

Journal Pre-proof

Dermatopatología de la oclusión intraluminal vascular: parte II
(coagulopatías, émbolos y miscelánea)

MJ Beato Merino A. Diago A. Fernandez-Flores MD PhD J. Fraga
A. García Herrera M. Garrido MA Idoate Gasterana M.
Llamas-Velasco C. Monteagudo J. Onrubia YC Pérez-González N.
Pérez Muñoz JJ Ríos-Martín E. Ríos-Viñuela JL Rodríguez Peralto
E. Rozas Muñoz O. Sanmartín C. Santonja A. Santos-Briz C. Saus
JM Suárez Peñaranda V. Velasco Benito



PII: S0001-7310(20)30421-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2020.10.004>

Reference: AD 2498

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 23 September 2020

Accepted Date: 8 October 2020

Please cite this article as: Beato Merino M, Diago A, Fernandez-Flores A, Fraga J, García Herrera A, Garrido M, Idoate Gasterana M, Llamas-Velasco M, Monteagudo C, Onrubia J, Pérez-González Y, Pérez Muñoz N, Ríos-Martín J, Ríos-Viñuela E, Rodríguez Peralto J, Rozas Muñoz E, Sanmartín O, Santonja C, Santos-Briz A, Saus C, Suárez Peñaranda J, Velasco Benito V, Dermatopatología de la oclusión intraluminal vascular: parte II (coagulopatías, émbolos y miscelánea), *Actas dermosifiliograficas* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.10.004>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Sección: Revisión**Título: Dermatopatología de la oclusión intraluminal vascular: parte II
(coagulopatías, émbolos y miscelánea)****Clinical and Histopathologic Characteristics of the Main Causes of Vascular
Occlusion — Part II: Coagulation Disorders, Emboli, and Other**

Autores: Beato Merino, M.J. (1), Diago, A. (2), Fernandez-Flores, A. (3), Fraga, J. (4), García Herrera, A. (5), Garrido, M. (6), Idoate Gasterana, M.A. (7), Llamas-Velasco, M. (8), Monteagudo, C. (9), Onrubia, J. (10), Pérez-González, Y.C. (11), Pérez Muñoz, N. (12), Ríos-Martín, J.J. (13), Ríos-Viñuela, E. (14), Rodríguez Peralto, J.L. (15), Rozas Muñoz, E. (16), Sanmartín O. (14), Santonja, C. (17), Santos-Briz, A. (18), Saus, C. (19), Suárez Peñaranda, J.M. (20), Velasco Benito, V. (21).♦

- (1) **Filiaciones:** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “La Paz” de Madrid
- (2) Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
- (3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario El Bierzo, Ponferrada, España.
- (4) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.
- (5) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona, España
- (6) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
- (7) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Departamento de Citología, Histología y Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.
- (8) Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.
- (9) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia, Facultad de Medicina. Valencia, España.
- (10) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital universitario San Juan de Alicante, Alicante, España.
- (11) Área de Dermatopatología, Centro Médico Voth, Madrid, España.
- (12) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari General de Catalunya. Quirón salud. Barcelona, España.
- (13) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.
- (14) Servicio de Dermatología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España.
- (15) Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Instituto de Investigación I+12, Madrid, España.
- (16) Departamento de Dermatología, Hospital de San Pablo, Coquimbo, Chile.
- (17) Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.
- (18) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.
- (19) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.
- (20) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

(21) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo). Vizcaya.

Correspondencia:

Angel Fernandez-Flores, MD, PhD

e-mail: dermatopathonline@gmail.com

Nota: Este artículo es una iniciativa del Grupo Español de Dermatopatología de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Todos los autores firmantes han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito. El orden de autores se ha establecido por mero orden alfabético de apellidos

Abstract

Vascular occlusion has multiple, diverse clinical manifestations, some of which can have grave consequences for patients. It also has a wide variety of causes, including thrombi, which we recently addressed in part I of this review. In this second part, we look at additional causes of vascular occlusion.

KEYWORDS: Blood coagulation disorders; Disseminated intravascular coagulation; Livedoid vasculopathy; Degos disease; Calciphylaxis

Resumen

La patología vascular oclusiva es causante de diversas y variadas manifestaciones clínicas, algunas de las cuales son de catastróficas consecuencias para el paciente. Dado que las causas de tal oclusión son muy variadas, hemos abordado en un artículo previo reciente en esta misma revista, las causas trombóticas. En el presente artículo, recopilamos diversas causas adicionales de oclusión intravascular.

Palabras clave: Coagulopatía; coagulación intravascular diseminada; vasculopatía livedoide; enfermedad de Degos; calcifilaxis

Introducción

En un artículo previo reciente en esta misma revista, discutimos las principales causas de trombosis como formas de oclusión vascular. Esta segunda parte la dedicaremos a una recopilación de causas de oclusión vascular variadas. En muchos de estos cuadros, no obstante, las manifestaciones clínicas son en muchas ocasiones similares, con signos diversos de isquemia, livedo reticularis, ulceraciones... por lo que la histopatología desempeña un papel fundamental en la identificación

1. Coagulopatías

1.A. Coagulopatías sistémicas

Incluimos en este epígrafe cuadros que cursan con defectos sistémicos de la coagulación, generalmente por alteración de alguna de las proteínas/factores que participan en ella.

1.A.1. Defectos de proteínas C y S

Definición: El sistema proteína C-proteína S es un importante inhibidor de la coagulación cuya acción es especialmente relevante en la microvasculatura. Defectos de dicho sistema pueden dar lugar a síndromes de oclusión microvascular graves que pueden terminar en una púrpura fulminante (1, 2).

Clínica: La presentación clínica varía según la severidad del déficit. Mutaciones homocigóticas condicionantes de una disfunción severa del sistema pueden dar lugar a cuadros graves de púrpura fulminante neonatal, con lesiones de púrpura retiforme y gangrena de extremidades (1, 3). Por el contrario, deficiencias parciales en estados de heterocigosis pueden pasar desapercibidas, o ponerse de manifiesto tras un desencadenante externo (como el tratamiento con anticoagulantes orales) (1, 2).

Histopatología: Es similar a la de otros síndromes de oclusión microvascular no inflamatorios, con trombosis blanda de vasos de distinto tamaño en dermis e hipodermis y un mínimo o ausente infiltrado inflamatorio, sin signos de vasculitis.

