

Vasculitis leucocitoclástica, clasificación y abordaje diagnóstico.

Leukocytoclastic vasculitis, classification and diagnostic approach.

José Manuel Gil-Ramos^{1,a}, Gabriela Coronado-Magalhaes^{1,a}, Lina María Martínez-Sanchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

José Manuel Gil Ramos
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7158-8778>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: jose.gil@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 14 de septiembre de 2023.

ACEPTADO: 10 de enero de 2024.

RESUMEN

La vasculitis leucocitoclástica cutánea también conocida en la literatura como angitis cutánea leucocitoclástica, vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis de vasos cutáneos pequeños, es una de las vasculitis cutáneas más frecuentes y se caracterizan por la presencia de procesos inflamatorios que se dan en los vasos sanguíneos por distintas causas, entre ellas farmacológicas, infecciosas, por enfermedades autoinmunes, paraneoplásicas y en el 50% de los casos son idiopáticos. Su clasificación se puede hacer según el patrón histológico o según su etiología. La presentación clínica es muy variada y polimorfa, reportándose en la mayoría de los pacientes la púrpura, lesiones de tipo urticariforme, ulceraciones, placas eritematosas, lesiones vesiculobullosas, nódulos, pápulas eritematosas, arteriolitis, hipersensibilidad y necrosis. Se han descrito diferentes factores pronósticos para esta enfermedad que son de gran importancia para guiar un tratamiento oportuno y la progresión de esta, por lo que posteriormente se describirán los elementos de mayor peso a tomar en cuenta.

Palabras clave: Vasculitis, vasculitis leucocitoclástica cutánea, dermatología, reumatología.

ABSTRACT

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis is also known in the literature as cutaneous leukocytoclastic angitis, hypersensitivity vasculitis and cutaneous vasculitis of small vessels. It is one of the most frequent cutaneous vasculitis and is manifested by the presence of inflammatory processes that occur at the blood vessels for different causes including pharmacological, infectious, autoimmune and paraneoplastic diseases and in 50% of cases they are idiopathic. Its classification can be done according to its histological pattern or according to its etiology. The clinical presentation is similar in most cases, with purpura, urticarial-like lesions, ulcerations, erythematous plaques, vesiculobullous lesions, nodules, erythematous papules, arteriolitis, hypersensitivity, and necrosis being reported in several patients. Different prognostic factors have been described for this disease that are important to guide timely treatment and its progression, so the main elements to be considered will be described later.

Key words: Vasculitis, leukocytoclastic, cutaneous, dermatology, rheumatology.

Gil-Ramos JM, Coronado-Magalhaes G, Martínez-Sanchez LM. Vasculitis leucocitoclástica, clasificación y abordaje diagnóstico. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):43-49.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis leucocitoclástica cutánea (VLC) se manifiesta con mayor frecuencia, como una púrpura palpable que ocurre comúnmente en miembros inferiores; también es conocido como angitis cutánea leucocitoclástica, vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis de vasos cutáneos pequeños.¹⁻³ Clínicamente, las lesiones distintivas son eritematosas, se presentan pápulas que no palidecen conocidas como púrpura palpable y máculas, urticaria, úlceras y necrosis.²⁻⁵ Además, pueden estar asociadas con enfermedades autoinmunes o secundaria a infecciones subyacentes, medicamentos, trastornos vasculares del colágeno o malignidad.⁶⁻⁸

Es importante considerar que la VLC se limita principalmente a los pequeños vasos sanguíneos de la piel, pero puede estar asociada a una vasculitis sistémica o afectaciones extracutáneas.^{3,9,10} Entre ellas se encuentran las causas renales, musculoesqueléticas, gastrointestinales, pulmonares, neurológicas y oculares.^{3,11} Esta tiene una incidencia de 30 casos por millón de personas por año^{6,7,12} y afecta hombres y mujeres por igual, el límite de edad es muy variable, desde los cinco a los 93 años con una media de 48,5 años.^{6,7,11,12} El 50% de los casos de VLC son idiopáticos, aunque también se asocia con vasculitis sistémica, vasculitis asociada a inmunocomplejos y enfermedad del tejido conectivo.^{3,13} La VLC puede estar asociada con infección entre un 15% a 20%, trastornos autoinmunes y del tejido conectivo en un 15% a 20%, nuevos medicamentos en un 10% a 15% y malignidad 5% y raramente se puede presentar VLC asociada a procesos de inmunización incluida la vacuna contra la influenza.^{8,14-16}

