

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



ARTICULOS DE INVESTIGACIÓN

- Celulitis facial odontogénica en pacientes hospitalizados en un hospital especializado en pediatría

ARTICULOS DE REVISIÓN

- Urticaria crónica

INMUNODERMATOLOGÍA

- Mastocitos y basófilos y sus nuevas funciones en inmunología

COMUNICACIONES BREVES

- Tuberculosis verrugosa: Reporte de un caso
- Papilomatosis reticulada y confluyente: Reporte de un caso
- Síndrome de Sweet. Descripción de un caso idiopático
- Schwannona ungueal. Tratamiento quirúrgico
- Enfermedad de Hailey-Hailey y tacrolimus: Reporte de caso

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Test de autoevaluación 31

VOLUMEN 23 Nº 2
ABRIL-JUNIO 2013

Celulitis facial odontogénica en niños

Odontogenic facial cellulitis in children

Leonardo Sánchez-Saldaña¹

La celulitis es una infección aguda de la piel y del tejido conectivo adyacente, caracterizada por eritema, hinchazón, calor local y dolor. Es común en la población pediátrica, como complicación de un trauma, una picadura de insecto o una úlcera; sin embargo, puede ser observada sin algún trauma visible en la piel.

La celulitis facial afecta la cara, y puede ser de origen odontogénica y no odontogénica. La celulitis facial odontogénica (CFO) se define como una infección difusa de los tejidos blandos de la cara, producto de una infección de las estructuras dentarias y periodontales que se extienden entre el tejido celular a más de una región anatómica o espacio aponeurótico. Es una de las infecciones más frecuentes y la urgencia más grave que puede presentarse en la práctica estomatológica.

Las causas dentarias de la CFO incluyen infección por caries o periodontitis crónica, lesiones traumáticas externas o oclusales con inflamación o necrosis pulpar, irritación de la región periapical por manipulación endodóntica, presencia de infecciones por granuloma o quiste periapical o la presencia de dientes retenidos. Las causas peridentarias, que ocurren con menos frecuencia, son la gingivitis, la estomatitis y la alveolitis.

El agente etiológico más frecuentemente implicado en la CFO es el *Streptococcus pyogenes*, en ocasiones asociado a otras bacterias de la flora bucal. El *Staphylococcus aureus* puede también ser un agente patógeno causal. Usualmente se asocian a factores predisponentes del huésped, tales como desnutrición, diabetes e inmunodepresión.

La CFO se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes entre los 20 y 30 años y en niños entre los 6 y 11 años de edad.

La CFO se manifiesta clínicamente de forma muy variable, desde un proceso inocuo bien delimitado, hasta un cuadro clínico progresivo y difuso que puede desarrollar complicaciones que llevan al paciente a un estado crítico que pone en riesgo su vida. La zona más afectada en la CFO es la del cuerpo mandibular, la submaxilar y la geniana, donde hay estructuras adyacentes importantes. Cuando se palpa la celulitis en fase temprana es de consistencia blanda, suave con signos inflamatorios. En la fase avanzada o grave, el área afectada adquiere una consistencia dura o de tabla. Puede ser leve en su fase temprana o sumamente agresiva en su etapa avanzada; se extiende rápidamente hacia los tejidos adyacentes y afecta el estado general del paciente.

Una de las complicaciones posibles de las infecciones odontogénicas son las infecciones periorbitarias, que a su vez pueden desencadenar una trombosis del seno cavernoso y la muerte del paciente.

El diagnóstico de la CFO se basa fundamentalmente en criterios clínicos, con signos y síntomas casi específicos de infección odontogénica, tales como fiebre, edema intraoral o extraoral, trismus y odontalgia, un hallazgo común. El estudio radiológico panorámico de la zona afectada es de gran ayuda para el diagnóstico.

El tratamiento de la CFO está en relación a las condiciones del estado del paciente y el estado evolutivo del cuadro clínico. Es necesario el uso adecuado de antibióticos en dosis, vía y tiempo de administración adecuados y la eliminación de la causa que dio origen a la celulitis.

La CFO es una entidad causada por la no atención adecuada de una afección de una estructura dentaria, la cual se instaura de forma aguda abruptamente con síntomas y signos de gran molestia para los pacientes, con una preferencia por los pacientes jóvenes y niños en los que la entidad evoluciona con rapidez, si no se detecta y recibe tratamiento adecuado.

1. Director de Dermatología Peruana.

Celulitis facial odontogénica en pacientes hospitalizados en un hospital especializado en pediatría

Odontogenic facial cellulitis in patients hospitalized at pediatric hospital

Juan Medina¹

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la celulitis facial odontogénica (CFO) en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio descriptivo de tipo serie de casos realizado en pacientes hospitalizados por celulitis facial odontogénica entre setiembre 2010 y agosto 2011. Los pacientes fueron captados prospectivamente y previo consentimiento informado fueron evaluados obteniéndose datos epidemiológicos y clínicos como edad, sexo, dolor dental al inicio de la enfermedad, eritema, edema facial, disminución de la apertura bucal, fiebre, uso de antibióticos previos a su hospitalización, responsable de la prescripción, evaluación odontológica y cifra de hemoglobina. Para esto se elaboró una ficha de recolección de datos.

RESULTADOS. Durante el período de estudio fueron hospitalizados 28 pacientes con el diagnóstico de celulitis facial y 22 (78,6%) tuvieron las características clínicas de una CFO. Se observó mayor frecuencia de casos en el sexo femenino (59%) y en niños de cuatro a seis años (59%). El uso de antibióticos previos a la hospitalización fue reportado en 19 pacientes (86,3%) observándose hasta nueve esquemas de tratamiento, siendo la indicación de amoxicilina la más frecuente (57,9%). El examen odontológico fue positivo en el 100% con reportes en el odontograma de pulpitis irreversible y necrosis pulpar (15,6%) y periodontitis apical crónica (2,2%). La evaluación de las cifras de hemoglobina demostró que estaban por debajo del percentil 50. Todos los pacientes fueron tratados con clindamicina EV y a su alta recibieron un ciclo adicional de amoxicilina/ácido clavulánico siendo sometidos además al tratamiento odontquirúrgico sin evidencia de complicaciones.

CONCLUSIONES. La CFO es la presentación más frecuente de una celulitis facial en pacientes hospitalizados del INSN la cual puede afectar su estado nutricional. Es común en el sexo femenino y entre los cuatro y seis años de edad observándose con frecuencia un manejo antibiótico inadecuado previo a la hospitalización.

PALABRAS CLAVE. Celulitis facial odontogénica, niños.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Determine the clinical and epidemiological characteristics of the odontogenic facial cellulitis on patients who are hospitalized in the dermatology department of the National Institute of Child Health (insn), Lima-Peru.

MATERIAL AND METHODS. Prospective and descriptive study of patients diagnosed as CFO of 01/09/2010 to 31/08/2011. The clinic tab allowed collecting epidemiological information

according to age, sex, dental pain at the beginning of the disease, erythema, facial edema, decreased of mouth opening, fever, antibiotic use before hospitalization, responsible for the prescription, evaluation dental and hemoglobin concentration.

RESULTS. In a period of 12 months 28 patients were hospitalized with the diagnosis of facial cellulitis and 22 (78,6%) had clinical features of odontogenic facial cellulitis (CFO). In relation to female gender had more cases, 13 (59%), while male just had 9 (41%), children over 4 years and under age 6 had the highest number 13 (59,1%), antibiotics were indicated before hospitalization in 19 (86,3%). Were used 9 schemes and amoxicillin as the only drug in 11 (57,9%). The dental examination was positive in 100% with reports the dental irreversible pulpitis and pulp necrosis

1. Médico pediatra dermatólogo, asistente del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN)
Docente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

in 15,64%, 2,23% chronic apical periodontitis. The evaluation showed that hemoglobin levels were below the 50th percentile. All the patients were treated with clindamycin EV and when they were discharged they received one extra round of amoxicillin/clavulanic acid they also had the odontoquirurgical treatment without complications.

CONCLUSIONS. Facial cellulitis is the most common presentation of a CFO; female gender and age between 4 and 6 years have more risk of being affected. The antibiotic coverage before hospitalization is inappropriate and can harmful to their nutritional status.

KEY WORDS. Odontogenic facial cellulitis, children.

INTRODUCCIÓN

La celulitis facial es una infección bacteriana severa de los tejidos blandos de la cara y la celulitis facial odontogénica (CFO) aquella que tiene como foco de infección inicial una enfermedad bacteriana dental. Su reconocimiento clínico temprano es fundamental para evitar complicaciones potencialmente fatales. El dermatólogo y el pediatra deben estar preparados para el diagnóstico y manejo oportuno.

No tiene predilección por alguna edad, raza o sexo. Algunos estudios han sugerido una alta incidencia en el sexo masculino.¹ Los niños son afectados tempranamente, usualmente entre los siete a diez meses.² La enfermedad se presenta en pacientes en buen estado de salud, aunque una historia de infección en las semanas previas es reportado. Asociación con otitis media es frecuente en infantes.³

En relación a la fuente de infección la celulitis facial se clasifica en odontogénica o no odontogénica, esta última usualmente se desarrolla a partir de traumatismos, infecciones de los senos paranasales o cutáneas, idiopáticas.⁴ Biederman y Dodson encontraron que las CFO representaban aproximadamente el 50% del total de infecciones faciales en pacientes pediátricos vistos en un hospital en un periodo de 10 años.⁵

La caries dental, una enfermedad bacteriana, caracterizada por destrucción del esmalte y dentina es siempre la causa subyacente de un dolor dental. Cuando una lesión afecta la pulpa, produce la pulpitis y finalmente ocurre la necrosis de la pulpa.

La necrosis pulpar no tratada puede llevar a un absceso localizado o a una infección diseminada dentro del tejido blando circundante que resulta en celulitis.⁶ Los dientes parcialmente erupcionados puede también desarrollar la pericoronitis que también puede desencadenar una celulitis.

Los abscesos dentales son siempre polimicrobianos con presencia de gérmenes aerobios, anaerobios y algunos de

ellos productores de beta-lactamasas, entre los primeros se han aislado al *S. viridans*, *Neisseria* y especies de *Eikenella* y entre los anaerobios, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*.⁷

El tratamiento de las infecciones dentales complicadas requiere el uso de penicilinas resistentes a las beta-lactamasas, clindamicina, o combinaciones de metronidazol y amoxicilina o macrólidos.

En el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) fueron hospitalizados en el año 2010 con el diagnóstico de celulitis 77 pacientes y celulitis de la cara 36 (46,7%) y en el año 2011, 73 y 30 (41%) respectivamente, datos que ponen en evidencia la vulnerabilidad de este segmento anatómico, careciendo de información en relación a la CFO.⁸ Además el Perú tiene la prevalencia y tendencia más elevada de América en caries dental con datos de prevalencia en la dentición temprana de 80% a los tres años, 83,3% a los cuatro años y 87% a los cinco años en algunas zonas.⁹

El estudio tuvo como objetivo determinar el perfil epidemiológico y clínico de los niños hospitalizados en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Salud del niño con el diagnóstico de celulitis facial y una enfermedad bacteriana dental como foco inicial de infección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de tipo serie de casos realizado en pacientes hospitalizados por celulitis facial odontogénica entre setiembre 2010 y agosto 2011 excluyéndose a aquellos con alteraciones congénitas de la dentición y enfermedades sistémicas (colagenopatías, diabetes mellitus).

Los pacientes fueron captados prospectivamente y previo consentimiento informado de los padres (Y asentimiento del menor si eran mayores de 7 años) fueron evaluados obteniéndose datos epidemiológicos y clínicos como edad, sexo, dolor dental al inicio de la enfermedad, eritema, edema facial, disminución de la apertura bucal, fiebre, uso de antibióticos previos a su hospitalización, responsable de la prescripción, evaluación odontológica y cifra de hemoglobina. Para esto se elaboró una ficha de recolección de datos.

Los datos obtenidos fueron digitados en una base de datos informática haciendo uso del programa Microsoft Excel. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas en caso de variables cualitativas y la media, desviación estándar y rangos para los cuantitativos.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida respetándose los derechos de los pacientes así como los principios éticos de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki (Seúl 2008).



Figura 1. Celulitis facial.



Figura 3. Compromiso dental.

RESULTADOS

Durante el periodo referido fueron hospitalizados 72 pacientes con diagnóstico de celulitis, y 28 (38,8%) contaban con los criterios clínicos de una celulitis facial (Figuras 1 y 2). De estos, 22 (78,6%) presentaron una enfermedad dental como foco de infección inicial, caracterizada clínicamente por dolor dental al inicio de la enfermedad, confirmada por la evaluación clínica y odontológica (Figuras 3 y 4) por lo que fueron considerados como portadores de una CFO.

De los 22 pacientes con CFO, 13 fueron de sexo femenino (59%) y 9, de sexo masculino (41%). El paciente de menor edad tenía 1 año y 11 meses y el de mayor edad, 10 años. La mayor frecuencia de pacientes se presentó entre los 4 y 6 años (59,1%). Figura 5.

El uso de antibióticos previos a la hospitalización fue reportado en 19 pacientes (86,3%). Se encontró hasta nueve esquemas de tratamiento, entre los que la amoxicilina fue la más indicada (57,9%). Figura 6.



Figura 2. Celulitis facial.



Figura 4. Compromiso dental.

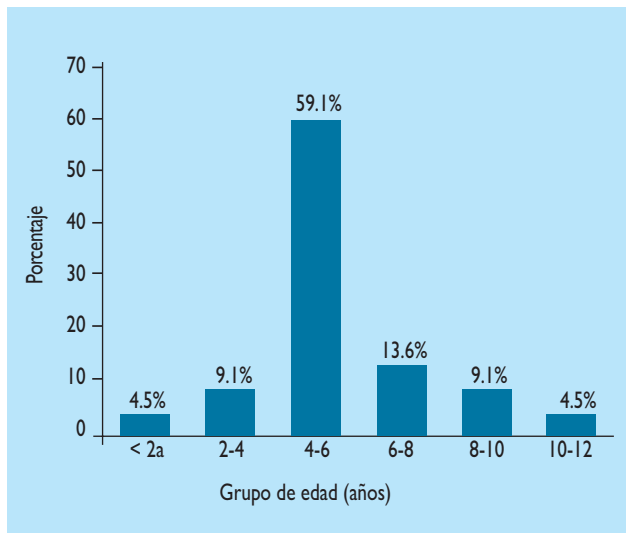


Figura 5. Distribución de los casos de CFO hospitalizados en el INSN según grupo de edad.

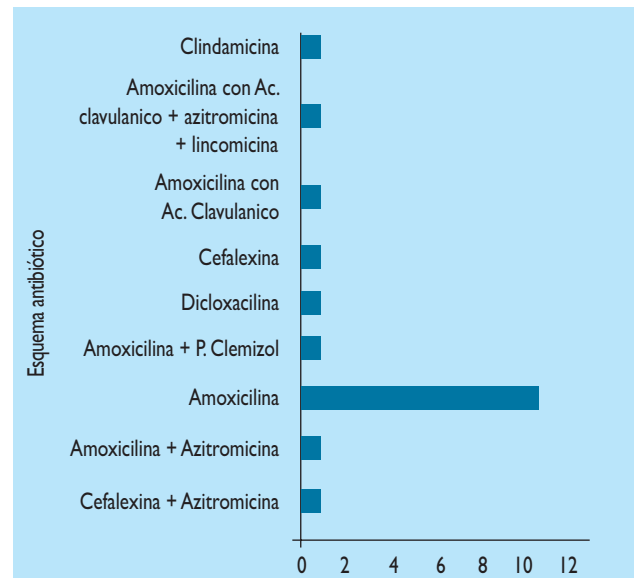


Figura 6. Antibióticos indicados antes de la hospitalización de los pacientes con CFO del INSN.

El examen odontológico fue positivo en todos los pacientes con reportes en el odontograma (Tabla 1) de pulpitis irreversible (15,6%), necrosis pulpar (15,6%) y periodontitis apical crónica (2,2%). La correlación entre las piezas dentarias comprometidas y el número de dientes para la edad de cada paciente demostró que en promedio 43,0% estaban comprometidas.

La evaluación de las cifras de hemoglobina promedio para cada grupo de edad puso en evidencia también que la mayor frecuencia de los niños evaluados no alcanzaba el percentil 50 (Figura 7).

Los pacientes recibieron clindamicina, 40 mg/kg de peso, durante 7 a 8 días, vía EV, y amoxicilina más ácido clavulánico, por 4 días, después de su alta, y, una vez controlada las manifestaciones clínicas, fueron sometidos a tratamiento odontquirúrgico.

Tabla 1. Características del odontograma de los pacientes con CFO hospitalizados en el INSN.		
Tipo de lesión	Piezas dentarias afectadas	%
C1 Mancha blanca	13	7.4
C2 Caries en esmalte	45	25.1
C3 Caries en dentina	41	22.9
PR Pulpitis reversible	20	11.2
PI Pulpitis Irreversible	28	15.6
NP Necrosis pulpar	28	15.6
PAC Periodonitis apical crónica	4	2.2
Total	179	100.0%

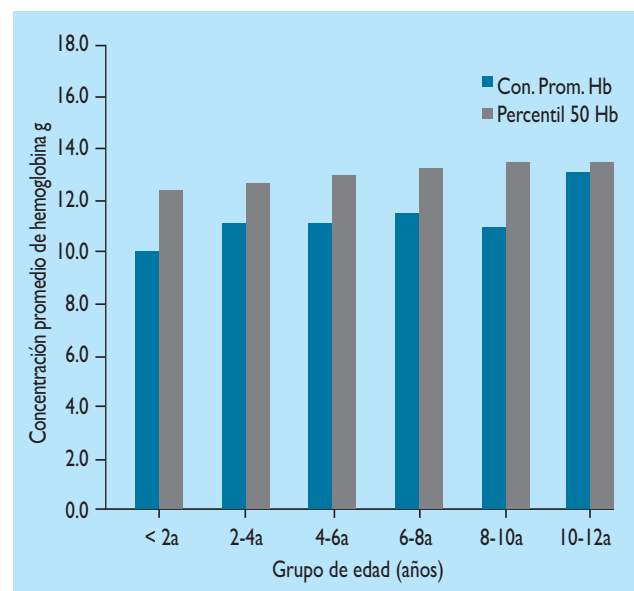


Figura 7. Concentración promedio de Hemoglobina (Hb) de pacientes con CFO en relación al percentil 50.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que la CFO es la presentación más frecuente de una celulitis facial en pacientes hospitalizados del INSN y es más común en el sexo femenino y entre los cuatro y seis años de edad. El estudio ha permitido evidenciar además un manejo antibiótico inadecuado previo a la hospitalización.

Existen pocas publicaciones en relación a la CFO a nivel nacional y en el INSN no existen estudios previos a pesar de su alta frecuencia de presentación, 78,6% de todos los casos de celulitis facial en este estudio, cifra superior a la referida por Biederman y Dodson⁵ de 50% que podría estar en relación al incremento de las enfermedades dentales en la última década.

La CFO afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y son los niños con edades entre cuatro y seis años los que corren el mayor riesgo, poniendo en evidencia probablemente la evolución natural de la enfermedad dental que se inicia como C1 (mancha blanca) y termina en una necrosis pulpar complicada con una celulitis facial.⁶

El dolor dental que antecede al edema, disminución de la apertura bucal y la baja frecuencia de trismo (ninguno en este estudio), concuerda con el cuadro clínico reportado por Lin.¹⁰

El estudio muestra el uso de antibióticos antes de la hospitalización en 83% de casos y con indicación de solo amoxicilina en 53%, además del uso de ocho esquemas de tratamiento, muchos de ellos sin ningún efecto sobre gérmenes gramnegativos, anaerobios y productores de beta-lactamasas. Teniendo en consideración que algunas de estas indicaciones iniciales fueron de médicos u odontólogos puede asumirse que r que desconocen la etiología polimicrobiana de esta entidad.

La evaluación de las cifras de hemoglobina de los pacientes con CFO en relación con el percentil 50 para su edad permite observar que están por debajo de ella, el cual puede constituir un dato indirecto de que estos niños no están adecuadamente nutridos, explicable por el rol trascendental que cumple la cavidad bucal en la alimentación, cuya afección en especial de los dientes provocara su rechazo. Esta información es remarcable en la medida de que al igual como se cuenta con programas para el control de

enfermedades respiratorias y digestivas por parte de la OMS/OPS debería ponerse en práctica permanente los programas para el cuidado de la salud bucal.

El odontograma con reportes de pulpitis irreversible, necrosis pulpar permite observar el grado de compromiso y de la necesidad de un trabajo en equipo en la atención de estos niños, encargándose de la fase inicial del tratamiento el dermatólogo y la parte quirúrgica posterior el odontopediatra.