1.A.2. Necrosis inducida por Cumarina/warfarina

Definición: El acenocumarol y la warfarina son anticoagulantes orales de uso muy extendido que actúan mediante la inhibición del metabolismo de la vitamina K, produciendo una disminución de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) y del sistema inhibitorio proteína C-proteína S (4). Debido a la menor vida media de estos últimos, durante los primeros días de tratamiento se produce un estado protrombótico paradójico (5, 6). Más recientemente estos fármacos también han sido asociados a cuadros de calcifilaxis no urémica (7).

Clínica: La necrosis cutánea asociada a los anti-vitamina K se produce típicamente durante la primera semana de tratamiento, coincidiendo con el descenso relativo de los niveles de proteínas C y S (4, 5). Se desarrolla característicamente en zonas de importante panículo adiposo, como las mamas o los muslos. La clínica se superpone a la de otras entidades que cursan con púrpura retiforme, con lesiones eritematosas, hemorrágicas, que suelen tener un centro necrótico y que pueden presentar morfología ramificada en periferia (4, 7). La calcifilaxis no urémica asociada a warfarina también se presenta como púrpura retiforme, pero aparece tras meses o años de tratamiento (7).

Histopatología: La biopsia de lesiones de necrosis cutánea clásica asociada a anti-vitamina K muestra hallazgos típicos de vasculopatía trombótica no inflamatoria (4, 5), con presencia de depósitos eosinófilos de fibrina, de aspecto amorfo, ocluyendo el interior de múltiples vasos (4). El tamaño de los vasos ocluidos es variable y pueden afectarse tanto vasos superficiales a nivel de dermis papilar como otros más profundos, en dermis reticular o incluso en la unión dermo-hipodérmica (4-6). Es frecuente la presencia de extravasación hemática rodeando a los vasos afectados, y de necrosis epidérmica asociada (4). El infiltrado inflamatorio acompañante es muy escaso o incluso ausente, y no se encuentran fenómenos de vasculitis (4, 5). En la calcifilaxis no urémica asociada a warfarina, los hallazgos histopatológicos son superponibles a los de la calcifilaxis clásica (7).

1.A.3. Coagulación intravascular diseminada (CID)

Definición: Se trata de un síndrome adquirido que se caracteriza por la activación intravascular de la coagulación debida a diferentes causas. La activación de la

coagulación genera fibrina que se deposita en los vasos sanguíneos con la consiguiente obstrucción de los mismos y el compromiso de la irrigación sanguínea de órganos y sistemas. A su vez se produce un consumo de las proteínas de la coagulación y las plaquetas, lo que ocasiona importantes hemorragias. Para diagnosticar una CID es necesario la existencia de una enfermedad de base y que se cumplan una serie de criterios analíticos. La causa más frecuente es la sepsis bacteriana (8, 9).

Clínica: La afectación es multiorgánica. Las lesiones cutáneas son con frecuencia el primer signo de la CID y suelen ser petequias y placas purpúricas que pueden evolucionar a ampollas hemorrágicas. Dos entidades que, con mucha frecuencia (pero no siempre) se desarrollan en el seno de una CID, son la púrpura *fulminans* y la gangrena simétrica periférica. La primera se caracteriza por lesiones purpúricas confluentes que evolucionan rápidamente a lesiones necróticas bien delimitadas, y su mortalidad alcanza el 50%. La segunda consiste en isquemia simétrica de áreas distales (10, 11) (Fig. 1A).

Histopatología: Los hallazgos histopatológicos de la CID no son patognomónicos, pero pueden ser muy orientativos en relación con un contexto clínico determinado. En las biopsias cutáneas se observan trombos fibrino-plaquetarios que afectan predominantemente a pequeños vasos sanguíneos de la dermis, en número variable, de escasos a múltiples. Con menor frecuencia se observa oclusión de pequeñas arterias en la dermis reticular. También es frecuente la existencia de extravasación hemática más prominente en los casos de púrpura *fulminans* (Fig. 1B). El infiltrado inflamatorio que se observa, en general, es mínimo o inexistente. Biopsias de lesiones de pocos días de evolución pueden mostrar necrosis epidérmica, ampollas subepidérmicas y necrosis de glándulas ecrinas y folículos pilosos (Fig. 1C). Las lesiones clínicas que han progresado a gangrena mostrarán una extensa necrosis de todas las estructuras cutáneas (10). Teniendo en cuenta que la causa más frecuente de la CID es la sepsis, no es infrecuente observar patrones mixtos de afectación de vasculopatía trombótica y de vasculopatía séptica con necrosis fibrinoide parietal vascular o invasión bacteriana parietal. En estos casos, el infiltrado inflamatorio dérmico es más prominente (12).

1.A.4. Síndrome antifosfolípido (SAF)

Definición: Se trata de una vasculopatía trombótica, arterial o venosa, de naturaleza autoinmune, asociada a la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- β 2glucoproteína). Probablemente es la trombofilia adquirida más frecuente. Puede ser idiopática o estar asociada a distintas condiciones entre las que se incluyen enfermedades autoinmunes (sobre todo lupus eritematoso (LE)), infecciones, neoplasias hematológicas o sólidas, fármacos y otras situaciones menos frecuentes (13).

Clínica: Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. Suele presentarse con necrosis cutánea, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud o hemorragias subungueales como primera manifestación del síndrome, sobre todo en las formas primarias y las asociadas a LE. Para hacer el diagnóstico es necesario cumplir un criterio clínico junto con presencia de uno de los anticuerpos mencionados arriba (14). Los criterios clínicos son: trombosis vascular confirmada en cualquier localización (piel, SNC, corazón, pulmón, riñón, digestivo) o historia de patología gestacional (muerte fetal intra-útero, abortos espontáneos, nacido pretérmino). Tras el diagnóstico es aconsejable seguir al paciente durante 5-10 años ya que muchos evolucionan a un LE sistémico. En menos del 1% de casos se desarrolla un SAF catastrófico, con una mortalidad superior al 50%, secundario a una microangiopatía trombótica generalizada que afecta varios órganos simultáneamente o en un corto período de tiempo (15).

Histopatología: Vasculopatía con trombos de fibrina, sin inflamación de la pared vascular, en vasos arteriales o venosos de cualquier calibre (fig. 2, A y B). En ocasiones pueden observarse escasos linfocitos o células plasmáticas. En lesiones de larga evolución pueden existir fenómenos de recanalización y proliferación vascular (angioendoteliomatosis reactiva).

1.B. Coagulopatías vasculares

La coagulación puede ser defectuosa también por causas del continente (en este caso la pared vascular) que dispara de modo anormal el mecanismo de coagulación, por defectos de su estructura o composición (generalmente del endotelio).