La alteración vascular debe alertar al médico a posibles diagnósticos como las neoplasias hematológicas.⁴ Histológicamente, la lesión se caracteriza por un proceso inflamatorio angiocéntrico asociado a leucocitoclasia (fragmentación de neutrófilos), necrosis fibrinoide, edema endotelial, y daño vascular ocasionado por el infiltrado neutrofilico.^{5,6,13}

ETIOLOGÍA DE LA VASCULITIS LEUCOCLÁSTICA

Muchas veces no es posible identificar la etiología, por lo que se denominan de origen “idiopático” después de una investigación exhaustiva y no encontrar una causa, son las que con mayor frecuencia se presentan con un 44%-55% de los pacientes con vasculitis cutáneas, seguida de la etiología infecciosa, medicamentosa y neoplásicas respectivamente.¹⁷⁻¹⁹

Del 10% al 20% de las VLC se asocian al consumo de medicamentos, entre ellos los más comúnmente mencionados son los AINES y antibióticos como la amoxicilina.^{20,21} Las infecciones se asocian en un 20% al desarrollo de VLC, siendo las infecciones del tracto respiratorio superior causadas por estreptococo, las hepatitis virales, salmonella no tifoidea, micobacterias, las infecciones por

VIH y parvovirus B19 las más descritas en la literatura.²² Las infecciones por el virus de la hepatitis C recientemente también se han asociado con varios trastornos de la piel entre ellos la VLC.²³ También existen varias enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo que se asocian con el desarrollo de VLC, incluido el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la enfermedad inflamatoria intestinal y las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA.¹⁸ En la AR la piel es el sitio extra articular más afectado. En cuanto al LES aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan vasculitis, la VLC se presenta en el 90% de los casos.¹⁸

En raras ocasiones las VLC se asocian con neoplasias, estas representan menos del 1% de las etiologías de las VLC, sin embargo las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos son los más descritos.¹⁸ Sánchez-Guerrero *et al*; seleccionaron a 222 pacientes con neoplasias y diagnosticados de vasculitis cutáneas y sistémicas, en la mayoría de estos pacientes las vasculitis se limitaron a pequeños vasos cutáneos o se caracterizaron histológicamente como vasculitis leucocitoclástica.²⁴ Entre las neoplasias hematológicas se han descrito la leucemia de células pilosas y el linfoma de células B no Hodgkin, como la neoplasia más frecuente en pacientes con VC.²⁵

ASOCIACIÓN DE LA VASCULITIS CON EL USO DE FÁRMACOS

La vasculitis inducida por medicamentos (VID) representa hasta un 10-24% de las vasculitis leucocitoclásticas, estas se definen como “cualquier caso de vasculitis inflamatoria en el que un fármaco específico (incluidas las toxinas) se establece como agente causal de la enfermedad cuando se excluyen otras formas de vasculitis”.²⁶ La VID se ha asociado con casi todas las clases de medicamentos y varias drogas recreativas, estas vasculitis comprometen pequeños, medianos y grandes vasos.²⁶