Los pacientes tuvieron una evolución favorable con el uso de clindamicina no siendo necesario el uso de otros esquemas también efectivos como ampicilina/sulbactam, IV, seguido de amoxicilina/ácido clavulánico, VO.⁸

En conclusión, la CFO es la presentación más frecuente de una celulitis facial en pacientes hospitalizados del INSN la cual puede afectar su estado nutricional. Es común en el sexo femenino y entre los cuatro y seis años de edad observándose con frecuencia un manejo antibiótico inadecuado previo a la hospitalización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chira S, Miller LG. *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2010;138:313-7.
2. Lamagni TI, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2359-67.
3. Gubbay JB, McIntyre PB, Gilmour RE. Cellulitis in childhood invasive pneumococcal disease: a population based study. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:354-8.
4. Thikkurissy S, Rawlins JT, Kumar A, Evans E, Casamassimo PS. Rapid treatment reduces hospitalization for pediatric patients with odontogenic based cellulitis. *Am J Emerg Med.* 2010;28:668-72.
5. Biederman GR, Dodson TB. Epidemiologic review of facial infections in hospitalized pediatric patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:1042-5.
6. Ettlbrick KL, Webb MD, Seale S. Hospital charges for dental caries related emergency admissions. *Pediatr Dent.* 2000;22(1):21-5.
7. Uluibau IC, Jaunay T, Goss AN. Severe odontogenic infections. *Austr Dental J Medications Suppl.* 2005;50:4.
8. Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, Aamar B, Malian M. Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(2):154-9.
9. Torres H. Estudio epidemiológico sobre caries dental y necesidad de tratamiento en escolares de 3 a 5 años de edad en Huacho, Perú. *Revista Salud, Sexualidad y Sociedad [Revista en Internet]* 2010;3(1). Disponible en: http://www.inppares.org/revistasss/Revista%20IX%202010/12-Caries_Dental.pdf.
10. Lin YT, Lu PW. Retrospective study of pediatric facial cellulitis of odontogenic origin. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):339-42.

Correspondencia: Dr. Medina
Instituto Nacional de Salud del Niño. Av. Brasil 600. Lima 5, Perú.
jpmfha@yahoo.com

Urticaria crónica

Chronic urticaria

Leonardo Sánchez-Saldaña¹

RESUMEN

La urticaria crónica (UC), es una variante común de la urticaria que se define como un síndrome reactivo de la piel y mucosas caracterizado por la presencia de placas eritematosas, habones o ronchas edematosas y pruriginosas que se prolonga durante más de seis semanas. La etiología de la UC no es muy clara en la mayoría de los casos, multitud de causas se han implicado. La patogenia es compleja. El conocimiento y estudio de cada uno de los factores celulares y solubles, su interacción dinámica, vías efectoras y trama de citoquinas conducirá al logro de una terapéutica efectiva y racional de la urticaria crónica.

ABSTRACT

Chronic urticaria (UC) is a common variant of urticaria which is defined as a reactive skin and mucous membranes syndrome characterized by the presence of plaques erythematous, wheals, or swollen and itchy hives that lasts more than six weeks. The etiology of the UC is not very clear in the majority of cases, multitude of causes have been implicated. The pathogenesis is complex. Knowledge and study of each cell and soluble factors, their dynamic interaction, effector pathways and cytokines plot will lead to the achievement of an effective and rational therapy of chronic urticaria.

DEFINICIÓN

La urticaria crónica (UC), urticaria del latín *urticarie* o *urtica*, ortiga o hierba irritante, es una variante de la urticaria que se define como una síndrome reactivo de la piel y mucosas caracterizado por la presencia de placas eritematosas (habones o ronchas) edematosas y pruriginosas que brotan durante más de seis semanas. La evolución es recurrente, puede prolongarse por varios meses e incluso

años; aunque hay tendencia a la involución espontánea.¹ Los episodios ocurren diariamente o están presentes más de dos veces por semana. Su etiología es variada y su mecanismo etiopatogénico también suele ser múltiple. Pueden localizarse en cualquier parte de la superficie cutánea o en las mucosas, su forma y tamaño son variables. La mayoría de las UC no muestran sintomatología sistémica. Con frecuencia disminuye significativamente la calidad de vida.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La descripción más temprana sobre urticaria se encuentra en ‘*The yellow emperor’s inner classic*’ Huang Di Nei Jing (10 000 años a.C), donde se llamó a la urticaria *fen yin zheng*, que significa eritema oculto serpenteante y es la palabra con la que se conoce hoy en día a la urticaria en China.² Se pensó que se debía a la reducción del *yin*, que produce retención del líquido en la piel.

A lo largo de la historia se usaron diferentes denominaciones. Hipócrates de Cos (460-377 a.C., médico de la antigua Grecia) describió lesiones elevadas pruriginosas causadas por la picadura de mosquitos y ortiga que la denominó *knidosis*, de la palabra griega *knido* (ortiga).^{2,3} También menciona que los habones solían aparecer en pacientes con enfermedades gastrointestinales y que ocasionaban poco

1. Profesor Invitado de Post grado de Dermatología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Dermatólogo de la Clínica Gonzales.

prurito^{3,4}. Jean Louis Alibert (1768-1837), fundador de la Escuela Francesa de Dermatología introduce el mismo nombre de knidosis en su libro '*Clinique de l'Hopital Saint Louis ou traitement complet des maladies de la peau*', publicado en 1833.² Ferdinand von Hebra (1816-1880), fundador de la Escuela Dermatológica de Viena utilizó el término para la knidosis crónica tipo de ortiga.² Andrew y Domonko, en su libro de texto de 1963, mencionan que es sinónimo de urticaria.

Plinius (32-79 a.C) denominó uredo (de *urere*, comezón) a esta afección.³ Zedler cambió el término uredo por *urticatio*.⁴ El término se usó por los médicos que hablaban en latín, como Carls von Linné, para definir ciertas erupciones pruriginosas de color rojo tenue.²

En el siglo X, Ali Ibu Al-Abba lo llamó *essera*, que en lengua persa significa protuberancia. Con la caída del Imperio Romano, este término se usó durante varios siglos en el mundo árabe y europeo.^{2,4}

Thomas More, en su libro 'El rey Ricardo III', hace una descripción excelente de la enfermedad, sin darle un nombre.² Describe el primer caso de urticaria que produjo la muerte. En 1480, antes de la coronación del rey Ricardo, los lores desearon agradarle sirviéndole una taza de fresas. Unas horas más tarde, repentinamente el rey reunió a los lores, se abrió la camisa y mostró el tórax, que estaba cubierto de zonas enrojecidas y prominentes, y con prurito. Acusó a uno de los lores de tratar de envenenarle y lo mandó ejecutar inmediatamente.²

Zedler, en su obra '*Grosses vollständige Universallexikon*' escrita en 1734-1740, cambió el nombre de *uredo* por *urticatio*.²

William Cullen (1710-1790) profesor de medicina en Edimburgo en su libro '*Synopsia nosologiae methodica*' introduce por vez primera el término de urticaria, en 1769.^{2,4}

Robert Willan (Selbergh 1757, Madera 1812), fundador de la dermatología como especialidad médica, en 1808, describe la urticaria como un rash o elevación longitudinal, oval o redondeada de la cutícula⁵, color rojo difuso usualmente denominadas habones. Willan describe seis variedades de urticaria: *febrilis*, *evanida*, *perstans*, *conferta*, subcutánea y tuberosa.⁵ Thomas Bateman (1778-1921), discípulo de Willan, describió varios tipos de urticaria, como urticaria *febrilis*, donde el paciente tiene fiebre y dolor abdominal durante varios días antes que aparezcan lesiones en la piel, y que dura normalmente semanas;^{2,3} urticaria *evanida*, donde las nuevas lesiones pueden aparecer y seguir durante muchos meses o años, por tanto, corresponden a la UC;

urticaria *perstans*, donde las lesiones persisten por días o semanas, esta descripción corresponde a la urticaria vasculitis. Bateman también describe el *liquen urticatus* papular o urticaria de los niños.^{2,3}

Algunas urticarias físicas se mencionaron muy precozmente. Los términos que surgieron posteriormente fueron urticaria solar, descrito por Borch, en 1799. Weiel demostró que solo los rayos solares y no el calor de una estufa o velas era la responsable de la urticaria solar. La urticaria facticia se documentó por primera vez en la Edad Media; las personas con esta enfermedad fueron decapitadas o quemadas vivas, debido a que se consideraba relacionadas con el demonio.² En la literatura médica fue descrita por Heberden, en 1767, y Gull acuñó el nombre de urticaria facticia, en 1859.²

La urticaria por frío fue descrita por Frank, en 1792; la urticaria por calor y esfuerzo físico, por Duke, en 1924, en la revista JAMA; la urticaria por presión, por Urbach y Fasal, en 1929; la urticaria acuagénica, por Shelley y Rawnsley, en 1964 y la urticaria adrenérgica, por W.B. Shelley y E.D. Shelley, en 1985.²

La urticaria pigmentosa fue descrita por Edward Nettleship en 1869. Él lo llamó urticaria crónica. Sangster la denominó urticaria pigmentosa y Unna describió los mastocitos en las lesiones. El angioedema fue descrito por Marcelo Donati, en 1586, y Osler, en 1885, el angioedema hereditario.² Donaldson y Evans en 1963 demostraron en los pacientes con angioedema hereditario concentraciones bajas del inhibidor de la C1-esterasa.²

Eugen Dinkellacker, uno de los estudiantes de posgrado de Heinsrich Iraneus Quincke, profesor en Kiel desde 1878, publicó una tesis sobre el edema agudo, donde hacía 12 referencias a escritos anteriores. Quincke escribió el mismo año un resumen de la enfermedad, que apareció como un informe original. F. Mendel publicó, en 1902, un artículo en la revista *Berliner Woshenschrift* sobre el edema circunscrito y propuso el nombre de edema de Quincke. Dale y Laidlow demostraron que los tejidos contenían una amina que afectaba los músculos lisos y a los vasos; la llamaron histamina.²

EPIDEMIOLOGÍA

La UC es una entidad frecuente, la verdadera prevalencia varía mucho, de acuerdo a los diferentes autores y niveles asistenciales. Se considera que aproximadamente el 15% y 25% de la población general padece de alguna forma de urticaria a lo largo de su vida. De todos los pacientes de la

consulta de medicina general, cerca del 3% padecen algún tipo de urticaria.⁶ En la población atópica se desarrolla entre el 20% y 80% de los pacientes y en el 50% a 80% se catalogan como idiopáticos. De estos supuestos casos idiopáticos, al menos 30% presentan algún trastorno autoinmune. Existen distintos subtipos de UC. Urticarias físicas se presentan en un 35% de los casos. Alrededor de 5% a 8% del total de pacientes con UC presentan en realidad una urticaria vasculítica.⁶ En los últimos años se ha demostrado que entre 35% y 40% de las UC son de origen autoinmune.

La UC es más frecuente en mujeres de edad media.⁷ La UC tiende a fluctuar temporalmente y puede repetirse por 5 años a 20 años en algunos casos.⁷

ETIOLOGÍA

La causa y el mecanismo íntimo de la UC se desconocen. Entre 35% y 45% de las UC son de origen autoinmune;¹ esto es, el propio organismo activa a las células de la piel que hacen que liberen histamina y se produzca la urticaria.¹ En la mayoría de los casos solo permite detectarse la causa en 20% a 30% de los casos de UC. En 50% a 80% de los pacientes la causa es idiopática.^{1,8,9}

Diversos factores se han implicado como causa de la UC. Puede ser causada o agravada por una serie de drogas, las más comunes son la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y alcohol. La alergia a un alimento, medicamentos o parásitos (lombriz intestinal) es una causa infrecuente en la UC. El *Helicobacter pylori* puede ser un factor causante indirecto en algunos pacientes.¹ Agentes infecciosos implicados como causa de urticaria incluyen el virus de la hepatitis A y B, estreptococos y especies de micoplasma, *Mycobacterium tuberculosis* y virus del herpes simple.

La UC se ha descrito asociada a enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, dermatomiositis, crioglobulinemia y enfermedades del tiroides autoinmunes como la enfermedad de Graves.^{11,12}

Existe poca evidencia de que la UC pueda ser un signo cutáneo de malignidad interna oculta. Factores físicos son las causas más comúnmente identificadas en la UC; son responsables de aproximadamente 20% de los casos. Factores neurológicos pueden desempeñar un papel causal en algunos pacientes. Factores emocionales y psicológicos pueden desempeñar algún papel en un número de pacientes.^{8,9} Las patologías asociadas con la UC se presentan en la Tabla 1.

PATOGENIA

La patogenia de la UC es compleja; el habón o roncha, es la expresión de un patrón de respuesta vascular en la dermis superior como consecuencia de la liberación por parte de las células de mediadores preformados.¹² Figura 1.

Se han identificado factores celulares y solubles involucrados en la patogenia de la UC en forma independiente de la etiología.¹² De los factores celulares, el principal es el mastocito (Figura 2), su número está aumentado tanto en la piel sana como en el sitio de la roncha.¹² Los basófilos,

Tabla 1. Patologías asociadas con la urticaria crónica

- ▲ Alimentos
 - Morfología y distribución características.
 - Colorantes, conservadores
- ▲ Infecciones
 - Virus: Hepatitis A y B, Epstein-Barr
 - Bacterias: *Helicobacter pylori*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Alternaria*, *Aspergillus*
 - Hongos: Cándida ?
 - Parásitos: *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides*, *Giardia lamblia* ?
- ▲ Enfermedades sistémicas
 - Enfermedad autoinmune del tiroides
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoidea
 - Urticaria vasculítica asociada a:
 - LES
 - Síndrome de Sjögren
 - Crioglobulinemia
 - Enfermedad del suero
 - Crioglobulinemia
 - Anemia pernicioso
 - Hiperparatiroidismo
 - Enfermedad tiroidea
 - Diabetes insulino dependiente
 - Pénfigo
 - Neoplasias
- ▲ Fármacos
 - Antibióticos: Penicilina, cefalosporina, sulfamidas
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
 - Psicótrópos, sustancias de contraste, opiáceos, vitaminas, hormonas
- ▲ Otras
 - Contacto: látex
 - Estrés
 - Físicas: calor, frío
 - Hereditarias

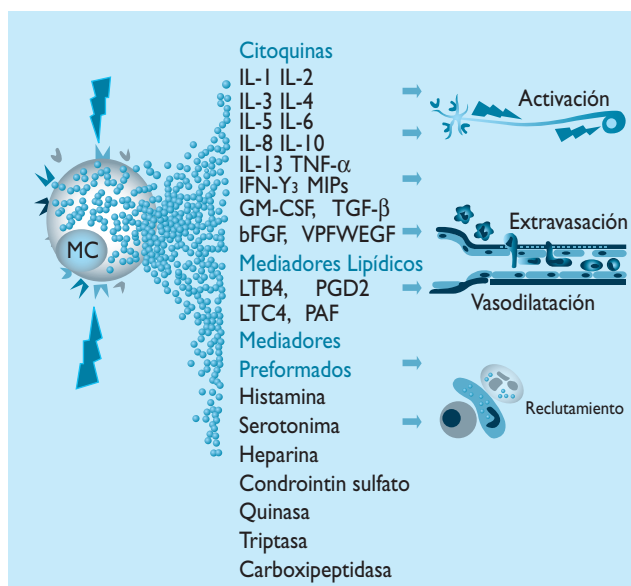


Figura 1. Mediadores de la degranulación de mastocito.

monocitos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos también intervienen en la patogenia mediante sus mediadores y citocinas.^{12,13} El mayor mediador soluble es la histamina, responsable del prurito y la roncha; sus niveles son altos en la piel lesionada y normal y existe un aumento de su liberación en los sitios afectados.¹³

Los mastocitos (Mc) son células secretoras que contienen gránulos metacromáticos intracitoplasmáticos que contienen mediadores preformados y se tiñen con azul de toluidina y/o Giemsa. Se originan de las células hemocitopoyéticas

pluripotenciales de la médula ósea. Se localizan en su mayoría en el tejido conectivo, siendo su número abundante alrededor de los vasos en la piel y mucosas, además en la mucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal.¹²

La **histamina** es una amina vasoactiva que se encuentra en los gránulos de los mastocitos, basófilos y plaquetas. Sus efectos en la piel son mediados por vía de los receptores de histamina H1 y H2. Los receptores H1 median en la urticaria la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la estimulación nerviosa sensitiva.^{12,14} La estimulación nerviosa sensitiva determina la liberación de neuropéptidos como la Sustancia P, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y somatostatina, los que a su vez inducen activación del mastocito y aumento de histamina.¹² Los endotelios vasculares expresan un número significativo de receptores H2, por lo que la respuesta vascular en la UC se debe a un efecto inmunomodulador, al aumento de la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6 de los monocitos e IL-6, IL-8 de las células endoteliales.

Además de la histamina, otros factores solubles sintetizados por los mastocitos contribuyen al aumento de la permeabilidad y dilatación vascular, favorecen el quimiotactismo, la activación celular del leucocito y células endoteliales e inducen la estimulación sensorial. Estos son los metabolitos del ácido araquidónico, citocinas, quimiocinas y neuropéptidos.¹²

El desarrollo de una roncha se inicia con la activación del mastocito y la liberación de mediadores preformados como la histamina y otros sintetizados en el momento como PGD₂, LTC₄ y PAF. El proceso inflamatorio puede ser amplificado por diversos mecanismos que incluyen:

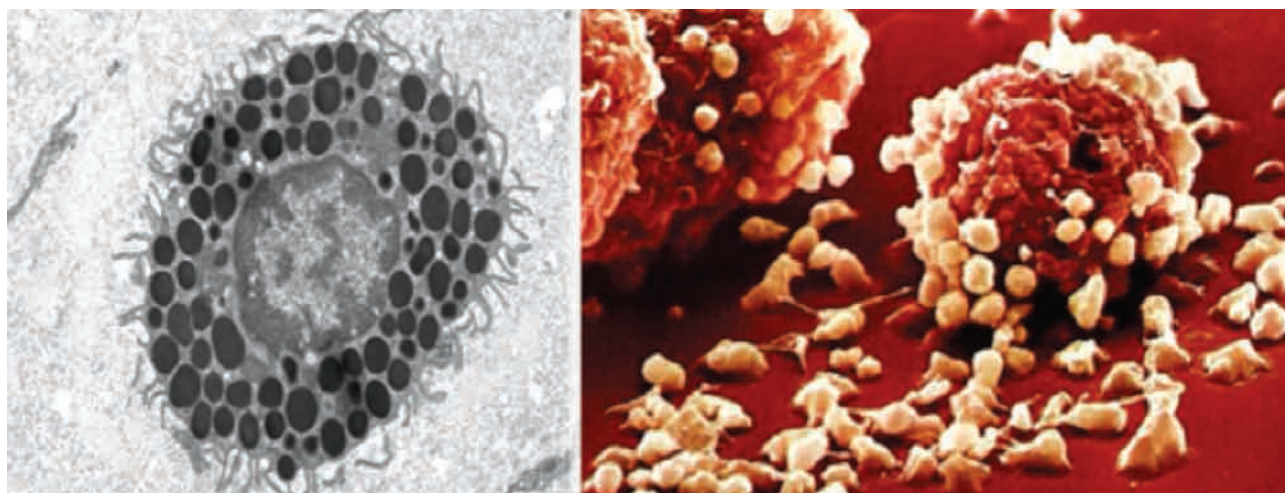


Figura 2. El mastocito: Célula efectora de la urticaria (Ultraestructura del mastocitos).



Figura 3. Fisiopatología de la urticaria.

Efectos secundarios de los mediadores, síntesis de citocinas, regulación de moléculas de adhesión, efectos de los mediadores y citocinas de otras células leucocitarias que forman parte del infiltrado inflamatorio.^{4,8,12}

La degranulación se atribuye a causas inmunológicas (autoinmune, IgE dependiente, complejos inmunes, complemento dependiente), no inmunológicas (pseud alergias, agentes liberadores por los mastocitos) e idiopáticas⁸ (Figura 3). Un factor importante que induce la degranulación del mastocito en la UC es la presencia de autoanticuerpos liberadores de histamina IgG contra el receptor de alta afinidad de la IgE (FceRI) o contra la IgE.^{4,8} El mecanismo de activación de los mastocitos a través del complejo IgE-FceRI ha demostrado que el FceRI induce la activación de distintas señales enzimáticas con tres consecuencias metabólicas.⁴

- ▲ Degranulación.
- ▲ Producción de citocinas y quimiocinas.
- ▲ Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

La degranulación induce la liberación inmediata de mediadores que provocan vasodilatación y reclutamiento de plasma en la dermis. Además de histamina, se liberan en forma inmediata factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), serotonina, proteasas y proteoglicanos, y pueden involucrar directa o indirectamente en el desarrollo del habón.^{4,8} Figura 4.

En la segunda señal metabólica, los mastocitos activados producen un pool de citocinas y quimiocinas entre 6 y 24 horas luego del estímulo. La IL-1 y el TNF- α son citocinas de la fase aguda de la inflamación en respuesta a la activación del endotelio, permitiendo el reclutamiento de leucocitos y la producción de citocinas por otros tipos de células.⁴ Otras moléculas que se producen son las interleucinas IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 e IL-13; factor de transformación del crecimiento beta (TGF- β), factor de crecimiento de colonias granulocíticas-macrófagos (GM-CSF), factor *stem cell*, proteína inducible de interferón-10, proteína inflamatoria de macrófagos-1- α , todas estas involucradas en el reclutamiento de los leucocitos, especialmente eosinófilos en la dermis.^{4,15}

En la vía de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, horas después de la activación del mastocito, se produce la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas a partir del metabolismo del ácido araquidónico a través de dos vías enzimáticas: vía de la ciclooxigenasas y las vías de las lipooxigenasas. Estudios han demostrado que el LTB4 tiene una actividad quimiotáctica potente, el cual es producido por los mastocitos en el reclutamiento temprano y selectivo de leucocitos. En la UC, estos mediadores parecen ser los más importantes en la cronicidad de la enfermedad, ya que la remisión prolongada puede ser obtenida con el uso de los antileucotrienos y/o AINE.⁴

Dependiendo de la naturaleza del estímulo, la activación del mastocito puede conducir a los tres fenómenos biológicos o solo a una parte de ellos, por tanto, es posible inducir citocinas sin degranulación.

