

Tercer caso de vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria al uso de oxacilina: reporte de caso

Daniel Martin Arsanios^{1,*}, Daniel Felipe Cabezas², Andres Felipe Barragán¹, María Fernanda Estupiñán¹, Carlos Mauricio Calderón³, Elías Quintero-Muñoz⁴

Resumen

La vasculitis leucocitoclástica es una patología que compromete los vasos pequeños y cuya causa predominantemente se ha descrito como idiopática. Se presenta el caso de una mujer de 78 años hipertensa, diabética y con enfermedad renal crónica en estadio 5, que presentó lesiones limitadas a la piel posterior a la administración de oxacilina para manejo de bacteremia por SAMS. La presentación clínica se basó en purpuras palpables predominantemente en miembros inferiores y lesiones dolorosas coalescentes que formaban ampollas de contenido hemorrágico. Estas lesiones resolvieron gradualmente después del cambio de la terapia mencionada anteriormente. La biopsia fue compatible con vasculitis leucocitoclástica, con paraclínicos que descartaron causas infecciosas y autoinmunes.

Palabras claves: Vasculitis Cutánea; Vasculitis Leucocitoclástica; Reacción Adversa a Medicamentos; Oxacilina.

Third case in the literature of cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to oxacilin use

Abstract

Leukocytoclastic vasculitis is a pathology that involves small vessels and whose cause has been predominantly described as idiopathic. The clinical case of a 78-year-old woman with hypertension, diabetic and chronic stage 5 kidney disease, who presented limited skin lesions after administration of oxacillin for management of bacteremia by MSSA. The clinical presentation consisted on palpable purpura predominantly in the lower limbs and painful coalescent lesions that formed blisters of hemorrhagic content. Lesions gradually resolved after the change of the therapy mentioned above. The biopsy was compatible with leukocytoclastic vasculitis, with paraclinics who ruled out infectious and autoimmune causes.

Keywords: Cutaneous vasculitis; Leukocytoclastic Vasculitis; Adverse Drug Reaction; Oxacillin

Introducción

Las vasculitis por hipersensibilidad o leucocitoclástica, pertenecen a un grupo de patologías cuyo diagnóstico se remite a los hallazgos histopatológicos, en los que se observa el compromiso de los vasos pequeños, en especial las vénulas postcapilares dérmicas. Dentro de las etiologías, se han descrito predominantemente las idiopáticas, sin embargo, existen diferentes asociaciones, en su mayoría con procesos infecciosos, neoplasias o inclusive aquellas inducidas por fármacos^{1,2}. Reportamos el tercer caso descrito de asociación con oxacilina, en una paciente en la octava década de la vida que recibió manejo para bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS). El objetivo de este artículo

es dar a conocer dicha asociación con el fin de realizar un adecuado enfoque médico y tener en cuenta estas etiologías para manejar correctamente a estos pacientes.

Presentación del caso

Paciente femenina de 78 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente y enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal desde hace 4 años, no se describieron antecedentes alérgicos de importancia (había recibido previamente betalactámicos). Consultó por cuadro clínico de 2 días de evolución de fiebre no cuantificada, escalofríos, astenia, adinamia e hiporexia y deterioro de la clase funcional de II/IV a III/IV en la escala

1 Residente de medicina interna, Universidad de La Sabana -Chía, Colombia.

2 Estudiante de Medicina, Universidad de La Sabana-Chía, Colombia.

3 Médico internista Hospital Universitario La Samaritana - Grupo investigación RICAUTA

4 Médico, Universidad de La Sabana-Chía, Colombia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinarsanios@gmail.com

Universidad de La Sabana Chía. Teléfono +57 3202131092

Recibido: 25/02/2020; Aceptado: 28/05/2020

Cómo citar este artículo: D.M. Arsanios, *et al.* Tercer caso de vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria al uso de oxacilina: reporte de caso. *Infectio* 2021; 25(1): 45-48