Varios medicamentos producen hipersensibilidad en los vasos sanguíneos incluidos los medicamentos mencionados anteriormente como algunos antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos, quimioterapéuticos, interferones, fármacos antitiroideos, hidroclorotiazida, hidralazina, minociclina, penicilina y algunas vacunas.^{27,28} La vasculitis cutánea inducida por fármacos se caracteriza por la presencia de procesos inflamatorios y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos.²⁹ Entre todas lesiones cutáneas provocadas por fármacos la vasculitis inducida por medicamentos es la menos frecuente.³⁰ La cocaína adulterada con Levamisol es causa de vasculitis de pequeños vasos que resulta en necrosis de la piel, causa pérdida de tejidos en la nariz, oídos, mamas y dedos.³¹ Los antitiroideos como la hidralazina y el propiltiouracilo se relacionan en gran medida a la presentación de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS).³² Otro espectro de reacciones cutáneas adversas son las relacionadas

con los anticoagulantes como la warfarina, heparina y los nuevos anticoagulantes orales como el rivaroxaban, estos pueden inducir la presentación de vasculopatía trombótica con necrosis cutánea posterior.³² Por lo general las lesiones responden a la suspensión de los medicamentos, por eso es considerado como el tratamiento principal de la VID, sin embargo en pacientes con lesiones persistentes y / o necrotizantes puede ser necesario iniciar tratamiento con glucocorticoides.³²

CLASIFICACIÓN DE LA VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

La vasculitis leucocitoclástica es definida como infiltrados de inmunocomplejos principalmente en las vénulas poscapilares superficiales, e Idealmente esa debe ser diagnosticada en una biopsia cutánea por sacabocado utilizando inmunofluorescencia directa para visualizar inmunocomplejos en los vasos afectados.³³ Frecuentemente las manifestaciones se limitan a piel, sin embargo, se puede comprometer otros órganos y es posible clasificar las vasculitis cutáneas según varios parámetros. Histológicamente se podrían clasificar según el *International Chapel Hill Consensus Conference 2012* en:

- Vasculitis de vasos grandes o Arteritis de Takayasu:
Arteritis de células gigantes
- Vasculitis de vasos medianos o Poliarteritis nodosa:
Enfermedad de Kawasaki
- Vasculitis de vasos pequeños:
Vasculitis asociada a ANCA
Poliangeítis microscópica.
Granulomatosis con poliangeítis (Wegener's).
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)
- Vasculitis de complejos inmunes:
Enfermedad anti-membrana basal
Enfermedad anti-membrana basal
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q):
- Vasculitis de vaso variable:
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Cogan
- Vasculitis de un solo órgano.
- Vasculitis asociada con enfermedad sistémica:
Vasculitis asociada con probable etiología

Sin embargo, la leucocitoclasia es una característica histológica de alguna de estas vasculitis, más específicamente las vasculitis de vasos pequeños como la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis, la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, las vasculitis de complejos inmunes como la vasculitis

crioglobulinémica, la vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein), la vasculitis anti C1q, la enfermedad de Behçet, entre otras.³⁴

La vasculitis leucocitoclástica puede ser clasificada según su patogenia, entre estas se encuentran la vasculitis producida por medicamentos, infecciones, trastornos del tejido conectivo, neoplasias malignas linfoproliferativas, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, trastornos mediados por complejos inmunes como crioglobulinemia, enfermedad del suero, vasculitis por IgA idiopática entre otras.³⁵

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

A la hora de evaluar las características clínicas se deben tener en cuenta ciertos parámetros que orienten a un correcto diagnóstico, entre ellos tener en cuenta que la gran cantidad de pacientes que padecen esta enfermedad son de sexo masculino entre 22 a 40 años y adicionalmente, poseen lesiones que generalmente son de un solo tipo.³⁵ Por otro lado, los pacientes pueden presentar demás síntomas como fiebre, síntomas gastrointestinales, renales, pulmonares y neurológicos posterior a una participación conjunta de vasculitis cutáneas luego de vasculitis sistémicas.³⁶ La VLC posee una presentación clínica establecida en la mayoría de los casos así que su diagnóstico dermatológico es sencillo por medio de de clínica e histología.^{37,38}