1.B.1. Síndrome de Sneddon (SS)

Definición: Se trata de un raro desorden neurocutáneo episódico o crónico, lentamente progresivo, caracterizado por *livedo racemosa* generalizada y accidentes cerebrovasculares de repetición (16). Se considera primario en más de la mitad de los casos, o secundario si coexisten enfermedad autoinmune o trombofilia (síndrome antifosfolípido). Se ha descrito además una forma familiar con mutación en *CECR1* (*cat eye syndrome region, candidate1*) que produce déficit de proteína ADA2 (adenosine deaminase 2) (17).

Clínica: Alrededor del 80% de los pacientes son de sexo femenino, con una edad media al diagnóstico de 40 años, aunque los síntomas pueden iniciarse en edad pediátrica. La principal manifestación cutánea es la *livedo racemosa*, aunque en un primer momento se había descrito como *livedo reticularis* (18). Se inicia normalmente en la mitad posterior e inferior del tronco y progresa al dorso de brazos y muslos, preservando los pies y la zona facial. Las lesiones son no dolorosas y raramente se acompañan de edema o se ulceran. Su severidad no se correlaciona con la de los síntomas neurológicos. Raramente se pueden encontrar acrocianosis, fenómeno de Raynaud, angiomas, úlceras cutáneas circunscritas, liquen plano anular atrófico y gangrena. Las manifestaciones neurológicas suelen comenzar con cefalea, mareo y vértigo, tras lo que suceden accidentes vasculares transitorios recurrentes y finalmente infartos cerebrales isquémicos o hemorrágicos. En esta fase se producen deterioro cognitivo progresivo y demencia.

Histopatología: El estudio histológico que ofrece mayor rentabilidad es el de muestras profundas obtenidas de la porción central y no del anillo de la *livedo racemosa* (16). Las primeras lesiones, que raramente se biopsian, consisten en subendotelitis e inflamación mural de vasos arteriales de pequeño y mediano calibre. Lo más frecuente es observar engrosamiento subendotelial por proliferación de miocitos con oclusión total o subtotal de la luz vascular en dermis e hipodermis. En la fase final, la hipoxia local estimula la proliferación endotelial y angiogénesis adventicial (19).

1.B.2. Vasculopatía livedoide (VL)

Definición: Es una frecuente *enfermedad vascular cutánea trombótica crónica* que cursa con isquemia y que tiene como causas más importantes las coagulopatías, las enfermedades autoinmunes y ciertas infecciones, a lo que se añade la insuficiencia venosa periférica como factor muy relevante facilitador de trombosis.

Clínica: La VL es más propia de mujeres de edad media que desarrollan en la piel de las extremidades inferiores pápulas y placas más o menos purpúricas, simétricas, dolorosas y persistentes, que dan lugar a úlceras de evolución tórpida y que, según el tamaño lesional, pueden curar u originar una progresiva característica atrofia en porcelana de la piel (llamada *atrofia blanca*). La causa de la trombosis son estados de hipercoagulabilidad sanguínea debidos a factores procoagulantes circulantes del tipo de anticuerpos (crioglobulinas, anticuerpos antifosfolípidos idiopáticos o surgidos en el contexto de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, anticuerpos generados en la hepatitis viral, etc, trombocitosis o anomalías hereditarias de los factores de la coagulación (por ejemplo, mutación del factor V Leiden, déficit de factores fibrinolíticos, etc). A esto se suman la insuficiencia venosa crónica periférica y los traumatismos como factores facilitadores de la trombosis. En muchos casos la enfermedad es idiopática. En la piel se manifiesta como pápulas y placas purpúricas, que tienden a ulcerarse originando cicatrices de aspecto *porcelánico* (Fig. 3A)

Histopatología: La biopsia cutánea debe incluir piel adyacente al área ulcerada para que ésta sea demostrativa. La histopatología de la VL no es patognomónica. En la VL se afectan los vasos de la dermis superficial y media conformando agregados de vasos dilatados que adquieren un aspecto glomeruloide, con depósito de material hialino fibrinoide PAS positivo en la pared vascular, trombosis y hemorragia, que no debe confundirse con vasculitis. Además, se aprecia un variable infiltrado linfomacrofágico *perivascular*. Las úlceras dan lugar a fenómenos de cicatrización. En los casos más evolucionados surge la atrofia epidérmica y una fibrosis colagénica intensa por isquemia crónica, que es la razón de la característica atrofia *en porcelana* apreciable clínicamente (Figs. 3B y 3C). En el estudio de inmunofluorescencia directa se pueden encontrar depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno, que sugiere una naturaleza inmune del proceso. Para el diagnóstico diferencial con otras vasculopatías trombosantes, es *importante la correlación clínico-patológica*.

Histopatológicamente, se diferencia de la crioglobulinemia tipo I y la microangiopatía diabética, en que éstas no muestran arquitectura glomeruloide de los vasos. Es complicada la diferenciación histopatológica respecto a la dermatitis de estasis y la

acroangiodermatitis, pero éstas en general presentan marcados depósitos férricos o una intensa proliferación vascular, respectivamente.

1.B.3. Enfermedad de Degos

Definición: La enfermedad de Degos, también llamada enfermedad de Kohlmeier-Degos o papulosis atrófica, es una enfermedad rara, de la que hay menos de 200 casos descritos (20). Afecta fundamentalmente a mujeres de entre 20 y 50 años, aunque existen descritos casos pediátricos (21). Su etiopatogenia es desconocida; se ha relacionado con coagulopatías, vasculitis y alteraciones del revestimiento celular endotelial, posiblemente en relación con factores del complemento (20-22). La existencia de casos familiares ha sugerido una posible predisposición genética.

Clínica: Presenta lesiones cutáneas que son consideradas como patognomónicas: pápulas atróficas con centro blanquecino porcelánico y halo eritematoso telangiectásico de tamaño menor a 1 cm (21) (Fig. 4A). Con dermatoscopia producen un patrón característico en “corona de espinas” (23). Las lesiones afectan al tronco y extremidades, respetando el cuero cabelludo y la cara. Actualmente se plantea dividir la enfermedad de Degos en dos formas: una benigna con afectación exclusivamente cutánea y buen pronóstico (71% de los casos) y una forma sistémica (papulosis atrófica maligna), que puede ocurrir simultánea o posteriormente a la afectación cutánea. La forma sistémica puede producir complicaciones graves e incluso la muerte en el 75% de los casos por afectación intestinal (perforación) cerebral, pulmonar, renal, etc (20, 21).