En las reacciones no inmunológicas (pseud alérgicas), los mecanismos no son claros pero pueden comprometer el metabolismo del ácido araquidónico, de las prostaglandinas y de los leucotrienos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la UC dependen de los diferentes subtipos y varían ampliamente.¹⁶ La UC constituye un síndrome caracterizado por la presencia de placas circunscritas, levantadas, eritematosas, a menudo con palidez central: ronchas o habones (Figuras 4 y 5). Puede ser redonda, anular o serpigínea, y de tamaño variable (Figuras 6 y 7). Las lesiones son extremadamente pruriginosas y el prurito puede ser lo suficientemente grave como para interrumpir la calidad de vida de los pacientes. El prurito en la UC es a menudo más notable en la noche. Cualquier área del cuerpo puede verse afectada. Las áreas en que la ropa comprime la piel o el roce de la piel a veces se ven afectadas más extremadamente. Lesiones



Figura 4. Habón.

individuales generalmente aparecen y desaparecen dentro de las 24 horas.

El curso es variable, con recaídas o curso intermitente de urticaria a intervalos de varios días o incluso semanas, meses, y que pueden durar de 5 a 10 años aproximadamente, con remisiones y exacerbaciones, comportando un



Figura 6. Placas eritematosas elevadas.

empeoramiento de la calidad de vida del paciente tanto a nivel físico como emocional. No se acompaña de síntomas sistémicos.

Aproximadamente 40% de los pacientes con UC tienen angioedema.¹⁷ Se define como hinchazón subcutánea o submucosa, generalmente asimétrica en su distribución y



Figura 5. Placas de diferentes formas y tamaño, centro algo pálido.



Figura 7. Presencia de múltiples habones de formas y tamaño diferente.

se desarrolla en minutos a horas y no es pruriginosa. En el área afectada suele sentirse entumecimiento o cosquilleo, en lugar de prurito. El angioedema en la UC comúnmente afecta los labios, mejillas, área periorbitaria y genitales.¹⁷

La UC en la mayoría de los pacientes es un desorden auto limitado. La duración de la enfermedad en general es de dos a cinco años.¹⁸

CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA CRÓNICA

La UC, según Zuberbier, se clasifica en crónica, físicas, otras y relacionadas (Tabla 1).

Urticaria crónica

La UC se subdivide en dos tipos:

Urticaria crónica continua

La UC continua se presenta con brotes de habones constantes, diarios o casi todos los días.

Urticaria crónica recurrente

En esta forma de urticaria, se alternan episodios de enfermedad separados por periodos libres de síntomas, pudiendo ambos estados durar semanas o meses.

Urticarias físicas

Las urticarias físicas son un grupo de UC de causa conocida, cuyo factor causal son los estímulos físicos, calor, frío, rascado, presión, etcétera.

Las urticarias físicas se caracterizan por:

- ▲ Clínicamente son cuantificables o medibles. Los estímulos que las provocan también lo son para reproducirlas en el diagnóstico.
- ▲ Suelen ser inmediatas y breves. Como excepción es la urticaria retardada por presión.
- ▲ La mayor parte de ocasiones se localizan en el lugar del estímulo.
- ▲ Suelen ser reproducibles clínicamente con test de provocación bien definidos, lo cual facilita su diagnóstico y control.
- ▲ Afecta a los adultos jóvenes, con cierta preferencia por el sexo femenino.
- ▲ Se manifiestan sin factores desencadenantes evidentes y se resuelven espontáneamente con el paso del tiempo, excepto en las formas familiares que son muy raras.
- ▲ Se asocian entre ellas con cierta frecuencia, y también con otros tipos de urticaria.

Dentro de las urticarias físicas se describen:

Dermografismo o urticaria facticia

El dermografismo, también conocido como 'escritura en la piel', es una forma clínica común de urticaria física y / o un signo físico demostrable durante los episodios de urticaria. Consiste en una reacción anormal ante un estímulo mecánico como la presión ejercida con el dedo u objeto romo sobre

Clasificación de la urticaria, según Zuberbier.¹⁶

- ▲ Urticaria crónica
 - Urticaria crónica continua
 - Urticaria crónica recurrente
- ▲ Urticaria física (definida por el estímulo desencadenante)
 - Dermografismo
 - Urticaria retardada por presión
 - Urticaria por calor
 - Urticaria solar
 - Urticaria por frío
 - Urticaria vibratoria.
- ▲ Tipos especiales de urticaria crónica
 - Urticaria por contacto
 - Urticaria acuagénica
 - Urticaria adrenérgica
 - Urticaria colinérgica
- ▲ Relacionadas
 - Urticaria vasculitis



Figura 8. Dermografismo.

la piel; la zona estimulada reacciona como si se tratase de una urticaria. Corresponde a una forma anormal exagerada de la triple respuesta de Lewis, que incluye la formación de una línea roja inicial (vasodilatación capilar) producida al frotar la piel, seguida por una mayor área de eritema (vasodilatación arteriolar) y finalmente la formación de un habón lineal (trasudación de líquido/edema).^{3,19,20}

El dermatografismo se presenta como lesiones habonosas que se pueden disponer linealmente posteriores a la fricción de la piel, por lo que su forma depende del trayecto de dicho estímulo sobre la piel (Figura 8). Estas pueden ser pruriginosas y desaparecer en pocos minutos.^{19,20} Su curso es similar al de la urticaria, puede ser agudo, cuando el fenómeno se presenta por menos de seis semanas o crónico cuando dura más de seis semanas.

El mecanismo exacto del dermatografismo no es claro. Se cree que el trauma puede liberar un antígeno que se une en la membrana celular de los mastocitos a través de la inmunoglobulina E, causando a su vez una liberación de histamina, el producto químico más importante liberado en la piel, pues se encuentra muy elevado en los tejidos que presentan dermatografismo. Esto tiene como consecuencia que los pequeños vasos sanguíneos aumenten su permeabilidad, permitiendo que el líquido se acumule en la piel. Otros mediadores implicados en la reacción del dermatografismo incluyen a los leucotrienos, heparina, bradiquinina, calicreína y péptidos como la sustancia P, proponiéndose un mecanismo de hipersensibilidad de tipo 1. Ocasionalmente el dermatografismo puede ser desencadenado por la alergia a algún agente externo como la penicilina, las infestaciones por escabiosis y la existencia de parásitos intestinales.

En relación con la prevalencia, de 25% a 50% de las personas normales desarrollan tras un rascado vigoroso una zona blanquecina y posteriormente roja y una discreta hinchazón en la zona del rascado, así como una zona de rojez en la piel de alrededor. En 5% de la población esta respuesta es muy exagerada y solo en una minoría causa síntomas (dermatografismo sintomático). El dermatografismo simple afecta de 4% a 5% de la población, y se mantiene por meses o años. La incidencia es mayor en las mujeres. El dermatografismo sintomático tiene una incidencia menor que el dermatografismo simple, con una incidencia de 0.36% afectando a adultos joven. Clínicamente igual que el dermatografismo simple.¹²

Se ha observado aumento de la incidencia de dermatografismo en el embarazo, especialmente hacia la mitad del segundo trimestre, en el inicio de la menopausia, en niños atópicos y en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Clínicamente, el dermatografismo puede aparecer a cualquier edad, siendo más frecuente en los adultos jóvenes. El inicio suele ser gradual, pero en algunos pacientes se desarrolla en cuestión de días. Los pacientes con dermatografismo gozan de buena salud, solo muy ocasionalmente tienen alguna afectación tiroidea. Puede ser completamente asintomático (dermatografismo simple inmediato), siendo un hallazgo de la exploración de rutina de los paciente y que se piensa que es producido por una respuesta fisiológica exagerada, una tendencia constitucional a la formación de habones, que afecta a cualquier grupo de edad, que persiste durante toda la vida y que no tiene ninguna repercusión clínica.

En una minoría de personas se acompaña de prurito, constituye, así, el denominado dermatografismo sintomático o urticaria facticia, que cursa con prurito intenso diseminado, que obliga necesariamente al rascado, lo que produce habones lineales en el área traumatizada.

En otras personas, el frote firme con un objeto romo o la presión de 4 900 g/cm² ejercida con un dermatógrafo sobre la piel produce un habón de más de 2 mm de ancho en corto tiempo (uno a tres minutos), que alcanza su máximo entre los 10 y 15 minutos, y que, por lo general, desaparecen después de 30 minutos. En casos raros puede durar de 3 a 15 horas, lo que constituye el denominado dermatografismo retardado.

Muchos autores señalan que pueden existir factores emocionales. Los brotes de prurito y la aparición subsiguiente de habones tras el rascado pueden ocurrir a brotes y pueden estar en relación con situaciones de estrés o preocupaciones.

La sintomatología suele empeorar en las condiciones de calor –como por ejemplo tras un baño caliente, ropa que aprieta, los asientos, ciertas herramientas del trabajo o aplaudir– y pueden desencadenar la aparición de habones. También pueden desarrollarse tras ejercicio especialmente si existen áreas de presión como en el judo o rugby.

El secado vigoroso tras el baño también puede desencadenar la aparición de habones. En ocasiones aparecen algunos habones y por el efecto del rascado de estos aparecen muchos más en la vecindad. En general los habones son muy superficiales pero pueden extenderse y hacerse profundos desarrollando habones de gran tamaño. Pero por lo general los habones desaparecen rápidamente en un período de media hora.

El dermatografismo puede aparecer de forma aislada o acompañando a otras formas de urticaria como la desencadenada por el frío o la presión.

El dermatografismo puede durar meses o años, En la mayoría de los pacientes desaparece en uno o dos años o al menos la producción de habones se reduce hasta ser imperceptible. La duración media es de 5 años.

El diagnóstico se realiza por la clínica. Los datos de laboratorio son normales.

Urticaria por presión

La urticaria por presión, también conocida como urticaria retardada por presión, es una urticaria física causada por la aplicación de presión sostenida en la piel, y se caracteriza por el desarrollo de hinchazón y dolor después de una presión local aplicada.

En este tipo de urticaria física, las lesiones son más profundas que la roncha común, suelen ser algo dolorosos, aparece al cabo de 4 a 6 horas después de una presión estática y dura entre 8 y 48 horas. Se presenta más frecuentemente en palmas, plantas, glúteos y espalda por ser estos sitios más frecuentemente sometidos a presión.²²

La urticaria por presión generalmente se considera una entidad rara. En un estudio de 2 310 pacientes con urticaria observados en más de 32 años se encontró una prevalencia de 2%.²⁷ La edad pico de aparición es entre los 20 y 30 años.²⁸ Es ligeramente más común en hombres que en mujeres.

La patogenia de la urticaria por presión es desconocida, no se ha podido identificar el alérgeno. Numerosos mecanismos y mediadores potenciales se han postulado. El mastocito y la liberación de histamina desempeñan un papel. Aumentan los niveles de histamina en la piel de la lesión y disminuye los niveles intracelulares de la histamina en los leucocitos periféricos.²⁶ Otros mediadores posibles incluyen los eosinófilos (eosinofilia), proteína catiónica del eosinófilo y factor catiónico eosinofílico encontrados en muestras de biopsia de algunos pacientes con urticaria física retardada. Se han encontrado concentraciones elevadas de IL-5, IL-6, TNF- α , IL-3 y leucotrieno en la piel lesional.^{23,25,26}

Clínicamente se caracteriza por edema profundo, acompañado de eritema, dolor y generalmente localizado en los sitios de mayor presión. Con frecuencia se acompaña de dermatografismo y UC. En algunos pacientes predomina el edema sin cambios aparentes en la piel (eritema o habón), y en otros la urticaria. Puede asociarse malestar general, fiebre, escalofríos y artralgias. Predomina en los varones. Hay alteración importante en la calidad de vida de los pacientes. La urticaria por presión es una enfermedad crónica que puede durar años.

La urticaria por presión retardada se diagnostica sobre la base de la aparición de la erupción en áreas donde la presión se ha aplicado a la piel. No hay pruebas de laboratorio que ayuden a diagnosticar la urticaria física.

Urticaria por calor

Es una entidad muy rara de la cual no se han descrito más de 20 casos en la literatura. Consiste en la aparición de prurito, eritema, edema o habones de forma localizada, algunos minutos después de la exposición al calor en el sitio de contacto. Se requiere temperaturas variables, entre 38 y 50 °C para que aparezca la roncha. Puede ser cualquier fuente de calor, tal como agua caliente, contacto con objetos calientes, irradiación de calor solar o artificial.

Se desconoce su mecanismo etiopatogénico, aunque en algunos pacientes se ha demostrado incremento de histamina en el plasma tras la provocación por el calor. Se ha descrito una forma familiar retardada en que las lesiones aparecen al cabo de 2 horas de la exposición al calor y pueden persistir hasta 12 a 14 horas; que responde a los antihistamínicos anti-H1 y atropina. Pueden asociarse con la urticaria por frío.²⁹

Daman y col.,³⁰ estudiando la urticaria por calor localizada, han encontrado niveles séricos de complemento hemolítico total, C3 y el factor B disminuidos tras la exposición al calor, mientras que los niveles de C4 y C5 no lo hicieron. Los niveles de histamina plasmática permanecieron sin cambios. Estudios de microscopía electrónica del tejido afectado revelaron daño de las células endoteliales y degranulación neutrofílica en el área afectada. Los mastocitos permanecieron intactos. Estos datos implican que la activación de la vía alterna del complemento está implicada en la patogénesis de la urticaria localizada por el calor y que la liberación de histamina del mastocito no desempeña papel importante en esta forma clínica de urticaria física.³⁰

Las manifestaciones clínicas consisten en la aparición de prurito, eritema, edema o habones al cabo de unos minutos de la aplicación local de calor procedente de cualquier fuente. Las lesiones se localizan solo en el área cutánea expuesta al calor y puede tardar en remitir horas.

El cuadro cutáneo puede acompañarse de síntomas sistémicos: cefaleas, dolor abdominal, sibilancias y síncope. Tras un episodio existe un periodo refractario que puede durar semanas, tiempo que tarda el mastocito en recargar su contenido de histamina.

El diagnóstico se realiza aplicando en la piel un cilindro metálico o de cristal lleno de agua caliente (50 a 55°C) durante cinco minutos, apareciendo la urticaria a los pocos minutos.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la urticaria solar: En esta no se obtiene respuesta cutánea al aplicar el agua caliente, aunque si aparece con la irradiación solar. El otro diagnóstico diferencial es con la urticaria colinérgica: Esta no presenta respuesta cutánea con la aplicación de calor local. El test de esfuerzo induce formación de habones en la urticaria colinérgica, pero no en la urticaria por calor.

Urticaria solar

La urticaria solar (US) es una enfermedad que pertenece al grupo de las fotodermatosis idiopáticas, ocasionada por la exposición a la luz solar u otras fuentes de luz visible o ultravioleta (UVA; UVB) y en casos raros a la radiación infrarroja; caracterizada por la aparición de lesiones eritematosas o habones en áreas foto-expuestas, pruriginosas.³²

Merklen, en 1904, publicó uno de los primeros artículos en los que se menciona a la luz solar como inductora de urticaria.³² Un año más tarde Ward provocó por primera vez lesiones urticariales en un paciente tras la exposición a la luz solar en condiciones controladas. Duke, en 1923, propuso el nombre de 'urticaria solar' para esta enfermedad.³² En 1928, la respuesta urticarial fue cuantificada mediante fototest con dosis crecientes de distintas longitudes de onda. Los espectros de acción fueron determinados utilizando fuentes de luz artificial y diferentes tipos de filtros.³² Rajka, en 1942, describió que la urticaria solar podía transferirse pasivamente a voluntarios sanos a través de la inyección intradérmica del suero de un paciente con urticaria solar.

El mecanismo patogénico de la US propuesto por Leenutaphong y col., en 1989, explica la formación de lesiones en la US con base en la presencia de un precursor en la piel de estos pacientes que se transforma en un fotoalérgeno tras la irradiación. Posteriormente se desencadena una reacción de hipersensibilidad mediada por la IgE que se une a los receptores de los mastocitos de la piel y provoca la degranulación de los mediadores, fundamentalmente histamina, responsable de la vasodilatación y la salida de fluidos a la dermis que clínicamente se manifiesta con habones.³³ El mecanismo patogénico propuesto es de tipo hipersensibilidad inmediata en todos los pacientes; los precursores o cromóforos pueden ser diferentes de unos pacientes a otros. Puede ser una sustancia endógena generada únicamente en el paciente o un factor presente en la población general.^{32,33}

La US es una enfermedad poco frecuente, probablemente infradiagnosticada.³⁴⁻³⁶ Representa 1% de las urticarias.²²

Es más común en mujeres que en hombres. En la mayoría de los pacientes la manifiestan entre los 40 y 50 años de edad, con una media entre los 30 y 40 de vida, sin embargo puede ocurrir a cualquier edad y sin tener relaciones con las enfermedades alérgicas.^{22,32}

Las manifestaciones clínicas de la US generalmente comienzan en la juventud, aunque la edad y la forma de presentación varían considerablemente. La intensidad de la reacción depende de la duración de la exposición y de la intensidad de la radiación solar. También influyen las actividades profesionales y recreativas del paciente, así como la altitud, latitud y la estación del año.

La US se manifiesta casi siempre al cabo de minutos tras la exposición solar. Típicamente aparece primero el prurito, al que le sigue, al cabo de unos 30 minutos el eritema y los habones distribuidos en las zonas de exposición solar. Las lesiones son evanescentes, desapareciendo generalmente al cabo de una a tres horas.^{2,20,22,32}

Si las áreas expuestas son muy extensas, puede aparecer angioedema y/o síntomas sistémicos: cefalea, hipotensión y broncoespasmo. Por el contrario, cuando la exposición es poco intensa y en zonas cutáneas afectadas crónicamente como la cara y el dorso de las manos, puede solo desarrollarse eritema, que con los años se van volviendo menos reactivas ('fenómeno de tolerancia').^{3,22,32}

La radiación ultravioleta (UVA y UVB) y la luz visible pueden atravesar vestidos delgados, por lo que las lesiones pueden aparecer también en zonas cubiertas. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones son la "V" del escote y los brazos. La enfermedad una vez que aparece tiende a persistir varios años, en promedio 10 años.³²

El diagnóstico de la US puede ser difícil; pero el proceso puede ser confirmado por el fototest. El fototest realizar en un área que no esté crónicamente expuesta al sol, porque la piel expuesta puede ser tolerante. Los resultados deben leerse inmediatamente y 30 minutos después. El propósito del fototest es determinar la longitud de onda responsable de la erupción y la dosis urticarial mínima (DUM).

El diagnóstico diferencial se realiza con la erupción polimorfa lumínica. Es similar a la US, las lesiones se localizan en la V del cuello y los brazos, tiene mayor cantidad de tiempo para que aparezca las lesiones. Los pacientes con US son más propensos a desarrollar lesiones en la cara. El lupus eritematoso ha sido confundido con la US. Estos pacientes tienen una reacción retrasada y perduran más las lesiones. La urticaria colinérgica, o la urticaria inducida por calor ocasionalmente pueden confundirse con la US.

Urticaria por frío o *a frigore*

Se define como una forma física de urticaria de reacción al frío con una caída repentina de la temperatura de la piel. Se caracteriza por la rápida aparición de prurito, eritema, habones y angioedema tras la exposición a un estímulo frío (viento frío, agua, bebidas, manipulación de objetos fríos, alimentos).^{3,37,38} Es un cuadro clínico bien definido que ocurre por segundos a minutos en las áreas expuestas. Se presenta con habones y en casos muy ocasionales puede desencadenarse un cuadro anafiláctico con presencia de edema angioneurótico y artralgias.

La urticaria por frío representa de 2% a 3% de las urticarias.³⁸ Es más frecuente en mujeres que hombres y afecta principalmente a adultos jóvenes, con una duración media de la enfermedad de 4,2 años.

La ingesta de comidas o bebidas frías puede causar edema en la mucosa labial y con menor frecuencia edema en la lengua, faringe y laringe. Así mismo, la exposición masiva al frío como acontece en la natación es capaz de causar hipotensión marcada y pérdida de conciencia debida a la liberación a mediadores.³⁸ En una gran mayoría de los pacientes con urticaria por frío, la causa es idiopática. También puede ocurrir debido a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes.