Se ha descrito que la mayoría de los pacientes presentan púrpura, (Figura 1) lesiones de tipo urticariforme, ulceraciones, placas eritematosas, lesiones vesiculobulosas, nódulos, pápulas eritematosas, arteriolitis, hipersensibilidad y necrosis.³⁹ Las lesiones urticariformes consisten en la conjugación de eritema y edema que se suelen resolver al cabo de 24 a 72 horas; sin embargo, estas lesiones pueden reaparecer en lugar donde previamente habían estado presentes o en lugares nuevos.⁴⁰ Pacientes con diferentes tipos de lesiones suelen presentar ulceraciones y púrpura palpable; normalmente esta púrpura se presenta en extremidades inferiores o en zona glútea y es la presentación clínica más común en pacientes con esta patología.³⁹⁻⁴¹

Se han evidenciado algunos casos donde personas que presentan lesiones ulcerosas, púrpura no palpable y nódulos poseen estas lesiones de forma generalizada y se ha destacado la aparición de púrpura palpable junto con urticaria en la parte superior de la cintura.³⁶ En estudios histopatológicos se evidencian hallazgos como necrosis fibrinoide en las paredes vasculares (Figura 2) junto con infiltrados con predominio de leucocitos (Figura 3) y desintegración de los núcleos de neutrófilos, la vasculitis podría compararse, con la experimentación del fenómeno de Arthus inducido cuyo fundamento consiste en una reacción necrohemorrágica, que surge como consecuencia del depósito de inmunocomplejos en la pared de los vasos, lo que origina una vasculitis con necrosis

de la pared vascular debida a una mecanismo de hipersensibilidad inmediata.⁴²

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA VLC

Histología

La VLC se diagnóstica por medio de un estudio clínico-histopatológico debe realizarse de una lesión temprana blanda y purpúrea (menos de 48 horas de evolución, con un sacabocado de 3mm - 4 mm incisional/escisional >6 mm), si es posible.^{3,12} En la biopsia se puede observar infiltración perivascular e intersticial de neutrófilos con extravasación de eritrocitos y depósito de fibrina.^{12,16,42} Hay edema pronunciado en la dermis papilar, con acumulo de neutrófilos en la epidermis suprayacente (Tabla 1).¹³

Historia clínica

Los factores causales o la existencia de enfermedad sistémica deben ser identificados en el interrogatorio, puesto que pueden revelar una enfermedad preexistente, consumo de medicamentos, infección bacteriana o viral y síntomas sugerentes de afectación sistémica.⁴³

Imagenología

Los estudios de imagen se usan para evaluar la extensión de la lesión, esclarecer diagnósticos diferenciales y evaluar las complicaciones. La radiografía anteroposterior de tórax se usa para descartar afectación vascular pulmonar o tumoraciones, la tomografía y la resonancia magnética pueden ser muy útiles al momento de evaluar los lechos vasculares, tumoraciones, afectación del tubo gastrointestinal, daño del parénquima pulmonar y cerebral.⁴³⁻⁴⁴ Finalmente, el diagnóstico específico se basa en la integración de los hallazgos de la historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio, histológicos y de imagen.⁴³⁻⁴⁵

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA

Se han descrito ciertos factores como marcadores o patologías concomitantes que influyen en la aparición de la vasculitis, su forma de presentación tomando como ejemplo la presencia de vasculitis leucocitoclástica asociada a IgA que tiene una estrecha relación con la presencia de anticuerpos anticardiolipina positivos, además de esto se ha visto que los pacientes con este tipo de vasculitis por IgA específicamente con IgA1, antiguamente conocido como enfermedad de Henoch-Schönlein se asocia frecuentemente con afección en tracto gastrointestinal y glomerulonefritis por depósito de IgA además de las manifestaciones presentadas en la piel, adicionalmente se ha observado una relación entre la vasculitis por IgA y una activación del complejo mayor de his-



Figura 1. Púrpura palpable. Fuente: Ricardo Suárez Fernández.