Histopatología: Los hallazgos dermatopatológicos dependen del tiempo de evolución de la enfermedad. En lesiones establecidas se observa característicamente un infarto en cuña de la dermis con lesión vascular (Fig. 4B), identificando tumefacción endotelial y trombos intraluminales de fibrina (17C). La dermis cercana muestra agregados inflamatorios linfocitarios perivasculares y perianexiales con depósito intersticial de mucina. La epidermis puede mostrar daño isquémico, atrofia, lesión de la interfase e hiperqueratosis (24). Las lesiones tempranas pueden ser muy similares a las del lupus eritematoso cutáneo, con agregados linfocitarios perivasculares y depósito intersticial de mucina (25).

1.C. Síndromes de oclusión por hematíes

En algunos cuadros, las células que se agregan y que son las principales responsables de la oclusión vascular, son los hematíes.

1.C.1. Adhesión reticulocitaria por estrés

Definición: La adhesión reticulocitaria por estrés se debe a la alteración de las propiedades reológicas de los eritrocitos que cambian su viscosidad y aumentan su propensión a producir trombos (26). Aunque hay distintas enfermedades que alteran las propiedades reológicas de los eritrocitos, se aplica este término principalmente a la anemia falciforme, en la que hay un doble mecanismo implicado en la oclusión intraluminal. Por un lado, se produce liberación de reticulocitos de estrés CD36+ con mayor tendencia a adherirse al endotelio que, además, aumenta su expresión de ICAM-1, una molécula de adhesión. Ambos procesos conllevan una activación de la vía de la coagulación y la hipoxia resultante incrementa tanto la liberación de nuevos reticulocitos de estrés, como la expresión endotelial de ICAM-1.

Clínica: A nivel cutáneo se observan úlceras muy dolorosas, únicas o múltiples, con predilección por la zona peri maleolar, sobre todo interna (27). No obstante, estos pacientes pueden tener además ictus, hipertensión pulmonar, infartos esplénicos y alteración de la función renal secundaria a fenómenos trombóticos en diversos órganos.

Histopatología: Se observa habitualmente ulceración de la epidermis con tejido de granulación además de presencia de trombos de fibrina en los vasos, que pueden presentar hialinización de su pared, similar a lo observado en la vasculopatía livedoide (28). La epidermis adyacente a la úlcera se caracteriza habitualmente por acantosis e hiperqueratosis.

2. Émbolos

Un *émbolo* es cualquier estructura que arrastrada por la sangre, acaba produciendo la obstrucción parcial o total de un vaso. El émbolo puede ser el propio trombo que después de haberse formado *in situ*, se ha desprendido hasta otro punto lejano, pero

también puede estar hecho por materiales ajenos a la sangre e incluso ajenos totalmente al cuerpo humano.

2.A. Material endógeno

2.A.1. Colesterol

Definición: Enfermedad multisistémica que se produce por la liberación de cristales de colesterol hacia la circulación tras la rotura de una o más placas ateroscleróticas. Estos cristales migran en dirección distal, ocluyendo parcial o totalmente arterias de mediano y pequeño calibre de diversos órganos, entre los que destaca la piel. Aun cuando puede ocurrir de forma espontánea, generalmente va precedida de procedimientos angiointvasivos o del uso de anticoagulantes o fibrinolíticos que desestabilizan la placa (29).

Clínica: Es muy variada siendo lo más frecuente la presencia de livedo reticularis, pápulas y nódulos purpúricos, petequias y cianosis afectando la región distal de las extremidades (Fig. 5A). En casos más severos es posible observar úlceras y gangrena.

Histopatología: El hallazgo más característico y específico es la presencia de hendiduras alargadas, biconvexas y en forma de aguja en el interior de uno o más vasos de mediano y pequeño calibre (100-200 μm) (Fig. 5B). Estas estructuras se corresponden a la imagen en negativo de los cristales de colesterol disueltos durante el procesamiento de la muestra y se suelen observar en el lumen de los vasos de la unión dermo-hipodérmica (30). En ocasiones, sin embargo, puede ser necesaria la realización de múltiples secciones histológicas, para lograr su visualización. Otros hallazgos frecuentes que acompañan y rodean a los cristales son la presencia de neutrófilos y eosinófilos en fases iniciales y de células multinucleadas y fibrosis en fases tardías (16) (Fig. 5C).

2.A.2. Oxalato

Definición: El depósito de oxalato se produce fundamentalmente en las hiperoxalurias primarias, un grupo de trastornos metabólicos de herencia autosómica recesiva que

cursan con superproducción de oxalato sérico y subsecuente depósito en los tejidos. Las oxalurias secundarias se producen por ingesta o aporte excesivos de oxalato o sus precursores (envenenamiento por etilen-glicol, anestesia por metoxifluorano, ingesta excesiva de ácido ascórbico, diversas enfermedades intestinales, resección ileal, hemodiálisis crónica...).

Clínica: Los síntomas suelen ser a una edad temprana y fundamentalmente renales por urolitiasis recurrente y fallo renal. En la piel, el depósito intravascular de oxalato produce livedo reticularis, acrocianosis, gangrena periférica y ulceraciones (31).

Histopatología: Vasos de mediano tamaño ocluidos por un material cristalino marrónáceo. Los cristales birrefringen con luz polarizada mostrando formas aciculares y rectangulares. Puede acompañarse de necrosis de la dermis y la hipodermis (32).

2.A.3. Vasculopatía por cristales de globulina (cristalglobulinemia)

Definición: La cristalglobulinemia consiste en la cristalización irreversible de proteínas monoclonales en el interior de los vasos en pacientes con mieloma múltiple o gammapatía de significado incierto (33). Aunque se han descrito menos de 30 casos en la literatura, probablemente no es tan infrecuente como se piensa. En los casos en los que la proteína monoclonal se cristaliza como consecuencia de la crioprecipitación, la enfermedad recibe el nombre de “criocristalglobulinemia”. Los cristales precipitados producen daño endotelial con activación de la cascada de la coagulación, trombosis, fenómenos oclusivos y daño isquémico subsecuente.

Clínica: Produce en la piel lesiones ulceradas y purpúricas, más frecuentes en extremidades distales (Fig. 6A). Puede afectar al riñón con alteración severa de la función renal y trombosis de la arteria renal bilateral. También puede afectar a otros órganos produciendo neuropatía periférica, poliartropatía, etc (34).

Histopatología: Histológicamente se observa una vasculopatía trombótica producida por estructuras cristaloides intraluminales, localizadas en vasos de pequeño y mediano calibre (Fig. 6B). Los cristales son PAS positivos, no birrefringentes con luz polarizada, y se rodean de fibrina y hematíes. Están formados por inmunoglobulinas monoclonales que pueden demostrarse por inmunofluorescencia. La morfología de los cristales es muy variable: pueden formar agujas, estructuras romboidales, rectangulares o cuboideas. No

existe relación entre la forma del cristal, el tipo de inmunoglobulina y las manifestaciones clínicas (35, 36).