La urticaria por frío se clasifica según dos criterios: 1) familiares o adquiridas y 2) típicas o atípicas, según la prueba de contacto al frío.^{20,38}

La forma familiar de urticaria *a frigore* es un trastorno raro, con patrón autosómico dominante, que recientemente Hoffman y col. han relacionado con el locus 1q44.³⁸ Suele iniciarse en la infancia y persiste a lo largo de la vida. Clínicamente se caracteriza por la aparición de lesiones maculopapulares eritematosas y dolorosas, sensación de quemazón más que prurito; comienza pocos minutos después de la exposición al frío y pueden durar 48 horas. Las mucosas no suelen estar afectada.^{22,38}

La forma inmediata se caracteriza por la aparición poco después de la exposición al frío y la frecuente asociación con fiebre, escalofríos, artromialgias, cefalea y leucocitosis que duran de 4 a 6 horas. La histología muestra infiltrado polimorfonuclear. En la forma retardada las lesiones aparecen de 9 a 18 horas después de la exposición al frío. En esta variedad, la sensibilidad no se transfiere en forma pasiva. En la biopsia se observa infiltrado mononuclear.^{3,38}

La urticaria por frío adquirida primaria o idiopática constituye la forma más frecuente de urticaria por frío. Puede producirse a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes y en algunos casos es posible hallar

antecedentes de infecciones víricas, picadura de insectos y de administración de medicamentos. Las lesiones pueden aparecer a los pocos minutos hasta una hora después de la exposición al frío. En ocasiones puede asociarse síntomas generales como palpitaciones, sofoco, cefalea, sibilancia e incluso pérdida de la conciencia con el baño de agua fría.³⁸ Su curso no es predecible, la duración media del proceso suele ser de seis años.

Wander y col. describieron varios patrones clínicos de urticaria *a frigore* adquirida primaria: tipo I (30%) de los casos, caracterizada por la aparición de urticaria y angioedema localizado; tipo II (32%), que incluye la presencia de uno o más episodios de urticaria y/o angioedema generalizado sin síntomas de hipotensión, y Tipo III (38%), en las que se producen reacciones sistémicas graves con uno o más episodios de urticaria y/o angioedema generalizado, hipotensión o choque.³⁸

La urticaria por frío adquirida secundaria constituye una forma muy rara de urticaria por frío (0,5% de los casos). Las manifestaciones clínicas incluyen habones, fenómeno de Raynaud, púrpura o necrosis cutánea. Se ha asociado con diversos procesos caracterizados por la existencia de inmunoglobulinas anormales que tienen alguna propiedad dependiente del frío.³⁸

La urticaria *a frigore* atípica incluye varias formas clínicas de urticaria: Sistémica, localizada, colinérgica inducida por frío, local refleja y dermatografismo inducido por frío.³⁸ La forma sistémica inducida por frío es raro, caracterizado por ronchas o habones generalizadas que no se limitan a la zona expuesta al frío; pueden cursar con reacciones anafilactoides graves con riesgo para la vida del paciente.^{3,38} La forma localizada por frío consiste en la aparición de urticaria y/o angioedema en zonas localizadas de la superficie corporal. También se ha observado lesiones en la cara y la cabeza.^{4,15} En la urticaria colinérgica inducida por frío, las lesiones típicas son pápulas puntiformes pruriginosas de pequeño tamaño (1-7 mm), aparecen después de la exposición corporal total al frío o con el ejercicio físico realizado en un ambiente frío. El test del cubito de hielo y de acetilcolina son negativos.^{3,38} En la urticaria por frío local refleja, el test del cubito de hielo provoca la aparición de lesiones urticariales a distancia de la zona de aplicación del estímulo.³⁸ En el dermatografismo dependiente del frío, los habones aparecen dibujando la zona presionada solo si se exponen al frío. Después de enfriarse la piel, se forman habones prominentes ocasionados por el rascado. Puede cursar con manifestaciones exclusivamente cutáneas o asociarse a síntomas sistémicos: dolor abdominal, vómitos o diarreas.^{3,20}

Urticaria acuagénica

Fue reportada por Shelley, en 1964.¹² Es un tipo de urticaria física secundaria al contacto con el agua independiente de la temperatura.²⁰ Es sumamente rara y se presenta en sitios que entran en contacto con el agua. Pueden también presentarse con el sudor.

No se conoce el mecanismo de formación de la roncha en la urticaria acuagénica. Se han postulado diversas teorías. Se postula el aumento de histamina por degranulación del mastocito sensibilizado con antígenos solubles facilitados por el agua. Un cambio en la presión osmótica de la piel permitiría el pasaje de agua hacia la dermis perifolicular.¹²

Clínicamente las lesiones que produce son muy semejantes a la de la urticaria colinérgica. Se caracteriza por una erupción pruriginosa diseminada de pequeñas pápulas perifoliculares que aparecen después del contacto con el agua y duran 15 a 90 minutos.¹² Ocurren generalmente durante el baño o ducha, baño de mar, perspiración y contacto con la nieve derretida.

Suele aparecer en la tercera década, es más común en las mujeres 5:1. Se asocia a dermatografismo, erupción polimorfa solar y asma. Existe tendencia familiar.^{12,29} Debe diferenciarse del prurito acuagénico en el cual se presenta prurito al contacto con el agua, pero no hay habones.²⁹

Urticaria por vibración

Es un tipo raro de urticaria física descrito por Patterson en 1972, como angioedema vibratorio hereditario en cuatro miembros de una familia que presentaron desde el nacimiento un cuadro de edema y lesiones eritematosas en los sitios donde se aplicaba un estímulo vibratorio. La herencia era de tipo autosómico dominante.¹² Posteriormente se han reconocido casos no familiares asociados a diferentes ocupaciones.

La patogenia no está bien definida. La histamina puede ser liberada de los mastocitos por un simple estímulo físico y se ha demostrado que su nivel en el plasma aumenta después de un estímulo vibratorio. En pacientes donde no se ha podido hallar signos de degranulación mastocitaria la histamina podría ser de origen endotelial.¹²

Clínicamente la urticaria por vibración se caracteriza por la aparición de una roncha, eritema, edema, pruriginosa localizada en el sitio del estímulo a los pocos minutos de haberse aplicado el estímulo, que dura unos 30 minutos.^{12,22} En pocos casos los síntomas aparecen de una a dos horas después del estímulo. Se ha asociado a eritema facial o generalizado y cefalea.^{12,39}

Tipos especiales de urticaria crónica

Urticaria por contacto

Es una entidad poco común. Los habones aparecen en los sitios de contacto con el alérgeno. Puede ser producida por muchas sustancias al ponerse en contacto con la piel.

La urticaria por contacto puede ser estrictamente limitada a las zonas de contacto, pero los síntomas sistémicos generalizados pueden ocurrir, especialmente en las urticarias mediadas por la IgE alérgica de contacto.

Urticaria adrenérgica

Es un subtipo muy raro de urticaria. Las ronchas son eritematosas, puntiformes y con un halo blanco, en contraste con las de la urticaria colinérgica, que presentan un halo eritematoso.

Generalmente, se desencadenan por estrés y no por ejercicio o incremento de la temperatura corporal.²⁹

Urticaria colinérgica

Es una de las variedades más frecuentes de la UC, descrita por Duke, en 1924. Se caracteriza por ronchas redondeadas, de pocos milímetros de diámetro y rodeadas de un halo eritematoso, aunque también pueden aparecer ronchas de mayor tamaño.

La patogenia no es clara. Existiría una alteración a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas y de mastocitos. La liberación de una gran cantidad de acetilcolina por las fibras simpáticas y parasimpáticas o el exceso por acumulación podría deberse a una falla de la actividad de la acetilcolinesterasa. Existe en estos casos un incremento de receptores de acetilcolina en la superficie de los mastocitos.¹²

Las lesiones se desencadenan por estímulos que determinan una descarga autonómica de acetilcolina. Los factores desencadenantes son el calor, el ejercicio físico, factores emocionales, medicamentos colinérgicos y hasta comidas muy condimentadas o picantes.^{20,22,29}

La incidencia de la urticaria colinérgica es de 5% a 7% del total de las urticarias, ocurre generalmente en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. La prevalencia es del 11,2% en el grupo de edad de 16 a 35 años.

La lesión característica es una roncha papulosa, perifolicular o interfolicular, muy pequeña, de a 3 mm de diámetro, muy pruriginosa, rodeada por un área eritematosa grande de 1 a 2 cm. Las pápulas se instalan rápidamente a los 5 minutos siguiendo al prurito o sensación de calor y ardor que aparece a los minutos de iniciado el cuadro. Se

localizan en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en las zonas de transpiración abundante. Respetan axilas, palmas, plantas y dedos, siendo rara en la cara.¹² La afección es de carácter recidivante. La erupción dura entre 30 minutos a 4 horas con un periodo refractario de 12 a 24 horas. Pueden presentarse síntomas asociados como angioedema, mareos, salivación, calambres, dolores abdominales, vómitos, diarreas, aumento de la actividad bronquial y síncope.¹²

Se han descrito variantes de presentación de la urticaria colinérgica, tales como la erupción generalizada confluyente o no, un halo brillante sin pápula, pápula aplanada sin halo, prurito aislado o prurito con púrpura.

La duración de la enfermedad se extiende en algunos pacientes hasta 5 a 10 años. Se han reportado remisiones en 14% de los pacientes con un promedio de duración de 8 años.¹²

El diagnóstico se confirma reproduciendo las lesiones en el paciente mediante la elevación de su temperatura corporal en 0,7 a 1 °C. Esto se consigue sometiendo al paciente a un ejercicio físico (subir o bajar escaleras o correr), pudiendo visualizar a continuación la erupción típica. Se puede someter al paciente a un baño a 40-42 °C. Puede también reproducirse las lesiones con la inyección intradérmica de metacolina (positiva en 33% a 55% de los casos).

El diagnóstico diferencial no suele plantear problemas debido a la erupción característica.

La urticaria colinérgica puede darse asociada con la urticaria *a frigore*, urticaria facticia o con la urticaria acuagénica.

Urticaria vasculitis

La urticaria vasculitis es una entidad clínico patológica no común de la UC, caracterizada por brotes recurrentes de lesiones de urticaria con histopatología de vasculitis leucocitoclástica.^{40,41}

La urticaria vasculitis es una entidad relativamente rara. Su incidencia varía dependiendo de los criterios histológicos utilizados para definir la condición.⁴⁰ Es más común en el sexo femenino, en el cual se presentan en 57% a 80% de los casos. Se presenta principalmente en la cuarta década de la vida y es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica.⁴¹

En la mayoría de los casos, la urticaria vasculitis es idiopática. Puede ser secundaria a:

- ▲ Fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, penicilina, sulfamidas, fluoxetina, tiazidas, entre otros.
- ▲ Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren.

- ▲ Enfermedades virales: hepatitis B y C, mononucleosis infecciosa
- ▲ Como fenómeno paraneoplásico: en especial linfomas
- ▲ Asociado a urticarias físicas: Urticaria por presión, urticaria idiopática por frío.

El mecanismo fisiopatológico de la urticaria vasculitis es una variante de la reacción de hipersensibilidad tipo III de Gell y Coombs. La cascada de eventos se inicia con el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los pequeños vasos. Esta interacción conduce a la activación de la vía clásica del complemento y a la generación de factores C3a, C5a y opsoninas como C3b. La actividad de C3a y C5a se traduce en fenómenos de quimiotaxis y anafilaxis, entre otros.⁴¹

C3a y C5a por su función quimiotaxis contribuyen a la inflamación mediante el reclutamiento y activación de los neutrófilos y monocitos en el sitio de la lesión. Esta activación se manifiesta por la generación de intermediarios de oxígeno, liberación del contenido de los gránulos citoplasmáticos (fosfolipasas, glicosidasas, lisozimas, colagenasas y elastasas), producción de mediadores lipídicos de la inflamación (prostaglandinas, leucotrienos, PAF) y citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12), además de aumento en la expresión de moléculas de adhesión y HLA.^{40,41}

Kano y col. reportaron una expresión intensa de TNF- α , E-selectina y moléculas de adhesión intercelular -1 (ICAM-1) en las lesiones de biopsias tempranas. Se postula que el TNF- α liberado por los mastocitos puede aumentar la expresión de ICAM-1 facilitando la migración de los eosinófilos, y la E-selectina facilitando la migración de neutrófilos.⁴⁰

La activación anafiláctica conduce a la degranulación del mastocito ubicado en la vecindad de los pequeños vasos y vénulas poscapilares. Las sustancias liberadas (aminas vasoactivas como histamina, mediadores derivados del ácido araquidónico y citocinas) afectan profundamente la fisiología de la microvasculatura local, incrementando el flujo sanguíneo, la permeabilidad endotelial y la expresión de adhesinas en las células endoteliales.⁴¹

Las citocinas juegan un papel crítico en el desarrollo del proceso inflamatorio tanto a nivel local como sistémico. IL-1, TNF- α median un conjunto de actividades comunes. Provocan incremento de la expresión de ICAM-1, E-selectina y VCAM-1, con aumento de la permeabilidad capilar que favorece un mayor reclutamiento celular. Estimulan la activación de las vías de la coagulación intrínseca y extrínseca junto con reducción de la actividad

fibrinolítica, lo que explicaría el aumento de la trombosis propio de las vasculitis.⁴¹

Existen dos formas clínicas polares, clasificadas por el nivel de complemento sérico en:

- ▲ Urticaria vasculítica normocomplementémica.
- ▲ Urticaria vasculítica hipocomplementémica.

La urticaria vasculítica normocomplementémica es benigna, generalmente se limita a la piel. La urticaria vasculítica hipocomplementémica, de peor pronóstico, se asocia frecuentemente a síntomas sistémicos como fiebre, artralgias, decaimiento general, compromiso pulmonar, digestivo, visual y renal. Se ha ligado con enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso.^{41,42}

Clínicamente la urticaria vasculitis se presenta como habones de tipo urticariano con distribución universal. Las lesiones son indistinguibles de una urticaria aguda, aunque existen ciertas características orientadores que llaman la atención: duración de las lesiones mayor de 24 a 48 horas, hiperpigmentación residual y sensación de ardor, dolor o quemazón más que prurito. En raras ocasiones lesiones tipo petequial o equimótica. Frecuentemente se observa en ellas un aclaramiento central.

Los pacientes pueden presentar malestar general, mialgias, artralgias, angioedema, fiebre vespertina, dolor abdominal recurrente, disnea, dolor torácico, alteraciones visuales, cefalea y hematuria microscópica.

Los exámenes de laboratorio no son patognomónicos. La anatomía patológica mostrará un patrón típico de vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide e infiltrado neutrofílico a nivel del endotelio vénulo-capilar con fenómenos de cariorrexis y extravasación de glóbulos rojos. En la dermis destaca el edema de la dermis papilar.⁴¹ Figura 9.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la UC idiopática. Se distingue solo con la biopsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por la historia clínica, y la exploración física se realiza para dirigir la selección de las pruebas de laboratorio (Tabla 2). En la UC debe realizarse de rutina: hemograma con diferencial y velocidad de sedimentación globular, bioquímica sérica elemental, análisis de orina. En pacientes con síntomas del tracto gastrointestinal debe realizarse examen de las heces de huevos y parásitos.

El resto de las siguientes exploraciones complementarias deben realizarse solo de forma selectiva según el grado de sospecha. Los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA)

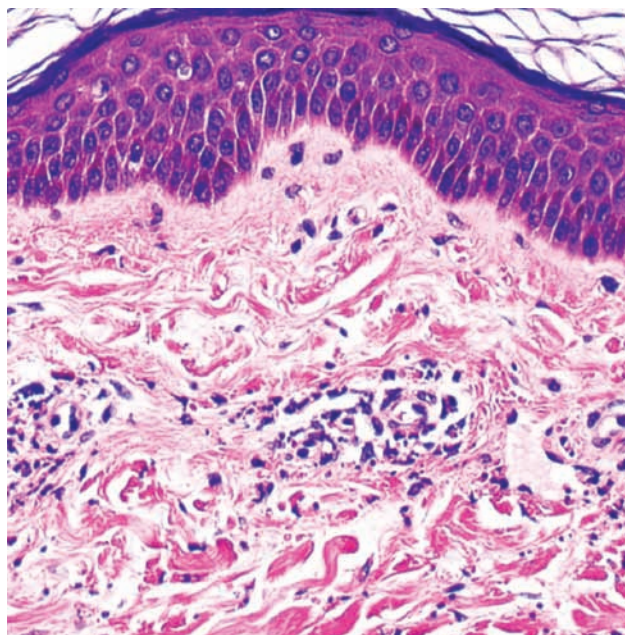


Figura 9. Necrosis fibrinoide de los vasos e infiltrado neutrofílico alrededor de los capilares con polvo nuclear.

están indicados cuando se sospecha de vasculitis urticarial. Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, Ana y prueba de factor reumatoide deben solicitarse cuando se sospecha de un trastorno subyacente reumatológico.

Títulos de hepatitis B y C pueden ser útiles. Tanto la hepatitis B y C pueden asociarse con crioglobulinemia, que se asocia con algunas formas de urticaria por el frío y vasculitis urticarial. Se ha asociado la hepatitis C con UC.²¹

Análisis de crioglobulinemia y complemento del suero pueden ser útiles. La crioglobulinemia es asociada con algunas formas de urticaria por frío. C3 se ha asociado con algunas formas de vasculitis urticaria y C4 con el angioedema hereditario. Inhibidor de C1-esterasa también se ha asociado con angioedema hereditario.

En algunos pacientes las pruebas de función tiroidea, anticuerpo antitiroideo microsomal y anticuerpos peroxidasa pueden ser útiles.

Otras pruebas que pueden requerirse incluyen pruebas de desafío. Prueba a presión, frío, calor, luz ultravioleta y luz visible para excluir una urticaria física.

La biopsia cutánea no es necesaria para el diagnóstico de urticaria. Una biopsia de piel es necesaria para el diagnóstico de urticaria vasculítica. La histología en la urticaria muestra edema dérmico, dilatación de los vasos sanguíneos y un infiltrado perivascular linfomonocitario.²¹

Tabla 2. Diagnóstico de la urticaria crónica^{11,31}**1. Historia clínica detallada**

- a. Consumo de medicamentos, alimentos
- b. Tipo de trabajo, actividades recreativas
- c. Pruebas diagnósticas recientes

2. Habones

- a. Duración de las lesiones
 - ▲ Menor de 6 semanas: urticaria aguda
 - ▲ Mayor de 6 semanas: urticaria crónica
- b. Tamaño de las lesiones
 - ▲ Ronchas pequeñas
 - Urticaria acuagénica
 - Urticaria colinérgica
 - Urticaria solar
 - ▲ Ronchas gigantes o profundas
 - Angioedema
 - Urticaria por presión
- c. Localización
 - ▲ Áreas expuestas
 - Urticaria solar
 - Urticaria por calor
 - Urticaria por frío
 - ▲ Zonas de roce o presión
 - Dermografismo
 - Urticaria por presión
 - ▲ Zonas de exposición a contactantes
 - Urticaria de contacto
- d. Duración de las lesiones
 - ▲ Corta: < 2 horas: Urticarias físicas
 - ▲ Prolongada: > 24 horas: Urticaria vasculitis
 - ▲ < 24 horas: Mayoría de las urticarias
- e. Aparición temporal de las lesiones
 - ▲ Inmediata: Mayoría de las urticarias
 - ▲ Retardada: Algunas urticarias físicas: Urticaria retardada por presión, urticaria retardada *a frigore*.
- f. Factores precipitantes
 - ▲ Cambios de temperatura: Al frío: Urticaria por frío
 - ▲ Cambios de temperatura: al agua: Urticaria acuagénica
 - ▲ Calor, ejercicio, estrés psíquico: Urticaria colinérgica
 - ▲ Calor: Urticaria por contacto al calor
 - ▲ Presión: Urticaria por presión
 - ▲ Roce + presión: Dermografismo
 - ▲ Radiación ultravioleta: Urticaria solar
 - ▲ Contacto con agentes químicos: Urticaria por contacto

3. Pruebas de exposición complementarias

- a. Brotes autolimitados de urticaria: No precisa ningún estudio diagnóstico sistematizado.
- b. Historia clínica: existencia de evidencia y sospecha de la etiología: realizar exploraciones complementarias
 - ▲ Exploraciones complementarias
 - Hemograma, VSG, bioquímica, proteinograma, VDRL
 - ▲ Según sospecha etiológica
 - Urticaria por activación del complemento: ANA, C3, C4, IC circulantes.
 - Angioedema hereditario: C1 inhibidor, C2, C4, CH50.
 - Urticaria por frío: crioglobulinas, hemolisinas frías, VDRL.
 - Urticarias asociadas a enfermedades infecciosas: Sedimento urinario, frotis sanguíneo, frotis vaginal, parásitos en heces, radiografía de senos paranasales y dentales, serología para hidatidosis, hepatitis B y C, mononucleosis, etc.
 - Función tiroidea: TSH, triyodotironina (T3), tiroxina (T4), anticuerpos antitiroideos.
 - Urticarias asociadas a atopia: IgE.
 - Urticarias físicas: frotar la piel, aplicar hielo, agua caliente, presión, estudio fotobiológico, ejercicio físico, test de metacolina.
 - Urticaria por hipersensibilidad a antígenos específicos: Prick test, Rast, pruebas epicutáneas, dietas hipolérgicas.
 - Urticaria vasculítica: biopsia cutánea. VSG, C1q, C4, C3. Paraproteíemia.
 - Urticaria con sospecha de causa: brueba de provocación.
- 4. Test de transferencia pasiva (Prausnitz-Kustner)
 - ▲ Se realiza inyectando por vía intradérmica suero del paciente a un familiar sano y posteriormente se inyecta en la zona el posible antígeno, comprobando se produce reacción.
- 5. Biopsia cutánea
 - ▲ Es de utilidad para ayudar a descartar otros procesos.
 - ▲ En la urticaria vasculitis se observa cambios de una vasculitis leucocitoclástica.
- 6. Test diagnósticos: urticaria física
 - ▲ Urticaria por presión: Presiones de 3200-3600 g/cm² con dermatógrafo
 - ▲ Urticaria por frío: Aplicación de cubos de hielo: 10 minutos
 - ▲ Urticaria solar: Simulador solar
 - ▲ Urticaria acuagénica: Compresas de agua a 35-36 °C x 30 min
 - ▲ Urticaria por calor: Cilindros con agua caliente a 43-56 °C.
 - ▲ Urticaria colinérgica: Test de metacolina o hacer correr o sudar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la urticaria debe realizarse con el eritema multiforme (lesiones en diana) y más raramente con el prurigo, eczema, psoriasis, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampollar, eritema anular y toxicodermias.

TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA

La UC plantea problemas terapéuticos. El tratamiento debe ser causal y sintomático. El mejor tratamiento será evitar la causa, pero en la mayoría de los casos se desconoce, habrá que hacer entonces un tratamiento sintomático.

El manejo de la UC comprende.⁴²⁻⁴⁹

Medidas generales

- ▲ Explicar al paciente la naturaleza de su afección, la ausencia de una causa demostrable y el carácter sintomático del tratamiento.
- ▲ Retirar el fármaco o alimento sospechoso.
- ▲ Inhibición de la liberación de los mediadores de las células diana.
 - i. Evitar los agentes degranuladores de los mastocitos.
 - ii. Eliminar de la dieta alimentos potencialmente liberadores de histamina
 - iii. Evitar la toma de ácido acetilsalicílico y de AINE.
- ▲ Evitar factores desencadenantes de los brotes: alcohol, tabaco, estrés, entre otros.
- ▲ Tratamiento de las enfermedades asociadas.
- ▲ Evitar zonas de la superficie corporal expuestas a la intemperie: baños en agua fría, bebidas frías.
- ▲ Evitar la exposición solar y utilizar filtro solar con alto factor de protección.

Tratamiento farmacológico⁴³⁻⁴⁶

Antihistamínicos: tratamiento de primera línea

- ▲ Los antihistamínicos H1 son el tratamiento de primera línea en el tratamiento de la UC idiopática y pueden emplearse de modo continuo durante varias semanas, hasta que la urticaria remita.
- ▲ No existen evidencias concluyentes de que ningún antihistamínico sea más eficaz en el control de la UC idiopática.
- ▲ El tratamiento de cada caso debe basarse en la tolerancia, perfil de seguridad y circunstancias de cada paciente, teniendo en cuenta la necesidad de mantenerlo durante un periodo prolongado.

- ▲ Los antihistamínicos H1 de segunda generación suelen ser más efectivos para controlar la UC sin efectos secundarios sedantes.
- ▲ Los antihistamínicos clásicos o de primera generación tienen acción sedante y anticolinérgica, de intensidad variable. En niños sobre todo atópicos pueden producir excitación paradójica.
- ▲ A pesar de las ventajas de los nuevos antihistamínicos, los de primera generación siguen teniendo su papel en el manejo de la UC, sobre todo en pacientes muy ansiosos.
- ▲ Si se precisa un mayor control del prurito y de las lesiones, se pueden añadir o sustituir antihistamínicos H1 de la segunda generación con antihistamínicos H1 de la primera generación, teniendo precaución en pacientes que conducen vehículos o maquinarias.
- ▲ Se aconseja utilizar los antihistamínicos H1 de segunda generación en las mañanas y los antihistamínicos de primera generación en las noches.
- ▲ Si no se logra un control adecuado con los antihistamínicos H1, se puede añadir antihistamínicos H2.
- ▲ Los antihistamínicos H1 más recomendados son:
 - Hidroxicina
 - Dosis pediátrica: 1-2 mg/kg/d, divididos en 4 tomas.
 - < 6 años: 1 mg/kg/d, dosis única
 - > 6 años: 10 mg/8 h
 - Dosis del adulto: 10 a 50 mg, cada 6 h.
 - Propiedades: antihistamínicas, antiserotonínicas y sedante.¹²
 - Indicación: Todas las formas de urticaria. Efectivo en el dermatografismo y urticaria colinérgica. Es el de mayor uso en la actualidad.
 - Maleato de clorfeniramina
 - Dosis pediátrica: 0,15-0,2 mg/kg/d, en 3 a 4 dosis.
 - Dosis del adulto: 4-12 mg, cada 6 horas.
 - Difenhidramina
 - Adultos: 25-50 μ g, cada 12 h; niños: 5 mg/kg/d.
 - iv. Ciproheptadina:
 - 0,25 mg/kg/d, en 2 dosis. Se emplea en la urticaria por frío. Aumenta el apetito y peso.
- ▲ Los antihistamínicos H1 de segunda generación recomendados son:
 - Cetirizina: de la misma familia de la hidroxicina. Ligeramente sedante. Acción más lenta que la hidroxicina.

- Dosis pediátrica: < 20 kg: 2,5 mL/d.
< 30 kg: 5,0 mL/d.
> 30 kg: 10 mg/d.
- Dosis de adulto: 10 mg/d. Recomendable dosis inicial de 20 mg/d en 2 tomas.
- Indicación: mayores de 2 años. Efectiva en urticaria por presión.
- Loratadina

Dosis pediátrica: < 2 años: 0,2 mg/kg/d.
> 6 años: 5 mg/d.
> 30 kg: 10 mg/d.

Dosis de adulto: 10 mg/d.

Baja afinidad por los receptores H1 del SNC.
 - Levocetirizina

Dosis pediátrica: 6-11 meses: 1 mg/d
1-5 años: 1,25 mg/d
6-11 años: 2,5 mg/d.
> 12 años: 5 mg/d

Dosis de adulto: 5 mg/d.
 - Desloratadina

Dosis pediátrica: 2-5 años: 2,5 mL (1,25 mg)/d.
6-11 años: 5 mL (2,25 mg)/d.

Dosis de adulto: 5 mg/d.

Indicaciones: se asocia con reducción significativa de los síntomas cutáneos.

Efecto directo sobre los mediadores inflamatorios.

Acción poco sedante y algo más lenta.

Ventaja: acción antiinflamatoria importante.
 - Fexofenadina

Dosis pediátrica: < 12 años: 120 mg/d.
> 12 años: 180 mg/d.

Dosis de adulto: 120 -180 mg/d.
 - Epinastina

Dosis pediátrica: 6-10 años: 5 mL/d.

Dosis ponderal: 4 mg/kg/d.
10-12 años: 7,5 mL/d.
> 12 años: 10 mL/d.

Dosis de adulto: 20 mg/d.
 - Bilastina

Dosis pediátrica: No se ha establecido seguridad.

Dosis de adulto: > 12 años: 20 mg/d.

Indicaciones: Una hora antes o dos horas después de los alimentos.

- Misolastina

Dosis pediátrica: < 12 años: no se ha evaluado su seguridad.
> 12 años: 10 mg/d.

Dosis de adulto: 10 mg/d.

Indicaciones: Parece beneficiosa en la UC.

Inhibidor de la degranulación del mastocito.

Antihistaminicos H2⁴³⁻⁴⁶

- ▲ De los receptores de histamina, 85% son H1 y 15%, H2. La adición de un antagonista del receptor H2 a un antagonista del receptor H1 aumenta la inhibición de la reacción de la roncha y la erupción una vez que el bloqueo del receptor H1 ha sido maximizada.
- ▲ Los vasos sanguíneos y nervios cutáneos poseen receptores H2 que no son bloqueados por los H1.
- ▲ Usados en la UC en combinación con los H1.
 - Ranitidina: 300 mg, una a dos veces al día.
 - Famotidina: 20-40 mg/d.
 - Cimetidina: Neonatos: 5-10 mg/kg/d, cada 8-12 h.
Infantes: 10-20 mg/kg/d, cada 6-12 h.
Niños: 20-40 mg/kg/d, cada 6 h.
Adultos: 800-1 200 mg, cada 8-12 h.

Corticosteroides^{43,46}

- ▲ Se usa luego del fracaso de los antihistamínicos H1 y H2 y los receptores de leucotrienos.
- ▲ De preferencia debe evitarse su empleo, salvo en agudizaciones graves y en la UC invalidante que no responde a otras medidas terapéuticas.
- ▲ Los más usados son:
 - Prednisona: 0,5 mg/kg/d, de 2 a 4 semanas. Reducir gradualmente.
 - Dexametasona: 1-4 mg/12-24 horas, en 2 tomas.

Antidepresivos tricíclicos²²

- ▲ Se utilizan porque aparte de la acción antidepresiva tiene una potente acción antihistamínica, por lo que se usa en combinación en la UC idiopática.
- ▲ Los más usados son:
 - Amitriptilina: 25-50 mg/d
 - Doxepina: 25-75 mg/d. Es el más empleado.

Antileucotrienos

- ▲ Pueden ser utilizados en adición a los antihistamínicos H1 en las formas de UC no bien controladas.
- ▲ Los antileucotrienos también pueden ser de utilidad en monoterapia.
 - Montelukast:
 - Dosis pediátrica: 6-24 meses: perfil de seguridad no determinado.
 - 2-5 años de edad: granulado, 4 mg/d
 - 6-14 años: 5 mg/d. Tabletas de 5 y 4 mg.
 - > 15 años: 10 mg/d
 - Dosis de adultos: 10 mg/d x 6 meses.
 - Zafirlukast:
 - Dosis pediátrica: > 12 años: 20 mg 2 veces al día.
 - No administrar en niños < 12 años.
 - Dosis de adulto: 20 mg/d. Aumentar a 40 mg/d.
 - Ketotifeno:
 - Dosis pediátrica: > 3 meses: 0,5 mg/12 h.
 - Uso pediátrico fundamentalmente en el asma
 - Niños > 3 años: 1 mg/12 h.
 - Dosis de adulto: 1 mg/12 h.
 - Antihistamínico y estabilizador de la membrana del mastocito. Resultados favorables en la UC idiopática.
- ▲ Terapias combinadas:
 - Antihistamínicos H1 + H2.
 - Antihistamínicos H1 + montelukast/zafirlukast/ketotifeno.
 - Antihistamínicos H1 + ciclosporina.

Otros tratamientos

- ▲ Nimesulida
 - Dosis: adulto 100 mg dos veces al día. Niños: 5 mg/kg/d, dividido en 2 tomas. No usar en niños menores de 3 años. Es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa-2 y tiene propiedades antialérgicas. Inhibe la liberación de histamina por los mastocitos y directamente a los receptores H1.
- ▲ Sulfazalazina: antiinflamatorio intestinal, inmunosupresivo y antibacteriano. Dosis adulto: 1-2 g/6-8 h. Niños: > 6 años 20-30 mg/kg/d, cada 4-8 h. Eficaz en algunos casos de urticaria por presión.
- ▲ Dapsona: 50-100 mg/d, durante 4 a 8 semanas.
- ▲ Danazol: Dosis 100-400 mg/d, ajustando la dosis según respuesta. Andrógeno de síntesis útil en algunas formas de urticaria (por frío y colinérgica).
- ▲ Ciclosporina A: en especial indicados en casos de UC con autoanticuerpos.

Tratamiento de las urticarias físicas, especiales y relacionadas

Dermografismo

- ▲ Evitar el estímulo desencadenante, baños y duchas calientes, secado vigoroso.
- ▲ Antihistamínicos H1 son el punto clave preferentemente de segunda generación.

Urticaria retardada por presión

- ▲ Es difícil el tratamiento. Los antihistamínicos suelen ser ineficaces a excepción de la cetirizina a dosis altas.
- ▲ En la mayoría de los casos la prednisona se emplea como único tratamiento eficaz.

Urticaria por calor

- ▲ Los anti-H1 solos o combinados son eficaces, aunque con respuesta variable: hidroxicina, ciproheptadina.
- ▲ Desclorfeniramina, 12 mg/12 h.
- ▲ Ketotifeno, 1 mg/12 h, es beneficioso.
- ▲ Asociación anti-H1 y anti-H2 (ranitidina, cimetidina)
- ▲ Cloroquina
- ▲ Se puede conseguir un estado de tolerancia mediante la exposición repetida y progresiva al calor.

Urticaria solar

- ▲ Medidas de fotoprotección adecuadas: óxido de titanio u óxido de zinc.
- ▲ Cloroquina: dos comprimidos por día son de utilidad. Los enfermos presentan una mayor tolerancia a la luz.
- ▲ Desensibilización con UVA, PUVA o simplemente con progresiva exposición a la luz solar o artificial es beneficiosa.
- ▲ Hidroxicina, 25 mg, una a tres veces al día, asociado a ciproheptadina, 4 mg, 3 a 4 veces al día.
- ▲ Doxepina 10-75 mg/d o anti-H1 sedativos.
- ▲ Ciclosporina: mejora importante. Indicado en los casos más graves.
- ▲ Omalizumab: se ha descrito mejoría moderada.

- ▲ Corticoides: efectivos para reducir la gravedad.
- ▲ Prednisona, 0,5 a 1,5 mg/kg/d.
- ▲ Beta-carotenos:

Urticaria por frío³⁸

- ▲ Medidas preventivas: abrigo adecuado; evitar la ingestión de bebidas o alimentos fríos y la inmersión en agua fría.
- ▲ Antihistamínicos sedativos:
 - Ciproheptadina: 4-8 mg, cada 8-12 horas. Considerado como fármaco de elección durante muchos años.
 - Hidroxicina: 25-50 mg, 2 a 4 veces al día.
 - Asociación ciproheptadina + hidroxicina es de utilidad.
 - Ketotifeno y oxotomida: son de ayuda en algunos pacientes.
- ▲ Antihistamínicos no sedativos: son muy útiles.
 - Cetirizina: 10-30 mg/d
 - Desloratadina: 5-20 mg/d.
 - Doxepina: 25-75 mg/d, repartidos en 1-3 tomas.
 - Estanazolol: utilidad en la urticaria *a frigore* de carácter familiar.

Urticaria vibratoria

- ▲ El principal tratamiento es evitar el estímulo vibratorio.

Urticaria acuagénica

- ▲ En la mayoría de los casos el tratamiento no es necesario
- ▲ Pueden ser útiles: terfenadina, 60-120 mg; hidroxicina, 25 mg, dos o tres horas antes del baño.

Urticaria adrenérgica

- ▲ Responde al tratamiento con beta-bloqueadores.

Urticaria colinérgica

- ▲ Fármaco de elección: hidroxicina, 75-100 mg/d
- ▲ Ketotifeno: es eficaz.
- ▲ Cetirizina

Urticaria vasculitis

- ▲ No hay tratamiento estándar efectivo. Son útiles las asociaciones de fármacos.
- ▲ El prurito mejora con anti-H1 solos o asociados con anti-H2.
- ▲ Corticosteroides (prednisona 0,5-1,5 mg/kg/d) tiene efectos benéficos sobre la urticaria, uveítis, epiescleritis, artritis, dolor abdominal y afección renal.

- ▲ Colchicina: 0,6 mg, cada 8 a 12 horas, durante 3 a 4 semanas. Inhibe la formación de microtúbulos, con reducción de la motilidad neutrofílica.
- ▲ Hidroxicloroquina: 400 mg/d, de 4 a 8 semanas. Reduce la quimiotaxis de neutrófilos.
- ▲ Indometacina: 150 mg/d, divididos en dos tomas. Único AINE eficaz para disminuir el dolor y para la mejoría de las lesiones.
- ▲ Dapsona: 50-300 mg/d, por 4 a 8 semanas. Inhibición de la formación de radicales libres en los neutrófilos.
- ▲ Azatioprina: 1 mg/kg/d. Detiene la proliferación de células inflamatorias como linfocitos mediante la síntesis de ADN. Es usado como agente ahorrador de corticoides. No usar como monoterapia.
- ▲ Ciclofosfamida: 50-100 mg/d. Casos seleccionados de urticaria vasculitis hipocomplementémica.
- ▲ Interferón alfa: solo en caso secundarios a hepatitis C.
- ▲ Gammaglobulina: 200-400 mg/kg/d, cada 3 a 4 semanas.
- ▲ Ciclosporina: pacientes con enfermedad grave. Inhibe la degranulación del mastocito y basófilo.
- ▲ Plasmaféresis: pacientes con enfermedad incapacitante crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrer M. Urticaria crónica. *Alergol Immunol Clin*, 2002;17(2):164-167.
2. Lennart J. The history of urticaria and angioedema. *Clin Exp Dermatol*. 1999;25:33-41.
3. Guillen Escalón J, Vargas MAR, Mendoza Magaña E, Zepeda Ortega B, Sienna Monge JLL, Del Río Navarro BE. Urticaria y angioedema. *Alergia (México)*. 2007;54(2):54-65.
4. Capparoni C, Gandur A. Urticaria: revisión de la fisiopatología. *Revista Médica universitaria (Facultad de Ciencias Médicas UNCuyo)*. 2008;4(1).
5. Calnan CD. Urticarial reactions. *Br Med J*. 1964;2:L649-655.
6. Galassi N, Riera N, Rey G, Bracci MME, Malbrán A. Urticaria crónica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2003;63:15-20.
7. Lizondo GB, López JL, Vargas H. Urticaria. *Rev Pac Med Fam*. 2005;2(2):98-103.
8. Santos R, Beltrán G. Urticaria crónica. *Dermatol Peru*. 2003;13(1):35-41.
9. Pueyo S, Litwak G. Dermatitis reactivas. En: Larralde L, Abad E, Luna P. *Dermatología pediátrica*. 2.a Ed. Buenos Aires: Ed Journal; 2010. p.364-419.
10. Fernández DS, Malbrán A. Urticaria crónica con alteraciones de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. *Alergia e Inmunología Clínica (on line)*. 2005;65(3):231-234.
11. Gimenez-Arnau AM, Ferrer M, Hans-Jüger P, Maurer M, Pujol RM. Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune. *Actas Dermo-sifilográficas*. 2004;95(9):560-6.
12. Woscoff A, Troielli P. Urticaria. En www.alergovirtual.org.ar/ponencias/11/contacto.htm.
13. Mendiola M, Castillo R. Urticaria, edema angioneurótico. En: www.medynet.com/usuarios/jraguilal/...urtica.pdf.
14. Sachdeva S, Gupta V, Suhail S, Tahseen. Chronic urticarial. *Indian J Dermatol*. 2011;56:622-628.
15. Kitao A, Nobuhara S, Kore-Eda S, Takhashi K, Nighigor C, Miyachi Y. Persistent urticarial-urticarial reaction caused by late phase reaction? *Eur J Dermatol*. 2001;11(5):440-442.
16. Sulberbier T. Chronic urticaria. *Alergy*. 2003;58:1224-1234.
17. Kaplan AP. Chronic urticarial: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:465.

18. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:664.
19. Espinoza SE. Urticaria y angioedema. *Alergia, asma e inmunología pediátrica.* 2002;11(1):21-24.
20. Honeyman-Muro J. Urticaria y angioedema. En: Tincopa-Wong O. *Dermatología.* Trujillo; UPAO; 2011. p.355-363.
21. Hogan DJ. Chronic urticarial. *Emedicine.medscape.com/.../10500052-overview.*
22. Rodríguez M. Urticaria y angioedema. *En medicina* 2001,08(36):1880-1887.
23. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2001;6:148-149.
24. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1978;61(6):350-4.
25. Lawlor F, Bird C, Camp RD, et al. Increased interleukin 6, but reduced interleukin 1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol.* 1993;128(5):500-3.
26. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):327-34.
27. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol.* 1988;119(4):427-36.
28. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(6):1289-98.
29. Bedin C, Gímenez PRC, Bedin G. Urticaria. Causas y tratamiento. *Rev Post grado de la vía cátedra de medicina.* 2007;172:8-11.
30. Daman L, Lieberman PH, Ganier M, Hashimoto K. Localized hear urticarial. *J Allerg Clin Immunol.* 1978;61(4):273-278.
31. Mendiola M, Castillo R. Urticaria, Edema angioneurótico. En: www.medynet.com/usuarios/jraguilal/...urtica.pdf.
32. Eguino P, Gardeazabal J, Díaz-Pérez JL. Urticaria solar. *Piel.* 2003;18(9):481-487.
33. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticarial: a new concept. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:237-240.
34. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria: a report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol.* 1998;134:71-4.
35. Dawe RS, Ferguson J. Prolonged benefit following ultraviolet A phototherapy for solar urticaria. *Br J Dermatol.* 1997;137:144-8.
36. Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: the annoying photodermatosis. *Int J Dermatol.* 1999;38:411-8.
37. Ibañez S. Urticaria y angioedema. *Pediatr Integral.* 2005;9(8):595-606.
38. Carrasquer C, López-Baeza JL, Fernandez E, Durá M, Peláez A. Urticaria a frigore: características clínicas y diagnósticas. *Alergol Immunol Clin* 2001;16:218-224.
39. Zuberbier T, Maurer M. Vibratory urticarial: Current opinion about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:196-205.
40. Rivas AM, Velásquez CJ, Pinto LF, Marquez JD. Urticaria vasculítica. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16(2):154-166.
41. Pendino P, Agüero C, Kriunis I. Urticaria vasculitis. *Arch Alergia Inmunol Clin.* 2006;37(1):38-42.
42. Fonseca E. Actualización en urticarias. En http://www.elmedicointeractivo.com/apl/emiold/aula/tema1urticarias_6.htm
43. Girard AG, Fernández LA. Urticaria crónica idiopática. *Revista Médica Universitaria.* 2008;4(3):
44. Komarow HD, Metcalfe DD. Office-based management of urticaria. *Am J Med.* 2008;121:379-384.
45. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra H, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticarial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(S-2):41-52.
46. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157:1116-1123.