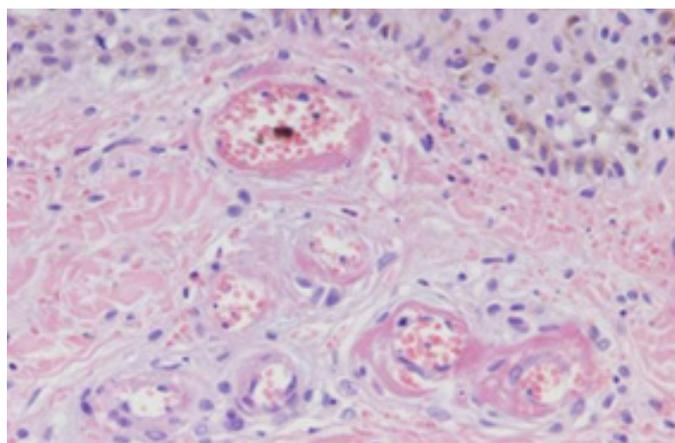


Figura 2. Necrosis fibrinoide de la pared vascular (H-E, x40). Fuente: Ricardo Suárez Fernández.

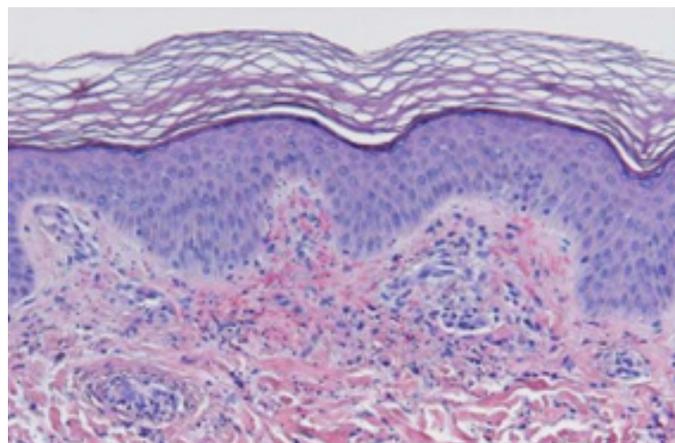


Figura 2. Vasculitis leucocitoclástica: leucocitoclastia, extravasación hemática (H-E, x10). Fuente: Ricardo Suárez Fernández.

to compatibilidad tipo II (HLA II).⁴⁶⁻⁴⁸ Por otro lado, es conocido que las infecciones por bacterias como *S. enteritidis* o *Mycobacterium chelonae* están más asociadas con el desarrollo de vasculitis leucocitoclástica, incluso podrían desencadenar complicaciones más graves como una linfadenitis en que se han observado en el caso de infecciones por *M. tuberculosis*.⁴⁹

En cuanto a la presencia de enfermedades concomitantes se ha establecido una relación entre la VLC y el LES, esto debido a que alrededor de 36% de los pacientes con LES tienen vasculitis leucocitoclástica, en este caso las manifestaciones exclusivamente cutáneas se hacen presentes en el 29,6% de estos pacientes.⁵⁰ Por otro lado, los pacientes con síndrome antifosfolípido han mostrado una fuerte asociación con la vasculitis por hipersensibilidad, en el caso particular de los pacientes con este síndrome se ha observado una mayor frecuencia de aparición de vasculitis en los pacientes masculinos y en lo que llevan un mayor tiempo de duración de la enfermedad desde el momento del diagnóstico.⁵⁰

En el caso específico del lupus las manifestaciones cutáneas tienen un mayor espectro clínico que en otras etiologías, entre ellas se incluyen la clásica púrpura palpable, las petequias, la presencia de vasculitis con urticaria, hemorragia lineal en zonas de pliegues, presencia de necrosis y de úlceras cutáneas, livedo reticularis, micro infartos, nódulos en las yemas de los dedos de las manos y los pies, nódulos subcutáneos y manchas de Janeway.⁵⁰ La vasculitis leucocitoclástica cuando se debe a una lesión paraneoplásica pueden ser causados hasta aproximadamente en un 75% por neoplasias hematológicas, entre ellas la leucemia linfocítica crónica que aunque se ve limitada a ciertos casos aislados se ve fuertemente asociada a varios síndromes paraneoplásicos de origen autoinmune, sin embargo la leucemia linfocítica no se caracteriza por vasculitis leucocitoclástica sistémica, sino más frecuentemente por las manifestaciones cutáneas.⁵¹

CONCLUSIONES

En conclusión, la vasculitis leucocitoclástica (VCL) es un patrón histológico que se puede presentar en una amplia gama de enfermedades entre ellos las vasculitis asociadas a ANCAS, vasculitis asociadas a complejos inmunes y vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo. El uso correcto de métodos diagnósticos y su clasificación es de importancia para identificar las lesiones dermatológicas que se manifiestan y obtener diagnósticos diferenciales para estimar de mejor manera la evolución de esta.