2.B. Tumores

2.B.1. Mixoma atrial

Definición: El mixoma, aunque raro, es el tumor cardíaco más frecuente. En el 75% de los casos la lesión está situada en la aurícula izquierda. Es más frecuente en mujeres entre los 30 y 60 años (37). El 90% de los casos es esporádico, y el resto forma parte del complejo de Carney u otras enfermedades hereditarias con origen en la mutación del gen *PRKARIA* (16). El mixoma cardíaco es difícil de sospechar, ya que produce síntomas constitucionales leves, y resultados inespecíficos en las pruebas habituales. En ocasiones (30-40%) produce émbolos de fragmentos del tumor, que afectan preferentemente al sistema nervioso central y a la piel (37-39).

Clínica: En la piel, la clínica típica son episodios recurrentes de lesiones transitorias, que suelen ser dolorosas, situadas en las extremidades. Las lesiones son máculas o pápulas eritematosas más o menos purpúricas (Figura 7A). Otras alteraciones descritas son la livedo reticular, cianosis digital, petequias, necrosis o úlceras acrales, hemorragias subungueales “en astilla”, lesiones anulares o serpiginosas, y entumecimiento de manos o pies (16, 37-40). La biopsia de piel puede ser fundamental, ya que a veces los émbolos cutáneos son la primera o única manifestación de la enfermedad. Dado que las alteraciones se suelen producir dentro de las arteriolas de la dermis profunda o hipodermis, es importante que la biopsia sea profunda.

Histopatología: La biopsia suele ser normal o presentar alteraciones inespecíficas como fibrina intravascular. Solo en casos excepcionales, la luz de alguna arteriola aparece ocluida por un tejido laxo mixoide muy vascularizado, en el que hay células estrelladas o fusiformes (Figura 7B). La lesión resalta con las técnicas de hierro coloidal y azul alcian (16, 37-39).

2.B.2. Linfoma B de célula grande intravascular (LBCG-IV)

Definición: El LBCG-IV es una entidad muy poco frecuente definida por la proliferación de células B grandes neoplásicas de forma predominante o exclusiva dentro de vasos, especialmente capilares (41).

Clínica: La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico es de 70 años y el espectro de presentación clínica es heterogéneo. Se han descrito tres variantes clínicas: la clásica, caracterizada por fiebre y síntomas B asociados a disminución del estado funcional, lesiones cutáneas, alteración del nivel de consciencia o hipoxemia de causa no aclarada; la variante cutánea que se presenta como lesiones tipo erupciones máculo-papulares, púrpura palpable, piel de naranja, celulitis, nódulos eritemato-violáceos algunos ulcerados, en ausencia de compromiso sistémico; y la variante asociada a síndrome hemofagocítico (42, 43).

Histopatología: El LBCG-IV se caracteriza por una proliferación de células grandes, de morfología variable (centroblastos, inmunoblastos o plasmablastos), con un patrón de crecimiento intravascular que puede ser discohesivo (células aisladas intraluminales), cohesivo (células que ocluyen la luz vascular) o marginal (adheridas al endotelio). Las células atípicas son positivas para CD20 mayoritariamente con un fenotipo no centro germinal (CD10-, BCL 6 +/-), con expresión de MUM-1 (figura 8). La coexpresión de CD5 se ha informado en un porcentaje cercano al 40% de los casos y el índice proliferativo medido mediante la expresión de ki-67 suele ser elevado (aprox. 90%) (44, 45). Un punto importante de discusión es el papel de la biopsia cutánea sobre piel sin lesión para el diagnóstico del LBCG-IV. A pesar de que en la literatura no hay consenso con respecto a su utilidad, se ha informado una sensibilidad cercana al 80% y una especificidad del cercana al 100% en biopsias incisionales con representación de panículo adiposo (46). Dentro de los diagnósticos diferenciales del LBCG-IV en biopsia cutánea, las proliferaciones de células T atípicas CD30+ requieren especial atención. Este tipo de pseudolinfomas se han descrito en relación con enfermedades inflamatorias, tumores o trauma (47, 48).

2.B.3. Angiosarcoma

Definición: El angiosarcoma es un tumor maligno poco frecuente que deriva del endotelio vascular, de comportamiento agresivo local y con capacidad metastatizante (49). Dada la posibilidad de crecimiento intravascular, puede generar oclusión y embolia (16).

Clínica: En la piel, se clasifica como primario o secundario, estando este último relacionado con radioterapia o con linfedema crónico (49). En general, cursan con edema (facial en el caso del angiosarcoma de Wilson Jones) y con áreas contusiformes o congestivas (50). Cuando genera oclusión vascular, clínicamente puede cursar con lesiones retiformes, tipo livedo, simulando vasculitis (Figura 9A), púrpura o incluso úlceras e infartos (16).

Histopatología: El patrón histológico es muy variable. En casos bien diferenciados se aprecia proliferación vascular infiltrativa con endotelios levemente atípicos, mientras que en casos menos diferenciados muestra patrón más sólido, fusiforme o epitelioides (50). En las variantes sólidas resulta de utilidad la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas (luz vascular rudimentaria), hematíes e infiltrado inflamatorio parcheado (51).

Algunas variantes pueden mostrar crecimiento intravascular con aspecto de linfangitis carcinomatosa (Figura 9B). Esto ocurre con la variante epitelioides, así como con la embolización de angiosarcomas de grandes vasos (52). Será de utilidad demostrar el inmunofenotipo de las células tumorales con marcadores vasculares (CD31, CD34, ERG), incluyendo en muchas ocasiones los de diferenciación linfática (podoplanina, D2-40, LYVE-1 y PROX-1) (50, 51). Ha de recordarse que en algunos casos indiferenciados disminuye la expresión de marcadores vasculares y pueden adquirir marcadores epiteliales tales como MNF116 y citoqueratina AE1/AE3 (16, 51). En este sentido, la morfología epitelioides endoluminal, plantea el diagnóstico diferencial con el hemangioendotelioma epitelioides, que tiene la translocación característica del *WWTR1-CAMTA1* o del *YAP 1-TFE 3* (53).

