANA	5 (29%)	1 (25%)	17 (33%)	0.999	0.694*
Anti-DNA	2 (12%)	0	2 (4%)	0.258	0.575
Hematuria	3 (18%)	2 (50%)	2 (4%)	0.001	0.002
Distribución pantalón	6 (35%)	2 (50%)	2 (4%)	0.002	0.001
Distribución general	1 (6%)	0	24 (47%)	0.003	<0.001
Fiebre	11 (65%)	1 (25%)	28 (55%)	0.577	0.862*
Mialgia gastrocnemios	6 (35%)	1 (25%)	1 (2%)	0.001	0.001
Artralgia	7 (41%)	3 (75%)	15 (29%)	0.385	0.140*
Artritis	7 (41%)	0	7 (14%)	0.015*	0.056*
Artralgia/artritis	14 (82%)	3 (75%)	22 (43%)	0.006	0.004
Pérdida de peso	5 (29%)	0	5 (10%)	0.106	0.118*
Angina mesentérica	3 (18%)	0	2 (4%)	0.095	0.144

Dolor abdominal 6 (35%) 2 (50%) 9 (18%) 0.129 0.063*

*Chi cuadrado de independencia

Las variables numéricas están en medianas (IQR) con rango Intercuartilico entre paréntesis, excepto la edad, que está con media más o menos desviación estándar. Las variables categóricas están en su valor absoluto con porcentaje entre paréntesis. La unidad de la hemoglobina está en g/dl, de los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, y plaquetas en células/mm³, la VSG en mm/h, la PCR, C3 y C4 en mg/dl. El número de los ANAS, Anti-DNA, y hematuria son los pacientes con estas pruebas positivas. Abreviaciones usadas: ANA = anticuerpo antinuclear, Ant = antecedente, C = complemento, DNA: Desoxiribonucleic acid, Hb = hemoglobina, PCR = Proteína C reactiva, VSG = Velocidad de sedimentación globular

TABLA 4: Análisis exploratorio

	Biopsia piel vasculitis	Biopsia negativa
Sospecha clínica	17	60
Sin sospecha clínica	3	348

	Valores (%)	Intervalos de confianza del 95%
Prevalencia	5	3 – 7
Sensibilidad	85	62 – 97
Especificidad	85	82 - 89
Área ROC	0.85	0.82 – 0.89
Valor predictivo positivo	22	13 - 33
Valor predictivo negativo	99	98 - 100

	Vasculitis	No vasculitis
Biopsia piel vasculitis	20	0
Biopsia piel no vasculitis	7	401

	Valores (%)	Intervalos de confianza del 95%
Prevalencia	6	4 – 9
Sensibilidad	74	54 – 89
Especificidad	100	99 – 100
Área ROC	0.87	0.79 – 0.95
Valor predictivo positivo	100	83 - 100
Valor predictivo negativo	98	97 - 99

FIGURA 1: proceso de selección de las biopsias