La aparición de estas vasculitis debe ser de análisis debido a que puede ser de ayuda para alarmar al tratante sobre posibles patologías coexistentes o demás neoplasias que pueden llegar a exacerbar el cuadro clínico o deteriorar el mismo estado del paciente. La presencia de estas vasculitis suele ser dirigidas etiológicamente a infecciones y trastornos autoinmunes y en su gran

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.^{12,22,40}

Examen	Características
Estudio histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia del área afectada que demuestra: • leucocitos y detritos neutrofilicos que rodean los vasos pequeños en la dermis superficial. • Daño vascular visto como fibrina en las paredes de los vasos. • Glóbulos rojos extravasados. • Se puede evidenciar o no necrosis fibrinoide.
Biometría hemática	
Antimieloperoxidasa	
Anticuerpos antifosfolípidos	
Autoanticuerpos antinucleares	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten establecer diagnósticos diferenciales.
Química sanguínea	
Pruebas de coagulación	
Crioglobulinas	
Hepatitis B y C	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten establecer diagnósticos diferenciales.
Factor reumatoideo	
Factores C3 y C4	

mayoría, así que su enfoque diagnóstico debe estar relacionado con estas causas inicialmente.

REFERENCIAS

1. Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. Intern Emerg Med. 2021; 16(4):831-841. DOI: 10.1007/s11739-021-02688-x.
3. Akhavanrezayat A, Hien DL, Pham BH, Nguyen HV, Tuong Ngoc TT, AlMoujahed A, et al. Impending central retinal vein occlusion in patient with idiopathic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020;20:100934. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100934.
4. Barbotti A, Gheorghiu AC, Fusi-Schmidhauser T, Grazioli-Gauthier L. Leukocytoclastic Vasculitis Induced by Cocaine Adulterated with Levamisole. Eur J Case Rep Intern Med. 2022; 9(7):003468. DOI: 10.12890/2022_003468.
5. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. Intern Emerg Med. 2021; 16, 831-41.