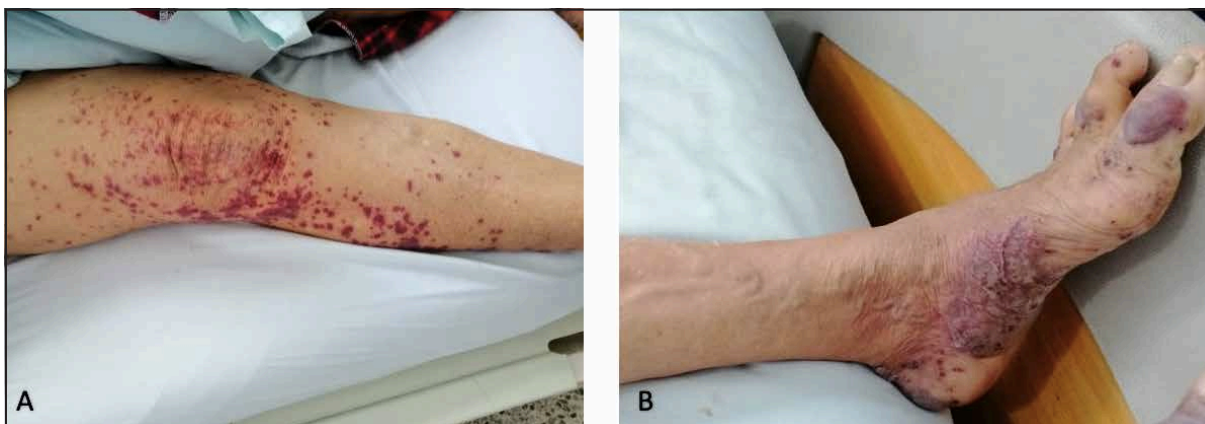


Fig. 1. Hallazgos físicos al ingreso A) Lesiones purpúricas en cara externa de miembro inferior derecho B) Ampolla hemorrágica tensa en dorso de artejo en pie izquierdo.



Fig. 2. Evolución clínica al examen físico A) Disminución marcada de las lesiones purpúricas en miembro inferior derecho B) Reabsorción de contenido hemorrágico en ampolla de dorso de artejo en pie izquierdo.

NYHA (New York Heart Association). Al examen físico se registró tensión arterial 168/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 105 latidos por minuto, temperatura 38.8°C, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, con signos de infección en el sitio de inserción del catéter de hemodiálisis, así como signos de congestión central y periférica. Se consideró síndrome congestivo secundario a disfunción del catéter de hemodiálisis, por lo cual se inició vancomicina y piperacilina tazobactam de forma empírica, adicionalmente se realizó cambio de catéter de hemodiálisis y toma de hemocultivos. Cinco días después, la respuesta inflamatoria disminuyó junto a los signos de congestión. En los hemocultivos, se reportó SAMS por lo que se realizó ajuste en el tratamiento, iniciando oxacilina 2 gramos intravenosa cada 4 horas; no obstante, 24 horas después del inicio del tratamiento con oxacilina, la paciente presentó purpuras palpables predominantemente en miembros inferiores que no desaparecían a la digitopresión y lesiones dolorosas coalescentes, que luego formaban ampollas de contenido hemorrágico (Fig. 1). También presentó algunas lesiones purpúricas en miembros superiores de similar aspecto, pero en menor cantidad. Los paraclínicos se pueden observar en la Tabla 1, además de un ecocardiograma transtorácico que no evidenció imágenes sugestivas de vegetaciones. Posterior a la aparición de las lesiones, se realizó el cambio de terapia antibiótica a cefazolina 1g cada 24 horas asociada a gentamicina 102 mg

IV cada 72 horas y se realizó biopsia de dichas lesiones. Cinco días después las lesiones aumentaron en número y extensión, por lo cual se indicó daptomicina 260 mg cada 48 horas y prednisona de 1mg/kg de peso. En 24 horas, las lesiones cutáneas resolvieron satisfactoriamente (Fig. 2), el reporte de la biopsia correspondía a vasculitis leucocitoclástica y por mejoría clínica se dio egreso hospitalario.

Discusión

La vasculitis leucocitoclástica cutánea (también llamada angéitica cutánea leucocitoclástica) es un tipo de vasculitis de un solo órgano (*single-organ vasculitis*)³, que se limita a la piel y presenta diversas causas entre las que sobresalen las causas idiopáticas, aquellas asociadas a medicamentos, infecciones, las enfermedades del tejido conectivo y las neoplasias⁴. Se manifiesta clínicamente como purpuras palpables en los miembros inferiores asociado a pápulas, bulas, placas, nódulos o úlceras. Estas lesiones también pueden aparecer en el tronco y las extremidades superiores hasta en un tercio de los pacientes⁵. Histológicamente se observa la infiltración neutrofilica de los vasos de pequeño calibre en la dermis, leucocitoclásis (ruptura del leucocito) con la consecuente formación de polvo nuclear, además de necrosis focal en la pared del vaso o necrosis fibrinoide y extravasación de glóbulos rojos^{6,7}.