Correspondencia: Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña
 Correo electrónico: dr_leonardosanchez@yahoo.es

Recibido: 03-04-13

Aceptado: 24-04-13

Mastocitos y basófilos y sus nuevas funciones en inmunología

Mast cells and basophils: its new functions in immunity

Julio E. Valdivia-Silva¹

RESUMEN

Los mastocitos y basófilos han demostrado tener múltiples funciones dentro del sistema inmune. Además de su clásico rol de respuesta inflamatoria en contra de alérgenos también se les ha visto participando en respuestas directas contra diversos agentes infecciosos. Diversas funciones *in vivo* de estas células han permanecido poco conocidas debido a la ausencia de modelos animales que puedan investigar su desarrollo y su real importancia durante salud y enfermedad. Sin embargo, recientes estudios han podido caracterizar y aislar las células precursoras de estos linajes, y así entender nuevas funciones efectoras que eran desconocidas *in vivo*. Esta revisión brinda conceptos básicos e importantes del desarrollo y la acción efectora de estas células enfatizando conceptos inmunológicos necesarios para la comprensión de los mecanismos de enfermedad en diversos estados patológicos.

PALABRAS CLAVE: mastocitos, basófilos, inmunidad innata, alergias.

ABSTRACT

Mast cells and basophils have demonstrated to have both beneficial and detrimental functions for the immune system. Additionally to their classic role in pro-inflammatory responses to allergens, they are also involved directly in immunity against different pathogens. Because there are few animals models developed to investigate these cells in vivo, their functions during health and disease remain poorly understood. This review gives a short glance in the development and functional status of mast cells and basophils focusing on immunology concepts necessary to get a major understanding of the mechanisms of disease in different pathological states.

KEY WORDS: mast cells, basophils, innate immunity, allergies.

INTRODUCCIÓN

Aunque son más de 130 años desde que Paul Ehrlich identificó estos dos tipos celulares, las funciones de mastocitos y basófilos han permanecido poco conocidas

debido a su difícil proceso de aislamiento sin que se interfiera con su estado de activación. Clásicamente estas células han sido descritas tanto en sus funciones como en su desarrollo relacionadas con la respuesta inmune conocida como tipo 2, la cual es caracterizada principalmente por la presencia de linfocitos T colaboradores tipo -2 (*T helper* en inglés o TH2), altos niveles de Inmunoglobulina E (IgE) y eosinofilia. De esta manera, la respuesta TH2 normalmente desarrollada contra antígenos alérgenos y parásitos, reclutaría a estos tipos de células y activaría vías de expresión y secreción de moléculas producidas y/o almacenadas por ellos, como histamina, citocinas inflamatorias, proteasas, quimiocinas y mediadores lipídicos; que a su vez, serían liberados luego que se activara el receptor de IgE (FcεRI) de alta afinidad en su membrana celular.^{1,2} Gracias a las nuevas herramientas de biología molecular e inmunología, así como nuevos modelos animales, recientemente se han dado luces de nuevas funciones *in vivo* de estas células mostrando que además de tener funciones protectoras contra algunos parásitos y bacterias, los mastocitos adicionalmente pueden degradar toxinas, mediar tolerancia a trasplantes de piel, contribuir con el rechazo a tumores o también empeorar

1. Chemokines Biology Research Laboratory, Departamento Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico DF 04510.

respuestas inflamatorias durante autoinmunidad.³ Por otro lado, los basófilos pueden contribuir a proteger contra helmintos y garrapatas,⁴ además de tener un rol durante la inflamación alérgica crónica mediada por IgE en la piel y estar implicados en la respuesta de fase tardía del asma alérgico.⁵ Resumiendo, basófilos y mastocitos responderían a señales ambientales y servirían como reguladores que potencian, reducen o polarizan la respuesta inmune adaptativa.^{6,7} De manera breve, esta revisión pretende dar a conocer los estudios más recientes que se conocen acerca del desarrollo de mastocitos y basófilos, sus funciones durante la inmunidad en contra de parásitos, y su rol durante la inflamación alérgica o autoinmune.

GENERACIÓN Y MADURACIÓN DE BASÓFILOS Y MASTOCITOS

Un tipo celular denominado célula similar a basófilo mastocito (MCBL) que contiene gránulos de heparina e histamina fue encontrado recientemente en la hemolinfa de la ascidiacea *Styela plicata*, un cordado invertebrado (subphylum *Urochordata*) que se encuentra presente desde hace 500 millones de años atrás.⁸ Este hecho sugirió que la divergencia de basófilos y mastocitos debió ocurrir antes de la evolución de los vertebrados dado que células con morfología y función similar se encuentran ampliamente distribuidas en todo el subphylum *Vertebrata* incluyendo especies de diversos hábitats.⁹ Por ejemplo, los basófilos y mastocitos en ratones y humanos parecen desarrollarse a partir de un progenitor granulocito/monocito (GMP) común que se diferencia en el linaje dependiendo de la expresión de unos factores de transcripción conocidos como proteínas 2 de unión a factores GATA (GATA2) y proteínas α potenciadoras de CCAAT (C/EBT α).¹⁰ Sin embargo otros estudios sostienen que los precursores de basófilos (BPC) provienen de estos progenitores GMP, mientras que los precursores de mastocitos (MCP) son generados directamente desde progenitores mieloides comunes (CMP) que tienen como marcadores de linaje a la expresión de KIT, la baja cantidad del antígeno de células troncales 1 (SCA1) y la baja o nula cantidad de la tirosina-cinasa relacionada a FMS (conocida como FLT3 o FLK2)¹¹ (Figura 1). Aunque la vía de aparición de los precursores de mastocitos (MCP) permanece controversial, un nuevo progenitor de basófilos y mastocitos (BMCP) fue caracterizado en el bazo de ratones C57BL/6 que expresaba altas concentraciones de GATA2 y bajos de C/EBP α ; sin embargo, dado que el principal lugar de producción de basófilos es la médula ósea y no el bazo, se sugirió que este doble precursor podría ser una vía alterna de generación periférica de estas células.¹² El precursor específico de basófilos (BPC) encontrado

en médula ósea mostró una alta expresión del factor de transcripción STAT5 que aparentemente es el principal regulador de la producción de estas células tanto en médula ósea como en bazo en estadios tardíos de desarrollo ya que no se ve afectada la generación de mastocitos u otros linajes cuando este factor es bloqueado o ausente.^{13,14} De manera importante, los precursores específicos de mastocitos (MCP) con capacidades de repoblar los mastocitos en ratones irradiados también han sido encontrados en médula ósea; aunque su origen mieloide o su relación cercana con linajes de megacariocitos, eosinófilos o con precursores eritroides aún permanece en investigación.

Por otro lado, es conocido que al igual que otros granulocitos, los basófilos finalizan su maduración en la médula ósea mientras que los mastocitos lo hacen en tejidos periféricos.¹⁵ De acuerdo a su localización y expresión de proteasas, dos tipos de mastocitos han sido descritos en ratones y han sido extensamente caracterizados: los mastocitos de tejido conectivo (CTMC) que se encuentran principalmente en la piel, submucosa intestinal, cavidad peritoneal y rodeando vasos sanguíneos, y los mastocitos de mucosas (MMC) encontrados principalmente entre células epiteliales de tejidos mucosos del pulmón e intestino. Los primeros expresan proteasas como las cimasas mMCP4 y mMCP5, la triptasa mMCP6 y mMCP7 y la metaloproteinasa-carboxipeptidasa A (CPA). Los MMC en cambio, producen las cimasas mMCP1 y mMCP2. En el caso de humanos simplemente se caracterizan como mastocitos que contienen triptasas (MCT) o como mastocitos que contienen triptasas y cimasas (MCTC). En el caso de los basófilos, también se ha descrito que en condiciones patológicas pueden expresar cimasas, triptasas y CPA demostrando una gran plasticidad de este linaje.¹⁶ Ciertamente, aunque son muchos los factores que puedan llevar a la expresión de determinadas moléculas en los basófilos, ciertas citocinas parecen guiar hacia fenotipos funcionales diferentes. Por ejemplo, la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) ha mostrado mediar el reclutamiento de estas células a la piel en dermatitis atópica,¹⁷ mientras que la interleucina 3 (IL-3) promueve su reclutamiento hacia ganglios linfáticos.¹⁸ En parasitosis intestinales IL-3 ha mostrado ser un importante promotor de mastocitosis y basofilia aunque no sea requerida para el desarrollo de estas células en estados de homeostasis *in vivo*.¹⁹ En cambio TSLP promueve basofilia en ausencia de IL-3 probablemente incrementando la vida de los basófilos que viven generalmente hasta 60 días mientras los mastocitos pueden durar meses bajo condiciones similares. Adicionalmente, estudios conflictivos han mostrado la importancia de la producción de IgE e IgG séricos como reguladores del número de mastocitos y basófilos en

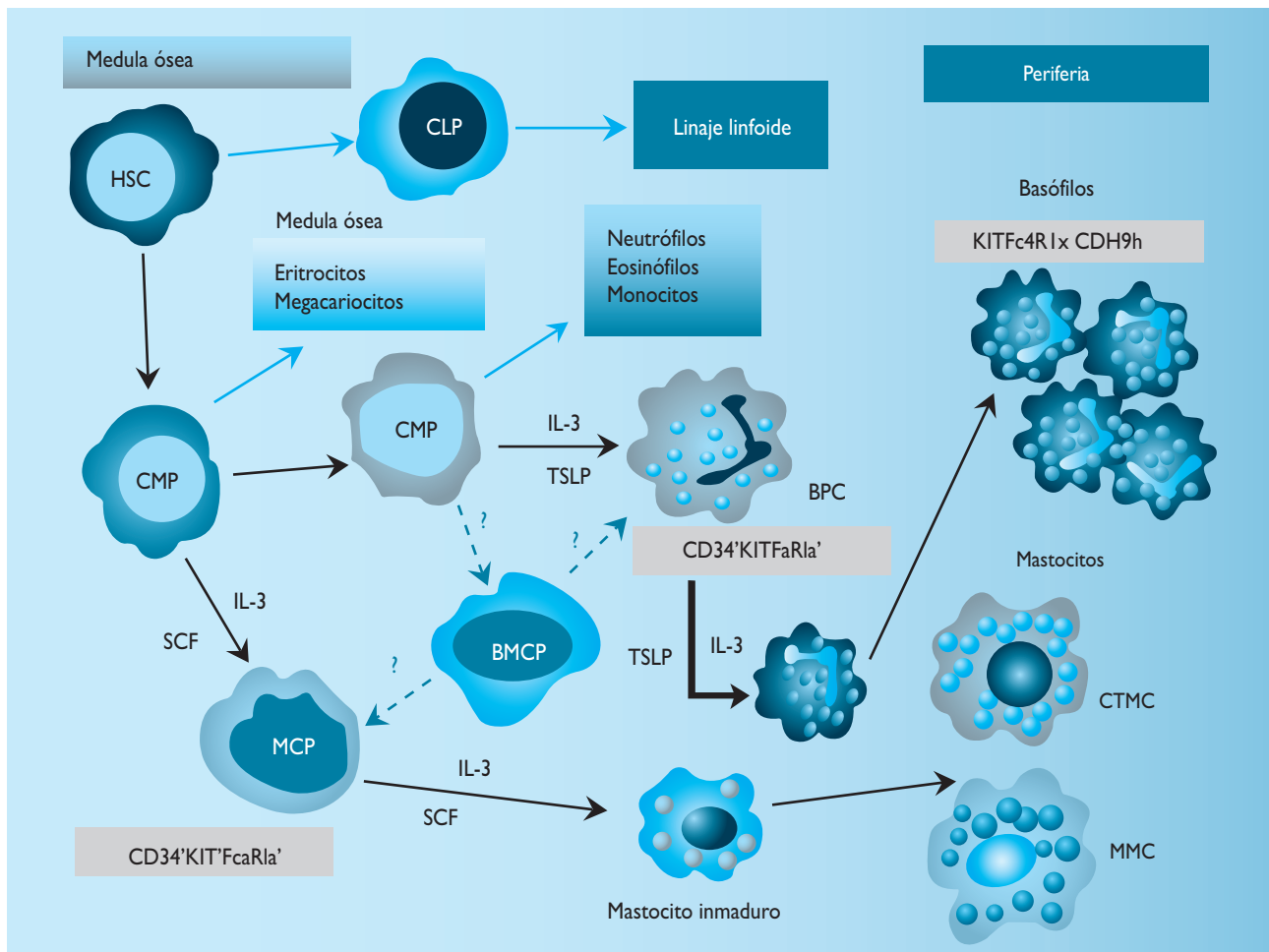


Figura 1. Desarrollo de mastocitos y basófilos. Los mastocitos y basófilos derivan de progenitores de la línea mieloide, sin embargo existe la duda de la existencia de un progenitor directo para ambas estirpes celulares (BMCP) que derive del progenitor granulocito-monocito (GMP), debido a que solo se lo ha encontrado en el bazo de ratones. Los mastocitos derivan directamente de progenitores de mastocitos (MCP) pero salen inmaduros a la periferia y maduran en los tejidos. Los basófilos ya salen maduros a la periferia. HSC: célula madre hematopoyética; CLP: progenitor común de la línea linfóide; CMP: progenitor común de la línea mieloide; GMP: progenitor granulocito/monocito; BMCP: progenitor común mastocito/basófilo; MCP: progenitor mastocítico; BPC: progenitor de basófilos; MMC: mastocitos de mucosas; CTMC: mastocitos de tejido conectivo; IL-3: interleucina-3; SCF: factor de células troncales; TSLP: linfopoyetina tímica estromal. En cuadros grises se encuentran los marcadores de cada estirpe celular.

sangre. Por ejemplo se ha reportado que la presencia de mayor cantidad de IgE sérica (como en pacientes atópicos) promueve un mayor número de mastocitos sanguíneos debido a un menor índice de apoptosis en estas células^{20, 21}, y de basófilos debido a una inducción de la expresión del receptor para IL-3 en los precursores que es esencial para su mantenimiento en condiciones basales.²¹ Sin embargo, otros estudios han demostrado que a pesar de la ausencia de receptores para las fracciones constantes de los anticuerpos (FcR), que incluyendo el receptor-1 para IgE (FcεR1), tanto basófilos como mastocitos presentaban un desarrollo y activación normales en presencia de infecciones por helmintos.²²

BASÓFILOS Y MASTOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE TH2

La respuesta adaptativa tipo 2 es caracterizada por la polarización de las células T *helper* hacia un fenotipo TH2 y una recombinación de clase de las inmunoglobulinas en las células plasmáticas hacia las de tipo IgE. Ambos eventos son promovidos por la presencia de la interleucina 4 (IL-4) la cual es producida por varios tipos celulares que incluyen a los linfocitos ya polarizados hacia TH2, células T *natural killer* (NKT), eosinófilos, células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), y de manera marcada por los basófilos y mastocitos. De manera importante, IL-4 es producida tanto para promover la respuesta como para mantener la polarización

estable. Otro hecho importante es que mastocitos y basófilos, bajo ciertas condiciones, pueden expresar bajos niveles de MHC de clase II junto con moléculas coestimuladoras, que les da la capacidad de presentar el antígeno a linfocitos T CD4⁺.²³ Ciertamente, diferentes estudios han mostrado que los basófilos podrían tener interacciones de corta duración con los linfocitos dentro de ganglios linfáticos potenciando la polarización hacia la respuesta T_H2 con una liberación rápida de IL-4 durante infecciones por helmintos y frente a algunos antígenos proalérgicos.^{24,25} Por otro lado, los mastocitos modularían la respuesta adaptativa tipo 2 por diferentes vías ya que aunque se ha visto que expresan el MHC de clase II y moléculas coestimuladoras, no existe evidencia de que sean células presentadoras de antígeno (APC) y activen linfocitos T CD4⁺ *in vivo*.²⁶ Sin embargo, al parecer son importantes en el reclutamiento de células dendríticas y promover su diferenciación hacia promotoras de la respuesta T_H2. Curiosamente ratones con deficiente liberación de IL-25, IL-33 y TSLP que presentan una deficiencia de mastocitos, o bloqueando la degranulación de estos últimos con cromolina de sodio, mostraron una respuesta T_H2 reducida en respuesta a infecciones gastrointestinales con helmintos.²⁷

Tanto mastocitos como basófilos en el humano han demostrado inducir directamente el cambio de recombinación de clase de las inmunoglobulinas hacia IgE en células B *in vitro* debido a que expresan del ligando de CD40 (CD40L), sin embargo esto no excluye que también estas células puedan inducir localmente el cambio de clase a IgE en tejidos de la mucosa.

ACCIONES DE PROTECCIÓN CONTRA PATÓGENOS

Los mastocitos han demostrado tener funciones protectoras contra bacterias, virus, hongos y parásitos demostrando una amplia variedad de acciones inmunes.⁷ Estas células potencian la respuesta inmune incrementando el reclutamiento de células específicas contra el patógeno y activando diferentes tipos de células inmunes como macrófagos, eosinófilos y linfocitos que eliminan las bacterias, hongos o células infectadas por virus;⁷ sin embargo, en las respuestas contra helmintos o insectos hematófagos como garrapatas o chinches, los mastocitos y basófilos activan una respuesta especial debido a que los antígenos no se pueden eliminar con fagocitosis o con una respuesta citotóxica directa. Como estos patógenos interactúan con las barreras inmunes innatas, como la piel o mucosas causando mucho daño tisular, el sistema inmune usa a la respuesta inmune T_H2 modulada por basófilos y mastocitos a diferentes niveles de acción.

En la respuesta contra helmintos, el sistema inmune intenta crear un ambiente inhabitable en el lumen intestinal de manera que los parásitos sean expulsados del cuerpo, o el sistema inmune aísla el tejido infectado con parásitos formando granulomas que estén separados del tejido sano. En estos procesos, IL-4 e IL-3 parecen ser cruciales en todo momento. Ambas citocinas inducen la expresión de un set de genes dependientes de la molécula de señalización STAT6, la cual lidera la producción de IgE e IgG1, la secreción de proteínas similares a la quitinasa, moléculas similares a la resistina (RELM α y β) y el factor trébol intestinal 2; promueve la activación del músculo liso, la producción de moco por las células en copa intestinales, la disposición de colágeno, la diferenciación alternativa de macrófagos activados (AAM) y el mayor recambio del epitelio intestinal.²⁸ De esta manera, los basófilos y mastocitos podrían contribuir a la protección contra estos patógenos en fases iniciales liberando IL-3 e IL-4 en respuesta a factores del parásito como proteasas o en respuesta a moléculas del tejido dañado como anafilotoxinas y citocinas (IL-18, IL-33, TSLP, IL-3). En estadios posteriores de la infección o en infecciones secundarias, los anticuerpos específicos contra helmintos serían los activadores de estas células. Ciertamente, en modelos murinos se ha observado la expulsión de nemátodos luego de 10 días de infección, donde la expresión de células T CD4⁺, la producción de IL-25 e IL-33 de los tejidos, la producción de IL-13 por las ILC2 y la activación de STAT6 en células epiteliales son los procesos más importantes.²⁹ La acción de eosinófilos, basófilos y células B no mostraron ser indispensables, desde que ratones deficientes para mastocitos solo mostraron una respuesta algo más retardada en la expulsión de los nemátodos.³⁰ Durante la infección secundaria, la expulsión ocurrió dentro de los cinco días y funcionó independientemente de mastocitos y linfocitos T CD4⁺, pero esta respuesta fue disminuida en ratones a los que se les depletó los basófilos.^{27,31} De manera interesante, un estudio mostró que la producción de IL-4 o IL-3 por basófilos contribuye a la expulsión de los nemátodos durante la infección primaria cuando ambas citocinas no pueden ser producidas por las células T, pero si estas últimas las producen los basófilos pasan a ser redundantes, como se sugirió más arriba.²⁴ La cimasa mMCP1 derivada de mastocitos fue requerida para la disposición de las larvas de *Trichinella spiralis* en los tejidos y la expulsión de los gusanos adultos de una manera eficaz, mientras que no fue importante para la expulsión de *Nippostrongylus brasiliensis*,³² lo que indica diferentes tipos de respuesta inmune innata guiada por factores aun no bien determinados. Adicionalmente, la proliferación de helmintos parece ser inversamente proporcional a la presencia de mastocitos.³³

Por otro lado, los huevos del trematodo *Schistosoma mansoni*, que son depositados en pulmones e hígado, inducen una respuesta inmune T_H2 muy fuerte donde la diferenciación alternativa de macrófagos activados dependiente de IL-4 e IL-13 es esencial para limitar la patología luego de la infección.³⁴ Estos macrófagos son parte de los granulomas que se forman alrededor de estos huevos y de larvas de otros helmintos evitando mayor daño tisular.²⁸ De manera importante, en estas infecciones parece ser que IgE es la iniciadora de la activación de mastocitos y basófilos para que inicien la liberación de IL-4 e IL-13,³⁵ aunque algunos estudios sugieren la presencia de un superantígeno en los huevos de *S. mansoni* que pueden activar los mastocitos y basófilos de manera independiente a IgE usando su receptor FcεRI.³⁶ Además, aunque se ha visto la contribución de los mastocitos en la respuesta primaria a este trematodo, después de una reinfección con el parásito irradiado la respuesta inmune no requirió su presencia.³⁷ El rol de los basófilos aún no ha sido determinado.