- DOI: 10.1007/s11739-021-02688-x
6. Cao S, Sun D. Leukocytoclastic vasculitis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017:bcr2016217755. DOI: 10.1136/bcr-2016-217755.
 7. Tasnim S, Yousuf H, Al-Hilli Y, Rasheed W, Shepherd K. Leukocytoclastic Vasculitis Masquerading as Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Fed Pract.* 2022; 39(11):e0337. DOI: 10.12788/fp.0337.
 8. Mericliler M, Shnawa A, Al-Qaysi D, Fleisher J, Moraco A. Oxacillin-induced leukocytoclastic vasculitis. *IDCases.* 2019;17:e00539. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00539.
 9. Bircher AJ, Pelloni L, Terrani I, Spoerl D, Beltraminelli H. Kutane Vasculitiden [Cutaneous Vasculitides - Clinical Manifestations, Diagnosis, and Aetiology]. *Ther Umsch.* 2022; 79(5):238-246. German. DOI: 10.1024/0040-5930/a001356. PMID: 35583020.
 10. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12:467-76.
 11. Sebastian J, Mathew M, Sharsty V, Ramesh M. Leukocytoclastic Vasculitis Following COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Hosp Pharm.* 2022 ; 57(4):564-567. DOI: 10.1177/00185787211067379.
 12. Alpsoy E. Cutaneous vasculitis; An algorithmic approach to diagnosis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:1012554. DOI: 10.3389/fmed.2022.1012554
 13. Chen SX, Cohen PR. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Following Influenza Vaccination in Older Adults: Report of Bullous Purpura in an Octogenarian after Influenza Vaccine Administration. *Cureus.* 2018; 10(3):e2323. DOI: 10.7759/cureus.2323.
 14. Micheletti RG. Cutaneous Small Vessel Vasculitis: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2023; 24(1):89-95. DOI: 10.1007/s40257-022-00736-6.
 15. Watanabe T. Vasculitis following influenza vaccination: a review of the literature . *Curr Rheumatol Rev.* 2017; 13:188-96. DOI: 10.2174/1573397113666170517155443
 16. Sakkab R, Fabrikant JM. Leukocytoclastic Vasculitis of the Foot and Ankle: A Case Report With Over Five-Year Follow-Up. *Cureus.* 2022 May 26;14(5):e25371. doi: 10.7759/cureus.25371. PMID: 35765407; PMCID: PMC9233596.
 17. Sukumaran N, Sousa A. Atypical Presentation of Leukocytoclastic Vasculitis With Koebner Phenomenon. *J Clin Rheumatol.* 2022 Dec 1;28(8):e705-e706. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001926.
 18. De Cruz R, Morgan V, Varigos G. *Dermatología de emergencia.* En: Cameron . P Libro de texto de medicina de emergencia para adultos. Vol 5 Edimburgo.2020, Elsevier Ltd.p. 15.1, 540-48.
 19. Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Flores-Suárez L, Ríos-Romero C, Cabiedes-Contreras J, Reyes E, *et al.* Etiología de las vasculitis cutáneas: utilidad de una aproximación sistémica. *Gac Med Mex.* 2018; 154(1):62-7. DOI: 10.24875/GMM.17002773. PMID: 29420527
 20. Fathallah N, Ouni B, Mokni S, Baccouche K, Atig A, Ghariani N, Azzabi A, Denguezli M, Slim R, Ben Salem C. Vascularites médicamenteuses : à propos d'une série de 13 cas [Drug-induced vasculitis]. *Therapie.* 2019; 74(3):347-54. DOI: 10.1016/j.therap.2018.07.005.
 21. Tang W, Tan J. Cephalexin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis. *Cureus.* 2022 Jul 4;14(7):e26545. DOI: 10.7759/cureus.26545.
 22. Mohammed BT, Alchalabi M, Laskova A, Sun C, Lodhi O, Gerais Y, Abdelrahman Alkhidir AG. Case Report of Sotalol Induced IgA Vasculitis. *Curr Rheumatol Rev.* 2023;19(1):113-119. DOI: 10.2174/1573397118666220623105703. PMID: 35747978.
 23. Ferreira GSA, Watanabe ALC, Trevizoli NC, Jorge FMF, Diaz LGG, Araujo MCCL, Araujo GC, Machado AC. Leukocytoclastic vasculitis caused by hepatitis C virus in a liver transplant recipient: A case report. *World J Hepatol.* 2019; 11(4):402-408. DOI: 10.4254/wjh.v11.i4.402. .
 24. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36(4):211-228. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.01.001.
 25. 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.
 26. Yabe H. Paraneoplastic Large-vessel Vasculitis Associated with Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med.* 2018; 57(19):2769-2771. DOI: 10.2169/internalmedicine.1059-18.
 27. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Leukocytoclastic vasculitis and COVID-19 vaccination. *Semergen.* 2022; 48(8):101829. doi: 10.1016/j.semerng.2022.101829.
 28. Ak T, Algan RN, Agirgol S, Hascicek SO, Turkoglu Z. Amiodarone-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report and a review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(9):2875-2881. DOI: 10.1007/s10067-022-06231-x. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35654917.
 29. Otelho LF, Porro AM, Enokihara MM, *et al:* Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. *Int J Dermatol* 2016; 55: e198-e203.
 30. Sánchez-Puigdollers A, Just-Sarobé M, Pastor-Jané L. Cutaneous and Mucosal Conditions Associated With Cocaine Use. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(2):125-131. DOI:10.1016/j.ad.2022.09.005.
 31. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(2):405-13. DOI: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<405.
 32. Vu T.T., and Gooderham M.: Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg* 2017; 21:540-50.
 33. Baigrie D, Bansal P, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. 2021. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 34. Sunderkötter, Cord H *et al.* "Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides." *Arthritis & rheumatol.* 2018; 70(2):171-184. DOI:10.1002/art.40375.