La proporción de efectos adversos por hipersensibilidad a los medicamentos ocupa un importante porcentaje en la población general. Un metaanálisis con estudios realizados entre 1966 y 1996 reportó que el 10.9% de los pacientes hospitalizados presentaron una reacción adversa durante su estancia hospitalaria⁸. En cuanto a la vasculitis cutánea de pequeño vaso, aproximadamente el 50% de los casos son idiopáticos, sin embargo, en aquellos casos en donde se identifica el desencadenante, del 15-20% de los casos está asociado a infecciones, el 15-20% asociado a enfermedades del tejido conectivo, el 10-15% debido a fármacos y, por último, menos del 5% asociada a neoplasias. Dentro de los medicamentos, en primer lugar, está la familia de los antibióticos β -lactámicos como agentes causales⁹. En un estudio retrospectivo realizado en el 2014 en España se identificaron 239 casos de vasculitis cutánea por fármacos de los cuales 149 de ellos fueron por antibióticos, principalmente β -lactámicos con una proporción de 45,6% (109 casos), de los cuales el 38,4% fueron debido a penicilinas naturales y el 7,1% para cefalosporinas¹⁰⁻¹². Por otra parte la guía de procedimientos diagnósticos para sospecha de hipersensibilidad a β -lactámicos publicada en 2019, muestra como en la gran mayoría, los casos de alergia son en pacientes pediátricos y en la población adulta se estima únicamente en un 2%¹⁷.

Como mecanismo fisiopatológico se ha descrito la presencia de reacción de hipersensibilidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, que se deben principalmente a similitudes en las cadenas laterales y estructuras tridimensionales idénticas, sin embargo esto se ha descrito con aquellas cefalosporinas que tienen en su región R1 un grupo Amino (NH₂), el cual no está presente en la Cefazolina¹⁷, terapia de sustitución que fue utilizada en nuestro caso y con lo cual se presentó mayor deterioro clínico, considerándose por clasificación clínica un reacción de hipersensibilidad tipo III (Vasculitis de hipersensibilidad).

Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad secundarias a la oxacilina son sumamente infrecuentes. Hasta el momento, solo se han presentado 2 reportes de caso previos^{13,14}.

El primer caso, mujer de 32 años con antecedente de uso de drogas intravenosas e infección por el virus de la hepatitis C; con diagnóstico neumonía adquirida en la comunidad tratada inicialmente con Levofloxacina, sin embargo, con hemocultivos cocos gram positivos con manejo empírico con Vancomicina. Posteriormente cursó con Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide por SAMS, por lo que se inició. Doce días después aparición de pápulas purpúricas bilaterales en manos y pies, las cuales evolucionaron a bulas en 48 horas. Las biopsias mostraron necrosis fibrinoide de vasos pequeños consistente en vasculitis leucocitoclástica. Se suspendió la oxacilina y hubo resolución de los síntomas. La relación entre oxacilina y la vasculitis se hizo por la relación cronológica, patológica y clínica¹³. El segundo hace referencia a un hombre de 67 años, con antecedente de alcoholismo y anemia por déficit de vitamina B12, con Bacteriemia por SAMS por lo cual se inició oxacilina 1 g cada 6 horas. Dos días después la infección resolvió, sin

embargo, ocho días después presentó lesiones petequiales difusas, simétricas y purpuras palpables en miembros inferiores. Un día después desarrolla bulas hemorrágicas, simétricas que se extendían al área sacra, espalda, abdomen, brazos, manos y dedos. Se tomaron biopsias que evidenciaron vasculitis con polimorfonucleares, eosinófilos y polvo nuclear compatible con vasculitis leucocitoclástica. Se inició metilprednisolona 80 mg iv cada 8 horas por tres días, se ajustó manejo a vancomicina con lo cual resolvieron las lesiones cutáneas¹³.

Al comparar los casos anteriores con el nuestro, podemos concluir que el diagnóstico de la vasculitis leucocitoclástica en todos los casos se realizó por la correlación cronológica, clínica y patológica; se podría sospechar en los tres casos que las lesiones se desencadenaron por los antibióticos recibidos, aun así, deben excluirse otras causas secundarias¹⁵. No obstante, en los tres casos tras la suspensión de la oxacilina la resolución de las lesiones fue rápida y basado en los criterios de Naranjo, los tres casos serían "posibles"¹⁶. El diagnóstico histológico es mucho más claro, ya que en los tres reportes se evidencia infiltración por polimorfonucleares neutrófilos, leucocitoclasia y necrosis fibrinoide. En la clasificación clínica el exantema maculo-papular puede presentarse entre los días 4-14¹⁷; en nuestro caso su aparición fue desde las siguientes 24 horas de la aparición y sin intensificaron hacia el cuarto día de tratamiento, sin embargo, dichas lesiones evidenciadas no cumplen criterios para pustulosis exantemato-sa aguda generalizada (PEGA) cuadro mayormente descrito en la clasificación en las primeras 24 horas¹⁷.