2.B.4. Metástasis intravasculares

Definición: El término de metástasis cutánea intravascular hace referencia a la diseminación de un tumor primario bien a través de los vasos linfáticos o bien a través de los vasos hemáticos (54). La diseminación intralinfática es mucho más frecuente, y puede encontrarse descrita como linfangitis carcinomatosa, carcinoma inflamatorio o

carcinoma erisipeloide (55). En este artículo se estudia la oclusión intravascular luminal hemática, por lo que nos referiremos a las metástasis intravasculares hemáticas, también denominadas carcinoma telangiectático (56). Se ha demostrado que las metástasis hematógenas se originan mediante la fijación de las células tumorales al endotelio vascular. Tras esta fijación, las células proliferan originando la metástasis, sin necesidad de extravasarse al intersticio (57).

Clínica: Se presenta como una placa eritematosa e infiltrada con telangiectasias evidentes en superficie (Figura 10). En otras ocasiones adopta una imagen pseudovesicular que recuerda a un linfangioma circunscrito. Las lesiones clínicamente asemejan un angiosarcoma, especialmente cuando se localizan en la extremidad cefálica o en la región mamaria (58).

Histopatología: Se aprecian acúmulos de células neoplásicas junto a eritrocitos ocupando la luz dilatada de los vasos de la dermis. No se encuentran células malignas entre los haces de colágeno ni formando acúmulos por fuera de los vasos. Mediante doble tinción con CD31 y D2-40 puede demostrarse que los agregados tumorales ocupan tan sólo los vasos sanguíneos caracterizados por ser CD31 positivos y D2-40 negativos (figura 11).

2.C. Cuerpos extraños

Definición: El embolismo cutáneo no está restringido a material endógeno, sino que más raramente puede corresponder a material exógeno que se ha desprendido durante procedimientos endovasculares o se ha empleado en el tratamiento quimio-embólico de algunos tumores. Entre los materiales extraños que pueden ser causa de émbolos cutáneos se encuentran los revestimientos hidrofílicos o hidrófobos presentes en los dispositivos intravasculares, cuya misión es reducir la fricción causada al insertar dicho dispositivo en los vasos, minimizando el daño endotelial, y para reducir la incidencia de espasmos arteriales (59). Aunque su presencia en la piel es relativamente rara, se ha reseñado con frecuencia creciente debido al empleo cada vez más generalizado de múltiples técnicas intravasculares tanto diagnósticas como terapéuticas.

Clínica: Clínicamente, la manifestación más habitual es la livedo reticularis, entre cuyas múltiples etiologías descritas debe incluirse esta posibilidad. También se han descrito casos que se han presentado con lesiones purpúricas retiformes (Fig. 12), úlceras o gangrena (59-61).

Histopatología: El estudio histológico revela la oclusión de los vasos dérmicos o del tejido celular subcutáneo por material basófilo, amorfo o granular, que en muchos casos presenta una característica disposición laminar (Fig. 13). Muestra positividad con hierro coloidal o Azul Alcian y no brilla con la luz polarizada. Es característica la ausencia de signos inflamatorios en la pared de los vasos afectados, aunque puede apreciarse cierto grado de inflamación inespecífica en la dermis adyacente (60-62). Desde el punto de vista histopatológico, el diagnóstico diferencial más importante es el embolismo cutáneo secundario al mixoma auricular, que se caracteriza por la acumulación intravascular de material mixoide en las arteriolas dérmicas. Sin embargo, los fibroblastos estrellados dentro del estroma del émbolo, que imitan la estructura del tumor original, permiten el diagnóstico diferencial en la mayor parte de los casos y, si es necesario, la tinción inmunohistoquímica para marcadores de células endoteliales soluciona el problema (16). Resulta muy difícil de diferenciar de otra complicación embólica cutánea mucho más infrecuente, como es el embolismo de ácido hialurónico tras procedimientos cosméticos (63, 64) o la inyección intraarticular en el tratamiento de la artrosis (65, 66). El antecedente clínico de uno u otro procedimiento es de gran importancia.

También se han reseñado casos de embolización cutánea de perlas liberadoras de fármacos con doxorrubicina (67). En la biopsia se aprecia material intravascular exógeno de color púrpura con morfología esférica, en algunos casos con extrusión focal en la dermis adyacente. Los principales diagnósticos diferenciales son la crioglobulinemia monoclonal y las micosis profundas, pero rara vez deben plantear problemas serios debido a su perfecta forma esférica. Excepcionalmente, una técnica simple como la tinción de PAS puede ser útil ya que dichas esferas no se tiñen, al contrario que los trombos de la crioglobulinemia y los hongos (16, 67). También es esperable el incremento de este tipo de complicaciones con el uso cada vez más frecuente de este tipo de tratamiento.

Por último, hay referencias aisladas a otras complicaciones embólicas cutáneas en el contexto de la adición a drogas por vía parenteral derivadas de la inyección de medicación oral machacada (68) o del embolismo arterial terapéutico (69).

3. Miscelánea

Incluimos por último en este grupo, una serie de causas de oclusión vascular cuya patogenia no se ajusta exactamente a ninguno de los grupos anteriores, bien por ser multifactorial, o bien por ser distinta a los mecanismos explicados.

3.A. Calcifilaxis

Definición: La calcifilaxis (o arteriopatía urémica calcificante) es una complicación rara y severa de etiopatogenia desconocida, caracterizada por calcificación de la media de arteriolas y capilares en la dermis y el tejido celular subcutáneo. Es característica de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis e hiperparatiroidismo aunque también está descrita en pacientes con función renal normal (70). Con mayor frecuencia afecta a pacientes de edad media-avanzada, de sexo femenino, raza blanca, diabéticos y VIH positivos. Se asocia con una alta tasa de morbilidad.

Clínica: Lesiones iniciales en miembros inferiores eritematosas de tipo livedo reticularis que progresan a lesiones de color violáceo muy dolorosas que forman placas o nódulos, afectan al tejido celular subcutáneo, se cronifican, ulceran he incluso presentan necrosis (Fig. 14A). Se han descrito varios patrones de afectación desde el punto de vista clínico proximal y distal, siendo el proximal de peor pronóstico (71).

Histopatología: El hallazgo más frecuente y característico es la calcificación de la media de arterias y arteriolas (Fig. 15 A y B) acompañado de necrosis y trombos intravasculares (72) (Fig. 14 B y C). Se puede identificar proliferación intimal con estrechamiento de la luz de los vasos (Fig. 15C y D). La calcificación intersticial es un hallazgo poco frecuente (Fig. 15 D). Se ha descrito clasificación peri-ecrina en algunos casos. Excepcionalmente se han descrito cambios de tipo pseudoxantoma elástico (73). También es habitual encontrar zonas de hemorragia y necrosis grasa en el tejido celular

subcutáneo acompañado de un infiltrado inflamatorio linfohistiocítico afectando al lobulillo.