En el caso de ectoparásitos hematófagos como las garrapatas que pueden transmitir una serie de enfermedades infecciosas como la encefalitis viral y la enfermedad de Lyme, y que permanecen adheridos activamente a la piel de sus víctimas con partes de su aparato bucal por varios días antes de despegarse; la respuesta inmune puede llegar a conferir resistencia a una segunda infestación. Esta resistencia consiste en limitar el daño tisular, y muchas veces impedir que los agentes infecciosos del ectoparásito puedan ingresar al huésped. Estudios en cobayos demostraron que esta resistencia puede ser conferida por transferencia del suero o linfocitos del animal infestado.³⁸ Algunos basófilos y muy pocos eosinófilos fueron reclutados a la dermis y epidermis del sitio de la garrapata una semana después de la infestación primaria. Durante la segunda infestación gran cantidad de eosinófilos y basófilos infiltraron la dermis y solamente los segundos se encontraron en la epidermis.³⁹ En estudios con depleción de basófilos, las garrapatas lograron mejor alimentación y hubo poco infiltrado de eosinófilos alrededor de los aparatos bucales del insecto indicando que son requeridos para la resistencia a estos ectoparásitos en los cobayos.⁴⁰ En el caso de ratones, la inmunidad contra algunos tipos de garrapatas parece depender de los mastocitos y anticuerpos específicos contra garrapatas, lo que indica que la resistencia podría ser conferida por la activación de mastocitos mediada por receptores de la fracción constante de las inmunoglobulinas (FcR); sin embargo, esta activación parece depender de los FcR presentes en otras células y no tanto de los mastocitos,⁴¹ serían directamente activados por las inmunoglobulinas (Ig). Curiosamente los basófilos mostraron estar reclutados

alrededor del aparato bucal de la garrapata durante la segunda infestación, perdiéndose la resistencia si son depletados experimentalmente.⁴¹ Parece probable que la expresión de FcεRI o el receptor de baja afinidad para IgG (FcγRIIIA) en los basófilos es crucial para la resistencia, ya que su transferencia desde un animal infestado a uno sano es suficiente para conferirle protección y más aún para proteger al hospedero de la transmisión de agentes infecciosos como es el caso de *Borrelia burgdorferi*.⁴²

ACCIONES PATOLÓGICAS DE MASTOCITOS Y BASÓFILOS

Los mastocitos y basófilos se han visto involucrados en diversas patologías donde la respuesta inmune T_H2 se encuentra exacerbada, ya sea porque el antígeno es difícil de eliminar, es generalmente extracelular, o por cualidades del antígeno que lo hacen 'alergénico' debido a determinantes antigénicos con estructuras especiales.⁴³ A continuación se describe el papel de mastocitos y basófilos en algunas de las patologías más frecuentes:

Anafilaxia

Clásicamente, esta reacción alérgica sistémica en respuesta a venenos, drogas y alérgenos alimenticios, ha sido atribuida a un entrecruzamiento de IgE en la superficie de los mastocitos con la subsecuente liberación de histamina y sustancias vasoactivas. Sin embargo, en ratones deficientes de mastocitos o deficientes de IgE, también se ha observado anafilaxis, demostrando al menos en ratones, que hay vías independientes para su generación.⁴⁴ Una vía alterna propuesta en modelos murinos fue el entrecruzamiento de IgG₁ al receptor FcγRIIIA en basófilos, lo que ocasionaba la liberación del factor activador de plaquetas (PAF) que es un potente lípido vasoactivo.⁴⁵ En ratones donde se les eliminó los basófilos mostraron que la anafilaxia siguió dependiente de IgE e IgG₁ sin necesidad de estas células, sugiriendo que los basófilos tampoco eran esenciales.⁴⁶ Reportes posteriores sugieren que los neutrófilos⁴⁷ y fagocitos⁴⁸ juegan roles durante el entrecruzamiento de IgG y liberación del PAF iniciando y manteniendo la respuesta anafiláctica tanto en ratones como en humanos, lo que desmerita la posible acción de los basófilos; sin embargo, la importancia de estas células en el humano todavía debe ser más estudiada.

Asma alérgico

El asma alérgico es caracterizado por una hiperreactividad de las vías aéreas, producción de moco, eosinofilia y broncoconstricción que puede hacerse permanente debida

a la fibrosis en las vías aéreas. De manera importante IL-4 e IL-13 tienen un rol central en la patogénesis de la enfermedad, pero aparentemente los basófilos tampoco tendrían un rol preponderante desde que en modelos murinos estimulados con antígenos alérgicos la respuesta fue mediada por un grupo de células dendríticas que expresaban FcεRI que promovían la polarización TH2 y reclutamiento de eosinófilos, y donde la depleción de basófilos no alteró significativamente el resultado.^{49,50} En humanos, los basófilos sí parecen tener un rol importante en las fases tardías de la respuesta asmática, ya que han sido encontrados en las vías aéreas de pacientes que fallecieron con asma fatal.⁵¹ También, basófilos, eosinófilos y linfocitos se encontraron incrementados en los lavados bronquioalveolares (BAL) de pacientes 19 horas después de haber sido sometidos a un desafío antigénico segmentario. Por otro lado, los mastocitos parecen ser importantes contribuidores de la respuesta alérgica dependiendo del modelo murino que se utilice. Ciertamente, en modelos donde se omiten adyuvantes fuertes o donde se usan bajas cantidades de antígeno para la sensibilización, los mastocitos ejercen un rol preponderante incrementando la respuesta inflamatoria.²⁶ Contradictoriamente, ratones deficientes de la cimasa mMCP4 mostraron mayor daño tisular e hiperreactividad inducida por el antígeno OVA que los no deficientes, indicando que los mastocitos también podrían estar limitando la respuesta inflamatoria en este modelo.⁵²

Hipersensibilidad en la piel

Las reacciones de hipersensibilidad de la piel pueden ser agrupadas en aquellos trastornos asociados a IgE, como son la dermatitis atópica, urticaria y la inflamación alérgica crónica dependiente de IgE, y aquellos donde los cuadros patológicos están asociados a las respuestas mediadas por linfocitos T contra alérgenos de contacto, los cuales lideran un subgrupo de la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) denominado 'respuestas de hipersensibilidad de contacto' (CHS).

Los basófilos han sido encontrados en lesiones de pacientes con dermatitis atópica, prurigo, urticaria y pénfigo, pero fueron ausentes en la biopsia de pacientes con psoriasis o lupus.⁵³ En modelos murinos de dermatitis atópica los basófilos son reclutados a la piel durante el desarrollo de la enfermedad pero este proceso es bloqueado si se inyectan anticuerpos contra el TSLP, lo que lleva a que el rol de estas células requiere ser determinado.¹⁷ En el ratón, los basófilos son esenciales para la inflamación crónica mediada por IgE, así como para las repuestas de fase tardía que llevan a daño vascular y para el reclutamiento de células

inflamatorias a la piel;⁵⁴ mientras que los mastocitos son mediadores de la inflamación temprana mediada por IgE en la piel, y aparentemente son importantes para las respuestas CHS frente a antígenos como dinitrofluoro-benceno y fluoresceína,⁵⁵ aunque su rol en este tipo de respuesta permanece algo contradictorio.

Autoinmunidad

Varios reportes han mostrado a los mastocitos como agentes participantes en respuestas contra autoantígenos.⁵⁶ En el modelo murino de encefalitis autoinmune experimental (EAE) que modela la esclerosis múltiple usando un fragmento de la glicoproteína mielina-oligodendrocito (MOG₃₃₋₅₅) como antígeno, se han encontrado resultados conflictivos mostrando a los mastocitos como potenciadores, reductores o incluso prescindibles en la respuesta inflamatoria de la enfermedad,⁵⁷⁻⁵⁹ a pesar de usar el mismo modelo animal en tres estudios diferentes. Dicho modelo consiste en la anulación del gen *Kit* lo cual conlleva a una incapacidad de la generación de mastocitos. Estos hechos llevan a evaluar la importancia de otros factores adicionales y quizá usar otro tipo de modelo murino deficiente de mastocitos para poder determinar el papel de estas células en la enfermedad. Por otro lado, en la artritis reumatoide, donde hay una inflamación crónica contra las articulaciones, los mastocitos han mostrado cierta participación importante. En el modelo murino K/BxN, donde hay artritis debida a la presencia de autoanticuerpos contra la isomerasa de glucosa-6-fosfato, se puede transferir la enfermedad a ratones nativos pero no a ratones deficientes de mastocitos, corroborando la participación de estas células en la patogénesis.⁶⁰ Pacientes con artritis reumatoide quienes tienen niveles elevados de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) frecuentemente presentan cuadros más severos de la enfermedad, y curiosamente si estos anticuerpos son de tipo IgE la activación de basófilos y mastocitos está correlacionada positivamente a la patogénesis.^{61,62} Contradictoriamente, en el modelo murino K/BxN la liberación de IL-4 de los basófilos mostró disminuir la inflamación en la enfermedad.⁶³ En el caso del lupus eritematoso sistémico (SLE), niveles de IgE autoreactiva y basófilos activados han sido asociados a una enfermedad más severa.⁶⁴ De manera importante, la depleción de basófilos preservó la función renal en un modelo murino, indicando que estas células podrían estar participando en la nefritis lúpica debido a que mediarían el incremento de producción de autoanticuerpos.⁶⁴

Resumiendo, los mastocitos serían los mayores efectores para la anafilaxis mediada por IgE, mientras que los monocitos, neutrófilos y basófilos contribuirían a la

anafilaxis mediada por IgG₁. Las fases tardías alérgicas en el pulmón y la piel estarían promovidas por el reclutamiento de basófilos, mientras que la respuesta temprana estaría dominada por mastocitos. No habría una función primordial de mastocitos en la encefalitis autoinmune experimental ni en la artritis del modelo murino K/BxN, mientras que los basófilos parecerían tener un rol protector. Contradictoriamente, en SLE los basófilos estarían relacionados a mayor severidad de la enfermedad, lo que indica que los basófilos disminuirían enfermedades autoinmunes lideradas por TH1 y/o TH17 al producir IL-4, mientras que potenciarían estados patológicos relacionados a la respuesta autoinmune mediada por TH2, como el SLE, donde se incrementan niveles de IgE.

CONCLUSIONES

Aunque el linaje en basófilos y mastocitos no ha sido bien determinado en humanos, estas células son diferentes y comparten funciones comunes. Estas diferencias entre ellas parecen ser una necesidad evolutiva para la búsqueda de una especialización funcional en diferentes tejidos. Ambas células son mayormente efectoras en la respuesta inmune y pueden cooperar en conjunto contra infecciones e infestaciones a diferentes niveles de acción. Tanto mastocitos como basófilos tienen nuevas funciones que se están descubriendo gracias a nuevos modelos murinos que permiten su estudio, sin embargo su correlación con el humano todavía requiere mayor esfuerzo y estudio. Estas células también median daño en enfermedades autoinmunes y otros estados patológicos, sin embargo sus roles en todos ellos permanecen discutidos y contradictorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Migalovich-Sheikhet H, Friedman S, Mankuta D, Levi-Schaffer, F. Novel identified receptors on mast cells. *Front Immunol.* 2012;3:238.
- Schneider E, Thieblemont N, De Moraes ML, Dy M. Basophils: new players in the cytokine network. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(3):142-53.
- Giffillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. 2011;31:475-530.
- Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada, T. Nonredundant Roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:45-69.
- Lichtenstein LM, Bochner BS. The role of basophils in asthma. *Ann NY Acad Sci.* 1991;629:48-61.
- Siracusa MC, Comeau MR, Artis, D. New insights into basophil biology: initiators, regulators, and effectors of type 2 inflammation. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1217:166-177.
- Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Rev Immunol.* 2010;10:440-452.
- de Barros CM, et al. The hemolymph of the Ascidian *Styela plicata* (Chordata-Tunicata) contains heparin inside basophil-like cells and a unique sulfated galactoglucan in the plasma. *J Biol Chem.* 2007;282:1615-1626.
- Voehringer, D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Reviews Immunology* 13, 362-375 (2013).
- Iwasaki H, et al. The order of expression of transcription factors directs hierarchical specification of hematopoietic lineages. *Genes & Development.* 2006;20:3010-3021.
- Franco CB, Chen CC, Drukker M, Weissman IL, Galli SJ. Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level. *Cell Stem Cell.* 2010;6:361-368
- Ohnmacht C, Voehringer D. Basophil effector function and homeostasis during helminth infection. *Blood.* 2009;113:2816-2825.
- Ohmori K, et al. IL-3 induces basophil expansion in vivo by directing granulocyte-monocyte progenitors to differentiate into basophil lineage-restricted progenitors in the bone marrow and by increasing the number of basophil/mast cell progenitors in the spleen. *J Immunol.* 2009;182:2835-2841.
- Mukai K, et al. Critical role of PI-Runx1 in mouse basophil development. *Blood.* 2012;120:76-85.
- Kitamura Y, Hatanaka K, Murakami M, Shibata H. Presence of mast cell precursors in peripheral blood of mice demonstrated by parabiosis. *Blood.* 1979;53:1085-1088.
- Li L, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. *J Immunol.* 1998;161:5079-5086.
- Siracusa MC, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 2011;477:229-233.
- Kim S, et al. Cutting edge: basophils are transiently recruited into the draining lymph nodes during helminth infection via IL-3, but infection-induced Th2 immunity can develop without basophil lymph node recruitment or IL-3. *J Immunol.* 2010;184:1143-1147.
- Lantz CS, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature.* 1998;392:90-93.
- Asai K, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunity.* 2001;14:791-800.
- Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, Kambayashi T, Larosa DF, Renner ED, Orange JS, Bushman FD, Artis D. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med.* 2012;18:538-546.
- Herbst T, et al. Antibodies and IL-3 support helminth-induced basophil expansion. *Proc Nat Acad Sci.* 2012;109:14954-14959.
- Fox CC, et al. Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPD-specific T cell line. *Cell Immunol.* 1994;158:253-264.
- Sullivan, B.M. et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nature Immunol.* 12, 527-535 (2011).
- Khodoun MV, et al. Basophils initiate IL-4 production during a memory T-dependent response. *J Exp Med.* 2004;200:857-870.
- Galli SJ, et al. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature Immunol.* 2005;6:135-142.
- Hepworth MR, et al. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *Proc Nat Acad Sci.* 2012;109:6644-6649.
- Anthony RM, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:975-987.
- Neill DR, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature Immunol.* 2010;464:1367-1370.
- Crowle PK, Reed ND. Rejection of the intestinal parasite *Nippostrongylus brasiliensis* by mast cell-deficient W/W^v anemic mice. *Infect Immun.* 1981;33:54-58.
- Ohnmacht C, Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells. *J Immunol.* 2010;184:344-350.
- Knight PA, et al. Delayed expulsion of the nematode *trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med.* 2000;192:1849-1856.
- Hashimoto K, et al. Immunity-mediated regulation of fecundity in the nematode *Heligmosomoides polygyrus* - the potential role of mast cells. *Parasitology.* 2010;137:881-887.
- Herbert DBR, et al. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology. *Immunity.* 2004;20:623-635.
- King CL, et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol.* 1997;158:294-300.
- Schramm G, et al. Cutting Edge: IPSE/alpha-1, a Glycoprotein from *Schistosoma mansoni* eggs, induces IgE-dependent, antigen-independent IL-4 production by murine basophils in vivo. *J Immunol.* 2007;178:6023-6027.
- Sher A, et al. Mechanisms of protective immunity against *Schistosoma mansoni* infection in mice vaccinated with irradiated cercariae. IV. Analysis of the role of IgE antibodies and mast cells. *J Immunol.* 1983;131:1460-5.
- Brown SJ, Askenase PW. Cutaneous basophil responses and immune

- resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum. *J Immunol.* 1981;127:2163-7.
39. Allen J. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. *Int. J Parasitol.* 1973;3:195-200.
 40. Brown SJ, et al. Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. *J Immunol.* 1982;129:790-6.
 41. Wada T, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest.* 2010;120:2867-2875.
 42. Wikel SK, et al. Infestation with pathogen-free nymphs of the tick *Ixodes scapularis* induces host resistance to transmission of *Borrelia burgdorferi* by ticks. *Infect Immun.* 1997;65:335-8.
 43. Zafred D, et al. Crystal structure and immunologic characterization of the major grass pollen allergen Phl p 4. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:696-703.
 44. Jacoby W, et al. Anaphylaxis in mast cell-deficient mice. *J Invest Dermatol.* 1984;83:302-304.
 45. Tsujimura Y, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity.* 2008;28:581-589.
 46. Ohnmacht, C. et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths. *Immunity.* 2010;33:364-374.
 47. Jonsson F, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *The Journal of Clinical Investigation* 121, 1484-1496 (2011).
 48. Khodoun, M. et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:342-351.
 49. Sawaguchi M, et al. Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2012;188:1809-1818.
 50. Hammad H, et al. Inflammatory dendritic cells -not basophils- are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med.* 2010;207:2097-2111.
 51. Kopley CL, et al. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;164, 1053-1058.
 52. Waern I, et al. Mouse mast cell protease 4 is the major chymase in murine airways and has a protective role in allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2009;183:6369-6376.
 53. Ito Y, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy.* 2011;66:1107-1113.
 54. Mukai K, et al. Basophils play a critical role in the development of ige-mediated chronic allergic inflammation independently of T Cells And Mast Cells. *Immunity.* 2005;23:191-202.
 55. Dudeck A, et al. Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens. *Immunity.* 2011;34:973-984.
 56. Benoist C, Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature Immunol.* 2002;4:875-878.
 57. Secor VH, et al. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2000;191:813-822.
 58. Li H, et al. Kit (W-sh) mice develop earlier and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to absence of immune suppression. *J Immunol.* 2011;187:274-282.
 59. Bennett JL, et al. Bone marrow-derived mast cells accumulate in the central nervous system during inflammation but are dispensable for experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis. *J Immunol.* 2009;182:5507-5514.
 60. Lee DM, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297:1689-1692.
 61. Zhou JS, et al. Mast cell deficiency in Kit^{W-sh} mice does not impair antibody-mediated arthritis. *J Exp Med.* 2007;204:2797-2802.
 62. Schuerwegh AJM, et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Nat Acad Sci.* 2010;107:2586-2591.
 63. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel TH2 pathway. *Nature.* 2011;475, 110-113.
 64. Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med.* 2010;16:701-707.

Tuberculosis verrugosa: Reporte de un caso

Warty tuberculosis: Case report

Claudio Ramos-Zheleny,¹ Kochubei Hurtado-Andrei,² Mirtha Pacheco-Tejeda³

RESUMEN

La tuberculosis verrugosa es una enfermedad infecciosa crónica producida por Mycobacterium tuberculosis. Actualmente se ve un incremento de la tuberculosis por la resistencia del bacilo a los fármacos y por el virus de la inmunodeficiencia adquirida. Presenta una gran variedad clínica y es un reto diagnóstico. Se presenta un caso con buena evolución con el tratamiento antituberculoso.

PALABRAS CLAVE. *Tuberculosis verrugosa, Mycobacterium tuberculosis.*

SUMMARY

The warty tuberculosis is a chronic infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis. Is now increased by the tuberculosis bacillus resistance to drugs and for the acquired immunodeficiency virus. Presents a clinical variety and is a diagnostic challenge. A case is presented with its good performance with tuberculosis treatment.

KEY WORDS: *Warty tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis.*

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de distribución mundial; que históricamente ha constituido un problema de salud pública y hasta la actualidad no solucionado en todo el mundo. Su incidencia se está incrementando, sobre todo por la pandemia del sida, a partir de los años 80, tanto en sus formas pulmonares como extrapulmonares, incluyendo en este grupo las manifestaciones cutáneas.^{1,2} La afectación cutánea por *M. tuberculosis* supone 1% de todas las formas extrapulmonares. La fuente de infección es generalmente endógena, y en pocas ocasiones la puerta de entrada es la piel o mucosas.³

En Perú se diagnosticaron 31 000 casos nuevos en 2010, para una tasa de incidencia de 106 casos por 100 000 habitantes. Esos casos, sin embargo, no se distribuyen homogéneamente, ya que son producto de la combinación de factores demográficos (como las migraciones y el hacinamiento), económicos (como el desempleo y los bajos ingresos familiares) y biológicos (la resistencia del microorganismo al tratamiento, la desnutrición y la infección por el VIH). Las mayores tasas de prevalencia e incidencia se observan en la periferia de las ciudades capitales de la costa (donde se asienta 52% de la población peruana) y afectan particularmente a los adolescentes y los adultos mayores, que constituyen la tercera parte del total de los casos notificados.⁴

La tuberculosis verrugosa fue descrita por Riehl y Paltauf en 1886 y pertenece a las formas fijas, también llamadas localizadas o verdaderas. Es considerada una reinfección exógena, ya sea por autoinoculación en paciente bacilífero, a través de secreciones corporales o bien por inoculación externa, ya sea por una infección exógena con esputo contaminado, o bien personas que manipulan ganado vacuno.^{1,5} Las lesiones aparecen en zonas expuestas, especialmente las manos, antebrazos, pies y rodillas. En general es localizada y asimétrica e inicia en el sitio de inoculación, el llamado tubérculo anatómico como un

1. Médico Residente de 3 Año de Dermatología HNERM
2. Médico Residente de 2 Año de Dermatología HNERM
3. Médico Asistente del Servicio de Dermatología HNERM-



Figura 1. Lesión verrugosa en rodilla derecha.