El tratamiento en estos casos es la suspensión del medicamento, el uso de corticoides es discutido, no obstante, en 2/3 pacientes recibieron concomitantemente corticoides, sin embargo, el en reporte realizado por Mericliker et al., no se reportó el uso de corticoides y tampoco se determinó el tiempo en la resolución de los síntomas por lo cual no se podría hacer una comparación en el tratamiento¹³. Es de aclarar que en este grupo de pacientes en los que se reporta alergia a los β -lactámicos, los costos de atención son más elevados por el requerimiento de uso de antibióticos de amplio espectro, incrementando de esta manera el riesgo de resistencia microbiana y daño colateral asociado, como la presencia de mayor colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Enterococos* resistentes a vancomicina, así mismo la estancia hospitalaria es más prolongada¹⁷.

En conclusión, este es el tercer caso de vasculitis leucocitoclástica mediada por oxacilina, corresponde a una patología causada por una reacción de hipersensibilidad conformándose como una vasculitis de pequeño vaso; afortunadamente esta patología se considera infrecuente. Presenta dificultades en su abordaje ya que su presentación clínica nos obliga a descartar siempre compromiso sistémico, lo más importante en esta complicación es el reconocimiento oportuno para discontinuar el antibiótico, por tal razón es esencial el conocimiento de nuevas reacciones adversas de fármacos usados comúnmente como la oxacilina.

Tabla 1. Paraclínicos obtenidos de la paciente al momento de la presentación de las lesiones.

Tipo de examen	Parámetro	Valores
Cuadro hemático	Leucocitos	14.940 cel/mm ³
	Neutrófilos	83.8%
	Hemoglobina	10.9 g/dL
	Hematocrito	33.5%
	Plaquetas	183.000 cel/mm ³
Función renal	VSG	90 mm/h
	Creatinina	5.22 mg/dL
	Nitrógeno ureico	33.48
Inmunológicos	Uroanálisis	Normal
	IgA	42 mg/dl
	IgG	658 mg/dl
	ANCAS	No reactivo
	C3	88 mg/dl
	C4	28 mg/dl
Infecciosos	Factor reumatoideo	130.9 UI/mL
	HBsAg	Negativo
	Anti-HBs	1 mUI/mL
	HBcAg	Negativo
	Anticuerpos hepatitis C	Negativo

Responsabilidades éticas

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 han 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.

Fuentes de financiación. El presente artículo se desarrolló con recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Baigrie D, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis (Hypersensitivity Vasculitis) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Aug 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489227>
- Hussain N, Mustafa U, Davis J, Thakkar S, Alaa A, Mirrahimov AE, et al. Indomethacin-Related Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Dermatol*. 2013 Jan;5(1):33–7.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
- Marzano A V., Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb 1;12(4):467–76.
- Einhorn J, Levis JT. Dermatologic Diagnosis: Leukocytoclastic Vasculitis. *Perm J*. 2015 Jun 1;19(3):77–8.
- Micheletti RG, Werth VP. Small Vessel Vasculitis of the Skin. *Rheum Dis Clin NA* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 29];41(1):21–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.006>
- Younger DS, Carlson A. Dermatologic Aspects of Systemic Vasculitis. *Neurol Clin*. 2019 May;37(2):465–73.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200.
- Mohamed Z. Hypersensitivity vasculitis in a young adult. *Indian J Allergy, Asthma Immunol*. 2018;32(2):78.
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, et al. Drug-associated cutaneous vasculitis: Study of 239 patients from a single referral center. *J Rheumatol*. 2014 Nov 1;41(11):2201–7.
- Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Netherlands J Med*. 2012;70(1):12–7.
- Lum PN, Woo PC, Wong SS, Yuen K. Leukocytoclastic vasculitis complicating *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Aug 1;37(4):275–7.
- Mericiler M, Shnawa A, Al-Qaysi D, Fleisher J, Moraco A. Oxacillin-induced leukocytoclastic vasculitis. *IDCases*. 2019 Jan 1;17:e00539.
- Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with oxacillin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001 Mar 1;39(3):191–4.
- Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA. A Practical Approach to the Diagnosis, Evaluation, and Management of Cutaneous Small-Vessel Vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Aug 23;15(4):299–306.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
- Wurpts, G., Aberer, W., Dickel, H., Brehler, R., Jakob, T., Kreft, B., Mahler, V., Merk, H., Mülleneisen, N., Ott, H., Pfützner, W., Röseler, S., Ruëff, F., Sitter, H., Sunderkötter, C., Trautmann, A., Treudler, R., Wedi, B., Worm, M. and Brockow, K., 2019. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergy Journal International*, 28(5), pp.121-151.