3.B. Hidroxiurea

Definición: El uso de hidroxiurea (agente no alquilante que bloquea el ciclo celular en la fase S) durante al menos un año y con dosis acumuladas de al menos 510 g, es capaz de producir alteraciones reológicas en los glóbulos rojos, que pueden desencadenar el inicio de la cascada de la coagulación. (74, 75)

Clínica: Son muy características las úlceras en la zona de maléolo, muy dolorosas y similares a las que se observan en la vasculopatía livedoide, y que pueden dejar como secuela al curar, cicatrices blanquecinas estrelladas. (75)

Histopatología: Hallazgos inespecíficos, predominando la fibrosis dérmica (al ser un proceso crónico) y pudiéndose identificar algunos vasos con trombos de fibrina. Es casi más característico encontrar una dermatitis de interfase asociada a atrofia epidérmica con queratinocitos apoptóticos ocasionales y hemosiderófagos. (75)

3.C. Vasculopatía trombótica inducida por cocaína-levamisol

Definición: Desde 2005, la cocaína se adultera frecuentemente con levamisol (70-90% en USA) –un polvo blanco de bajo coste– que aumenta su volumen y también los efectos estimulantes de la cocaína al aumentar la dopamina cerebral (76). El resultado es un producto con efectos trombóticos secundarios indeseables.

Clínica: En el síndrome de vasculopatía asociada a cocaína-levamisol la afectación cutánea es la manifestación clínica más frecuente. Se presenta con lesiones muy dolorosas que van desde la púrpura retiforme hasta placas purpúricas confluentes en más del 80% de casos (Figura 16A y B). Se pueden acompañar de necrosis y ampollas hemorrágicas. Dichas lesiones afectan principalmente a las extremidades superiores e inferiores, a cara y a abdomen, aunque tienen especial predilección por las orejas (>70%) (77).

Histopatología: La histología es variada, pudiendo mostrar desde vasculitis leucocitoclástica y vasculitis trombótica a vasculopatía oclusiva con trombos de fibrina

intravascular, sin vasculitis verdadera (Figuras 16C y 16D). Las úlceras cutáneas son generalmente consecuencia de un grado avanzado de isquemia.

Bibliografía

1. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):318-22.
2. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011;96(11):1066-71.
3. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013;55(3):267-71.
4. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(2):325-32.
5. Parsi K, Younger I, Gallo J. Warfarin-induced skin necrosis associated with acquired protein C deficiency. *Australas J Dermatol.* 2003;44(1):57-61.
6. Stone MS, Rosen T. Acral purpura: an unusual sign of coumarin necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(5 Pt 1):797-802.
7. Yu WY, Bhutani T, Kornik R, Pincus LB, Mauro T, Rosenblum MD, et al. Warfarin-Associated Nonuremic Calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(3):309-14.
8. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on T, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
9. Gando S, Meziani F, Levi M. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive Care Med.* 2016;42(6):1062-4.
10. Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, Minna JD. The skin in disseminated intravascular coagulation. Prospective analysis of thirty-six cases. *Br J Dermatol.* 1973;88(3):221-9.
11. Delgado-Jimenez Y, Fraga J, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. [Septic vasculopathy]. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98 Suppl 1:22-8.
12. Delgado-Jimenez Y, Fraga J, Requena C, Requena L, Aragües M, Fernandez Herrera J, et al. Acute bacterial septic vasculopathy. *Int J Dermatol.* 2013;52(9):1071-80.
13. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(11):994-9.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
15. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-4.
16. Llamas-Velasco M, Alegria V, Santos-Briz A, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(9):637-62.
17. Santo GC, Baldeiras I, Guerreiro R, Ribeiro JA, Cunha R, Youngstein T, et al. Adenosine Deaminase Two and Immunoglobulin M Accurately Differentiate Adult Sneddon's Syndrome of Unknown Cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018;46(5-6):257-64.
18. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2098-108.
19. Zelger B, Sepp N, Schmid KW, Hintner H, Klein G, Fritsch PO. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol.* 1992;23(6):668-75.
20. Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease) - a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:10.

21. Theodoridis A, Konstantinidou A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):110-5.
22. Magro CM, Poe JC, Kim C, Shapiro L, Nuovo G, Crow MK, et al. Degos disease: a C5b-9/interferon-alpha-mediated endotheliopathy syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(4):599-610.
23. Anker JP, Kaminska-Winciorek G, Lallas A, Nicoletti S, Januszewski K, Mazzei ME, et al. The dermoscopic variability of Degos disease at different stages of progression. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4(3):59-61.
24. Chave TA, Varma S, Patel GK, Knight AG. Malignant atrophic papulosis (Degos' disease): clinicopathological correlations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):43-5.
25. Harvell JD, Williford PL, White WL. Benign cutaneous Degos' disease: a case report with emphasis on histopathology as papules chronologically evolve. *Am J Dermatopathol*. 2001;23(2):116-23.
26. Caimi G, Canino B, Lo Presti R, Urso C, Hopps E. Clinical conditions responsible for hyperviscosity and skin ulcers complications. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(1):25-34.
27. Ndiaye M, Niang SO, Diop A, Diallo M, Diaz K, Ly F, et al. [Leg ulcers in sickle cell disease: A retrospective study of 40 cases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(2):103-7.
28. Reagin H, Marks E, Weis S, Susa J. Livedoid Vasculopathy Presenting in a Patient With Sickle Cell Disease. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(9):682-5.
29. Baumann DS, McGraw D, Rubin BG, Allen BT, Anderson CB, Sicard GA. An institutional experience with arterial atheroembolism. *Ann Vasc Surg*. 1994;8(3):258-65.
30. Bordel MT, Alvarez JC, Used MM, Carrasco F. [Cholesterol crystal embolism]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(3):179-81.
31. Bogle MA, Teller CF, Tschen JA, Smith CA, Wang A. Primary hyperoxaluria in a 27-year-old woman. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(4):725-8.
32. Blackmon JA, Jeffy BG, Malone JC, Knable AL, Jr. Oxalosis involving the skin: case report and literature review. *Arch Dermatol*. 2011;147(11):1302-5.
33. Grossman J, Abraham GN, Leddy JP, Condemni JL. Crystalglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1972;77(3):395-400.
34. Chen KJ, Jan YJ, Chen CH, Cheng CH, Wu MJ, Shu KH. Multiple myeloma-associated cast nephropathy with crystal structure: case report and review of the literature. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(6):594-6.
35. DeLyria PA, Avedschmidt SE, Yamada C, Farkash EA. Fatal Cryocrystalglobulinemia With Intravascular and Renal Tubular Crystalline Deposits. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):787-91.
36. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH. Crystalglobulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):525-9.
37. Alonso de Celada RM, Maldonado Cid P, Beato MJ, Herranz Pinto P. Cutaneous emboli of atrial myxoma: unusual case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(5):544-8.
38. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(1):44-55.
39. Lee HJ, Park JY, Kim YS, Shin DH, Choi JS, Kim KH, et al. Cardiac myxoma diagnosed by signs of purpuric macules on both palms and soles. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):337-40.
40. Fuchs J, Leszczyszyn D, Mathew D. Cardiac myxoma causing acute ischemic stroke in a pediatric patient and a review of literature. *Pediatr Neurol*. 2014;50(5):525-9.
41. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
42. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic

- factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol.* 2004;127(2):173-83.
43. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood.* 2018;132(15):1561-7.
 44. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007;109(2):478-85.
 45. Brunet V, Marouan S, Routy JP, Hashem MA, Bernier V, Simard R, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5985.
 46. Matsue K, Abe Y, Kitadate A, Miura D, Narita K, Kobayashi H, et al. Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Blood.* 2019;133(11):1257-9.
 47. Riveiro-Falkenbach E, Fernandez-Figueras MT, Rodriguez-Peralto JL. Benign atypical intravascular CD30(+) T-cell proliferation: a reactive condition mimicking intravascular lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(2):143-50.
 48. Calamaro P, Cerroni L. Intralymphatic Proliferation of T-cell Lymphoid Blasts in the Setting of Hidradenitis Suppurativa. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(7):536-40.
 49. Ishida Y, Otsuka A, Kabashima K. Cutaneous angiosarcoma: update on biology and latest treatment. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(2):107-12.
 50. Requena C, Sendra E, Llombart B, Sanmartin O, Guillen C, Lavernia J, et al. Cutaneous Angiosarcoma: Clinical and Pathology Study of 16 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(5):457-65.
 51. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartin O, Serra-Guillen C, et al. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):878-87.
 52. Katib N, Mohan IV. An Embolising Carotid Angiosarcoma With Facial Metastasis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(3):390.
 53. Patel NR, Salim AA, Sayeed H, Sarabia SF, Hollingsworth F, Warren M, et al. Molecular characterization of epithelioid haemangioendotheliomas identifies novel WWTR1-CAMTA1 fusion variants. *Histopathology.* 2015;67(5):699-708.
 54. Ingram JT. Carcinoma erysipelatodes and carcinoma telangiectaticum. *AMA Arch Derm.* 1958;77(2):227-31.
 55. Guanziroli E, Coggi A, Venegoni L, Fanoni D, Ercoli G, Boggio F, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: an experience from a single institution. *Eur J Dermatol.* 2017;27(6):609-14.
 56. Alcaraz I, Cerroni L, Rutten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(4):347-93.
 57. Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, Shientag L, Lee A, Muschel RJ. Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nat Med.* 2000;6(1):100-2.
 58. Dobson CM, Tagor V, Myint AS, Memon A. Telangiectatic metastatic breast carcinoma in face and scalp mimicking cutaneous angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):635-6.
 59. Chopra AM, Mehta M, Bismuth J, Shapiro M, Fishbein MC, Bridges AG, et al. Polymer coating embolism from intravascular medical devices - a clinical literature review. *Cardiovasc Pathol.* 2017;30:45-54.
 60. Sabzevari N, Schapiro BL, Stewart B. Necrotic leg ulcers secondary to hydrophilic polymer gel emboli. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019;5(3):310-3.
 61. Thompson AK, Peters MS, El-Azhary RA, Gibson LE, Chang MB, Griffin JR, et al. Cutaneous microemboli from hydrophilic polymer after endovascular procedures. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):666-71.

62. Hansen T, Olsen K, White K, Keller J. Retiform Purpura After Transcatheter Arterial Chemoembolization: A Case Report. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(2):e25-e7.
63. Cassiano D, Miyuki Iida T, Lúcia Recio A, Yarak S. Delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(3):582-4.
64. Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(3):929-44.
65. Borregón-Nofuentes P, Avilés-Izquierdo JA, Martínez-Izquierdo M, Ribé-Bernal L, Pulido-Pérez A, Moya-González MD, et al. Livedo reticularis and skin necrosis due to hyaluronic acid embolism. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):373-5.
66. Kim WB, Alhusayen RO. Skin Necrosis from Intra-articular Hyaluronic Acid Injection. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(2):182-4.
67. Kuan A, Khoo L, Yang SS, Chia HY, Lee JSS. Retiform Purpura as a Complication of Microsphere Emboli Following Transarterial Chemoembolization for Primary Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(7):e108-e10.
68. Bercovici N, Russomanno K, Santoro F, Scola C, Murphy M, Elaba Z. Cutaneous refractile foreign body microemboli with intravascular injection of oral medication. *J Cutan Pathol.* 2018;45(5):365-8.
69. Gillard M, Archier E, Monnet O, Souteyrand A, Turner F, Gras R, et al. [Cutaneous foreign body granulomas following cervico-facial arterial embolization: Three cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(11):659-64.
70. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):133-46.
71. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same Pattern - One Pathophysiology. *Dermatology.* 2016;232(5):523-33.
72. Dutta P, Chaudet KM, Nazarian RM, Kroshinsky D, Nigwekar SU. Correlation between clinical and pathological features of cutaneous calciphylaxis. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218155.
73. Bahrani E, Perkins IU, North JP. Diagnosing Calciphylaxis: A Review With Emphasis on Histopathology. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(7):471-80.
74. Ruzzon E, Randi ML, Tezza F, Luzzatto G, Scandellari R, Fabris F. Leg ulcers in elderly on hydroxyurea: a single center experience in Ph- myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18(3):187-90.
75. Quattrone F, Dini V, Barbanera S, Zerbinati N, Romanelli M. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy. *J Tissue Viability.* 2013;22(4):112-21.
76. John S, Manda S, Hamrock D. Cocaine-induced thrombotic vasculopathy. *Am J Med Sci.* 2011;342(6):524-6.
77. Munoz-Vahos CH, Herrera-Urbe S, Arbelaez-Cortes A, Jaramillo-Arroyave D, Gonzalez-Naranjo LA, Vasquez-Duque G, et al. Clinical Profile of Levamisole-Adulterated Cocaine-Induced Vasculitis/Vasculopathy: A 30-Case Series. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(3):e16-e26.