35. Tognetti L, Falcinelli F, Cinotti E, Rubegni P. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis of the leg, ulcerations, and subungual splinter hemorrhages: rare adverse reactions caused by cabozantinib treatment. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022; 157(5):452-453. DOI: 10.23736/S2784-8671.22.07196-1.
36. Andreo Galera M, Lidón Pérez F, Falcón Vega S, Gutiérrez Rodero F. Cutaneous Vasculitis. *Med Clin (Barc).* 2023 Apr 6;160(7):326. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.11.002.
37. Sunderkötter, C.H, Zelger B., Chen, K.-R., Requena, L., Piette, *et al.* Nomenclature of Cutaneous Vasculitis. *Arthritis Rheumatol,* 2018;70: 171- 184. DOI:10.1002/art.40375
38. Shakshouk H, Gibson LE. Cutaneous manifestations of ANCA-associated vasculitis: a retrospective review of 211 cases with emphasis on clinicopathologic correlation and ANCA status. *Int J Dermatol.* 2023; 62(2):231-238. DOI: 10.1111/ijd.16214.
39. Wilk M, Zelger BG, Zelger B. Vasculitides and occluding vasculopathies, challenges in recognizing histopathological patterns, and their solutions. *Front Med (Lausanne).* 2023; 9:994450. DOI: 10.3389/fmed.2022.994450.
40. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Prieto de Paula JM. Vasculitis leucocitoclástica y linfoma [Leucocytoclastic vasculitis and lymphoma]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020; 55(3):182-183. DOI: 10.1016/j.regg.2019.08.004.
41. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):46-52. DOI:10.1097/BOR.0000000000000563.
42. Rafiei N, Khanlou N, Khosa S, Moheb N, Mishra SK. A Case of Tuberculosis- related Leukocytoclastic Vasculitis Presenting With Peripheral Neuropathy. *Cureus.*2018;10(12):e3703. DOI: 10.7759/cureus.3703.
43. Hernández-López A, Panigua-Tapia M, Cortés-Rojo C, Rodríguez-Orozco A. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Med Int Méx.* 2019; 35(2):251-67.
44. Soliman M, Laxer R, Manson D *et al.* Imaging of systemic vasculitis in childhood. *Pediatr Radiol* 2015; 45:1110-25.
45. Biglione B, Zhong C, Iriarte C, Cucka B, Hoang MP, Kroshinsky D. Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis as the Presenting Sign of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* 2023; 136(4):368-371. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.11.008.
46. 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):355371. DOI: 10.1016/j.abd.2020.01.003.
47. Csernok E, Hellmich B. Usefulness of vasculitis biomarkers in the era of the personalized medicine. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(5):102514. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102514.
48. Marzano AV, Maronese CA, Genovese G, Ferrucci S, Moltrasio C, Asero R, Cugno M. Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(4):1137-1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.007.
49. Lulla P, Bandali S, Baker K. Fatal paraneoplastic systemic leukocytoclastic vasculitis as a presenting feature of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11 Suppl 1:S14-6. DOI:10.1016/j.clml.2011.03.030.
50. Winter W, Harris N, Merkel K, Collinsworth A, Organ-Specific Autoimmune Diseases. EN: McPherson, Richard A, Oincus, Mathew R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method.* Vol 23. Elsevier; 2017. p 1032-56.
51. Hsieh FN, Yu-Yun Lee J. Leukocytoclastic Vasculitis Concurrent With Bullous Systemic Lupus Erythematosus Manifesting Striking Wood-Grain and Wi-Fi Sign-like Purpuric Lesions. *J Clin Rheumatol.* 2019; 25(7):e104-e105. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000717.