Figura 2. Lesión verrugosa ampliada de rodilla derecha.

nódulo verrugoso de halo inflamatorio, que crece lenta y excéntricamente hasta formar una placa hiperqueratósica, de color violáceo, eritematoso o grisáceo.¹

En la histología se observa una reacción granulomatosa crónica con un infiltrado mononuclear predominante, acumulación de histiocitos epitelioides y células de Langhans, con necrosis caseosa en su centro. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo por cultivo o secuenciación por PCR, porque los hallazgos histológicos pueden ser inespecíficos. El esquema de tratamiento de la tuberculosis cutánea es similar al de la tuberculosis pulmonar; donde se administra el tratamiento estándar que consiste en seis meses de isoniazida y rifampicina, complementado con pirazinamida y etambutol durante los primeros dos meses.⁷⁻¹¹

En cuanto al pronóstico, es importante siempre descartar una tuberculosis pulmonar subyacente en los pacientes con tuberculosis verrugosa, presente en 10% de los casos, y con el tratamiento estándar contra la tuberculosis el pronóstico es bueno.¹

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 35 años de edad, natural de Junín y procedente de Lima de profesión ingeniero. No registra antecedentes de importancia. Manifiesta que hace siete años mientras jugaba fútbol, recibe golpe en rodilla derecha que le causó una herida que no cicatrizaba y aumentaba de tamaño, sin molestia aparente. Acude a hospital donde se le practica una primera biopsia que se informa como proceso granulomatoso por lo que se inicia tratamiento con

itraconazol, 2 tabletas, cada 12 horas, durante un mes, y luego discontinúa su uso por falta de respuesta. Luego de seis meses regresa a hospital, donde se decide hospitalizar para su estudio respectivo. Al examen preferencial presenta una placa en rodilla derecha de forma redondeada, de aproximadamente 10 cm de diámetro, bordes definidos con superficie irregular halo eritematoso, con algunas lesiones satélites ocasionalmente sangrante. Resto de examen físico no fue contributivo (Figuras 1 y 2).

El estudio histopatológico demostró la presencia de marcado proceso inflamatorio granulomatoso (Figura 3). La coloración PAS, Ziehl-Neelsen y BK en esputo, orina y jugo gástrico fueron negativas. PPD 30 mm (48 horas). Resto de exámenes realizados no aportaron datos relevantes al estudio. Entonces, con base en el cuadro clínico, la histología sugestiva y el PPD positivo se concluye en el diagnóstico de tuberculosis verrugosa y se instaura tratamiento específico esquema I de cuatro drogas (isoniacina, rifampicina, etambutol y pirazinamida). Hubo buena respuesta al tratamiento con involución de la lesión después de seis meses (Figura 4).

DISCUSIÓN

La manifestación de la tuberculosis en la piel representa menos de 1%; sin embargo, debido al aumento de la incidencia de tuberculosis, la resistencia del bacilo a los fármacos y la era del VIH; la tuberculosis verrugosa toma auge.

La tuberculosis cutánea se clasifica según el modo de infección en exógena o endógena. La exógena es causada por el complejo primario *M. tuberculosis* o *M. bovis*,

se produce por inoculación primaria o trauma directo y se manifiesta como chancro tuberculoso, tuberculosis verrugosa cutis y algunos casos de lupus vulgar.⁷

La infección endógena es siempre secundaria, ya sea por diseminación directa a la piel de una estructura contigua o a distancia; en la mayoría de los casos se propaga de los ganglios linfáticos y hueso, conocida como escrofuloderma, o de un foco activo como el pulmón, generando la tuberculosis oral, la intestinal o la del sistema genitourinario.⁷

En el caso de nuestro paciente se produjo una laceración de la piel creando una solución de continuidad, facilitando una puerta de entrada para el bacilo siendo una zona de asentamiento de la enfermedad descrita en la literatura (rodilla) como otras: cara, cuello, manos y pies. La evolución de la lesión encaja con lo descrito en la revisión; ese tono rojo oscuro y bordes irregulares mostrado en la fotografía; finalmente la histología evidenció el proceso inflamatorio crónico. A pesar que no se pudo aislar el agente etiológico la suma de factores clínico, histológico y PPD más la buena respuesta al tratamiento nos permite concluir que estamos frente a una tuberculosis verrugosa.

Finalmente, siempre hay que tener en cuenta los otros diagnósticos diferenciales como micosis profundas, lepra, lupus vulgar hipertrófico, infecciones por micobacterias atípicas como *M. marinum*¹¹ y sífilis; por lo tanto dentro de los estudios en úlceras crónicas incluir pruebas laboratoriales o de cultivos para descartar estas patologías.⁹⁻¹¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez M, Aguilera V. Tuberculosis cutánea verrugosa. Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua. 2003;12(2): 71-74.
2. Lasa MF, Sturno M, Alonso R, Maldonado S, Forero O, et al. Tuberculosis cutánea: revisión de 10 años. Dermatol Arg. 2000;5:375-385.
3. Varas C, Eguino P, Gardeazabal J, Díaz-Pérez J. Tuberculosis cutánea en cicatriz quirúrgica. Actas Dermosifiliogr. 2003;94(6):412-3
4. Yagui M, Jave HO, Curisínche M, Gutiérrez C, Romání F. Agenda Nacional de Investigación en Tuberculosis en Perú, 2011-2014. Rev Panam Salud Pública. 2013;33(1):151-8.
5. Villa CB, Estrella IP, Franco CA, Ramos GA. Tuberculosis verrugosa. Comunicación de tres casos. Rev Cent Dermatol Pascua. 1998;7:143-147.
6. Velasco PM, Vilata CJ. Tuberculosis cutánea. Piel. 1999;14:397-410
7. Palacios C, Gaviria M, Restrepo R, Tamayo L. Tuberculosis cutánea: reto diagnóstico. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 249-251.
8. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch R, Weinberg J. Cutaneous tuberculosis: Diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2002; 38:319-28.
9. Tincopa O, Sánchez L. Tuberculosis cutánea. Dermatol Peru. 2003;13 (3).
10. Sánchez E. Tuberculosis cutánea. Folia Dermatol Per. 2007;8(3).
11. Calderón M, Rufasto M, Cáceres H. Tuberculosis cutánea verrucosa simulando cromomicosis en un niño. Dermatol Ped Latinoam. 2003;1(1):552-55.

Recibido: 15-04-13

Aceptado: 18-04-13

Papilomatosis reticulada y confluyente: Reporte de un caso

Confluent and reticulated papillomatosis: Report of one case and review of the literatura

Liz K. Cevallos-Riva,¹ Eva Tejada-Espinoza,² Francisco Bravo-Puccio³

RESUMEN

La papilomatosis reticulada y confluyente (PRC) es una rara dermatosis de etiología desconocida, que se caracteriza por placas hiperpigmentadas que confluyen en el centro y presentan patrón reticulado en la periferia. Es subdiagnosticada y no tiene tratamiento específico. Se reporta el caso de una paciente mujer de 36 años con papilomatosis reticulada y confluyente en zona intermamaria. Se realiza revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Papilomatosis reticulada y confluyente, *malassezia furfur*, minociclina.

ABSTRACT

Confluent and reticulated papillomatosis is a rare dermatosis of unknown etiology, characterized by hyperpigmented plaques that meet in the center and reticulated pattern present in the periphery. Is underdiagnosed and no specific treatment. We report the case of a woman aged 36 with confluent and reticulated papillomatosis intermammary area. Literature review was performed.

KEY WORDS: *Confluent and reticulated papillomatosis, Malassezia furfur, minocycline.*

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis reticulada y confluyente (PRC) fue descrita por primera vez por los dermatólogos franceses Gougerot y Carteaud, en 1927, por lo que también se la conoce como síndrome de Gougerot-Carteaud.¹ Es una rara dermatosis de etiología desconocida.² Se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas parduscas, verrugosas, de pequeño tamaño (4-5 mm), que se extienden en forma de grandes placas pigmentadas y tienden a confluir en el centro dando

una apariencia reticulada en la periferia de las mismas.³ Las lesiones se localizan en región interescapular, epigástrica e intermamaria, también pueden comprometer nuca, región cervical lateral, hombros axilas y región púbica.^{1,4} Las palmas, plantas y mucosas, generalmente están respetadas.⁵ Esta entidad se presenta por lo general entre los 18 y 25 años, sobre todo en mujeres con fototipos oscuros (IV-VI de Fitzpatrick). La evolución es crónica con remisiones y exacerbaciones asintomática o con prurito leve.⁶ Han sido reportados casos de ocurrencia familiar esporádicamente.⁷

Presentamos una paciente con diagnóstico de PRC por ser una patología rara y probablemente subdiagnosticada.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 36 años natural y procedente de Lima, comerciante sin antecedentes contributorios. Acude al Servicio de Dermatología con un tiempo de enfermedad aproximado de dos años, de inicio insidioso, curso progresivo con manchas pequeñas marrón claro que luego se oscurecen, en zona intermamaria, asintomáticas. El examen físico evidenció múltiples máculas hiperocrómicas que confluyen en el centro, que se disponen en forma reticulada en la periferia, con leve descamación, pápulas planas hiperocrómicas escasas. Figura 1.

1. Médico Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central (HMC). Lima, Perú.

2. Médico asistente del Servicio de Dermatología. HMC. Lima, Perú.

3. Médico dermatopatólogo del servicio de Dermatología de Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Lima, Perú.



Figura 1. Máculas hipercrómicas que confluyen en el centro, y se disponen en forma reticulada en la periferia, leve descamación, pápulas planas hipercrómicas escasas.

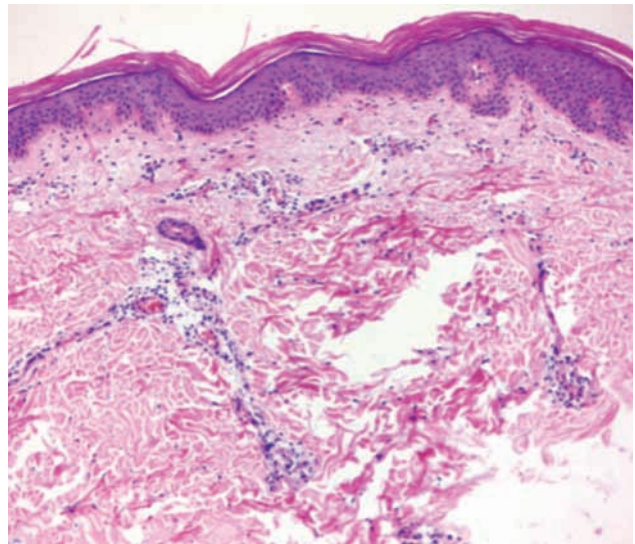


Figura 2. Hiperqueratosis compacta, paraqueratosis, papilomatosis leve, acantosis focal, hiperpigmentación basal, anastomosis de las crestas epidérmicas, infiltrado perivascular superficial.

Los exámenes auxiliares de Hemograma y bioquímica sanguínea estuvieron dentro de valores normales. El estudio anatomopatológico muestra hiperqueratosis compacta, paraqueratosis, leve papilomatosis, hipogranulosis focal, acantosis focal, hiperpigmentación basal focal, anastomosis de las crestas epidérmicas, infiltrado perivascular superficial de tipo linfocítico (Figuras 2 y 3). Tinción ácido periódico de Schiff (PAS) negativo (Figura 4). El diagnóstico histopatológico fue de PRC. El tratamiento fue con minociclina, 100 mg, cada 12 horas, por dos meses, con evolución favorable.

DISCUSIÓN

La papilomatosis reticulada y confluyente (PRC) es una rara dermatosis que ha sido caracterizada mayormente en reporte de casos y en limitadas series de casos. La etiología no se conoce bien, pero por 30 años ha persistido la suposición de que es causada por una respuesta anormal del hospedero a *Malassezia furfur*.^{9,10} También se ha hablado de la presencia de alteraciones endocrinas como tolerancia anormal a la glucosa, tiroiditis, pero ninguna se repite de manera constante.¹¹ Otras teorías sobre el origen de la papilomatosis

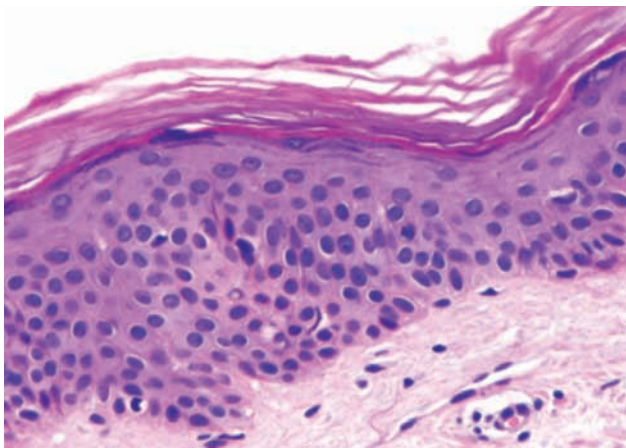


Figura 3. Hiperqueratosis en cesto de canasta, hipogranulosis y acantosis focales, hiperpigmentación basal, infiltrado linfocítico perivascular superficial.

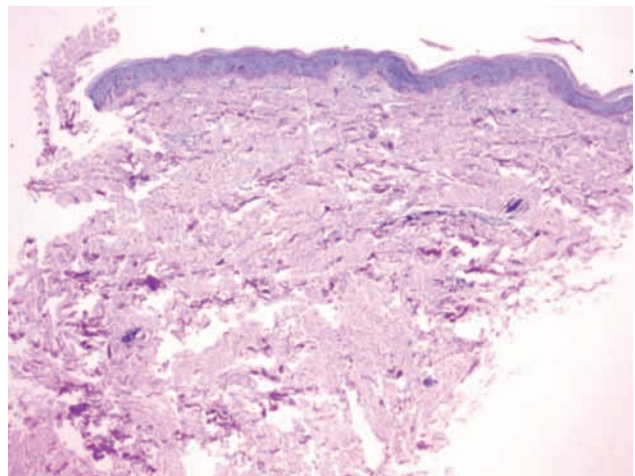


Figura 4. Tinción ácido periódico de Schiff (PAS) negativa.

indican que existe una alteración en la queratinización y una respuesta anormal al huésped desencadenada por microorganismos como: *Pitiosporum ovale* (*Malassezia furfur*), *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* presentes en la piel de adolescentes o adultos jóvenes.¹²

En 2005, Davis y col. realizaron un estudio retrospectivo en la Clínica Mayo, que comprendía el periodo 1972-2003, y encontraron 39 pacientes con PRC. A estos se les realizó un examen con hidróxido de potasio (KOH) y se reportaron 24 muestras negativas y 8 muestras positivas.¹³ En 2011, Parra y col., en un estudio retrospectivo en siete centros de dermatológicos de Argentina y Chile, encontraron 20 pacientes con PRC, a los que les realizaron la tinción de PAS e hidróxido de potasio y a ningún paciente le encontraron infección micótica.¹⁴ En 2011 Vidarte-Orrego y col., en Perú, realizaron un reporte de tres casos de PRC, encontraron dos casos PAS negativo y un caso con examen micológico directo negativo.¹⁵ Mientras que en 2013 Tamraz y col. realizan un estudio entre 1999 y 2009 y encuentran a 10 pacientes con PRC del Centro Médico de Beirut en Líbano, de los cuales el PAS fue positivo en seis casos.¹⁶ En el caso presentado, se le realizó PAS y fue negativo como en las primeras revisiones mencionadas, en oposición con Tamraz y col.

Una susceptibilidad genética ha sido sugerida en reportes de casos familiares de PRC.¹⁷⁻¹⁹

Por microscopía electrónica se ha observado aumento de gránulos de queratohialina y células transicionales entre el estrato córneo y la granulosa, hallazgo también presente en condiciones de alto recambio celular y descamación, como la psoriasis.²⁰ Mediante inmunohistoquímica se ha observado que las lesiones de PRC expresan más involucrina, citoqueratina 16 y Ki-67 también marcador de proliferación celular.²¹

La histopatología no es específica, y junto a la ocasional presencia de formaciones PAS positivas en el estrato córneo, los hallazgos más frecuentes son: discreta hiperqueratosis y papilomatosis, adelgazamiento de la granulosa y acantosis focal interpapilar.²² Ocasionalmente, los vasos de la dermis papilar pueden experimentar cierto grado de ectasia rodeándose de infiltrado inflamatorio de carácter linfocitario.²³ También puede ocurrir atrofia focal de la capa espinosa, hiperpigmentación de la capa basal sin alteración del número de melanocitos.^{12,24} Se han reportado también casos de PRC sin papilomatosis.²⁵ Tamraz y col. en 10 biopsias de piel hallaron hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis variable, taponamiento folicular en nueve casos y anastomosis de las crestas epidérmicas

en tres muestras.¹⁶ En el caso presentado, se encontró hiperqueratosis, paraqueratosis, leve papilomatosis, hipogranulosis focal, acantosis focal, infiltrado linfocítico perivascular, hiperpigmentación de la capa basal, anastomosis de las crestas epidérmicas, similar a lo reportado en la literatura. No se encontró taponamiento folicular en contraste con los casos reportados por Tamraz y col.¹⁶ Llama la atención que la papilomatosis no es tan marcada como en los casos revisados.

Gougerot y Carreaud clasificaron la PRC, en 1932,²⁶ en papilomatosis punctata pigmentada y verrugosa, papilomatosis confluyente y reticulada (presentación más frecuente) y papilomatosis numular confluyente.

El diagnóstico es poco reconocido por médicos generales y dermatólogos.¹³ En el estudio realizado por Davis y col. en 39 pacientes con PRC, se menciona que la mayoría de sus pacientes fueron referidos por otros médicos y su lesión de piel había estado presente en promedio 3,1 años antes de que se realizara el diagnóstico.¹³

Los criterios diagnósticos propuestos por Davis y col.¹³ son los hallazgos clínicos (máculas y parches marrones al menos una parte de ellos reticulados y papilomatosos, el compromiso de la parte superior del tronco y el cuello), tinción para hongos de las escamas de las lesiones negativo, falta de respuesta al tratamiento antifúngico, excelente respuesta a la minociclina. En el caso presentado se encontraron todos los criterios.

El diagnóstico diferencial más importante es con la acantosis *nigricans*, el inicio intertriginoso de las lesiones y la ausencia de patrón reticulado inclina a ese diagnóstico.^{26,27} La PRC puede tener semejanza con otros trastornos como tinea versicolor,²⁷ dermatitis seborreica, asteatosis, nevus epidérmico, verruga plana, eritrodisplasia verruciforme, enfermedad de Darier, liquen o amiloidosis macular²⁸⁻³⁰ y parapsoriasis.¹³

No existe una terapia estándar para la PRC. Se han probado diversos agentes como retinoides, corticoides, antifúngicos, derivados de la vitamina D, antibióticos orales, tazaroteno, tacrolimus y otros agentes con resultados variables.³¹⁻³⁶ Dentro de los antibióticos se usaron minociclina, ácido fusídico oral, claritromicina, eritromicina, azitromicina con resultados favorables en algunos pacientes.³³ El antibiótico que ha mostrado mejor efecto es la minociclina.³⁷⁻⁴⁰ La dosis recomendada es de 100 mg, cada 12 o 24 horas, durante 1 a 3 meses.¹⁵ La minociclina tiene función antiinflamatoria y antibiótica y se desconoce cuál de ellas es la más importante. Se especula que la función antiinflamatoria es la predominante.¹³ El mecanismo antiinflamatorio controlaría la enfermedad por: inhibición de la transformación

linfocitaria, supresión de la producción de anticuerpos, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, inhibición de la activación del complemento y activación de la colagenasa y lipasa.^{41,42} Ha sido descrita recurrencia luego de suspender el tratamiento.^{15,43}

Se presenta este caso clínico debido a que es una entidad poco frecuente de etiología controversial, subdiagnosticada y recurrente a pesar del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bopp C, Bakos L. Papilomatose papulosa confluyente e reticulada. *An Bras Dermatol*. 1969;44:89-105.
- Scheinfeld N. Confluent and reticulated papillomatosis: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:305-313.
- Cabo H, Marini M, Pagano P. Papilomatosis reticulada y confluyente (Gougerot y Carteaud). *Dermatol Argent*. 2000;VI(1): 35-38.
- Dias MFRG, Azulay RD. Ceratosis foliculares. In: Azulay RD, Azulay DR, editores. *Dermatología*. 3.a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.452-5.
- Kellett JK, MacDonald RH. Confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol*. 1985;121:587-588.
- Arenas R. Atlas de diagnóstico y tratamiento. México D.F.: McGraw-Hill; 1996. pp. 399-400.
- Inaloz HS, Patel GK, Knight AG. Familial confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol*. 2002;138:276-7
- Berger CM. Clinical pathological challenge: confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. *Am J Dermatopathol*. 2003;25:179-80.
- Yesudian P, Kamalam S, Razack A. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud): an abnormal host reaction to *Malassezia furfur*. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1973;53:381-4.
- Roberts SOB, Lachapelle JM. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot and Carteaud) and *Pityrosporum orbiculare*. *Br J Dermatol*. 1969; 81:841-5.
- Henning JP, De Wit RFE. Familiar occurrence of confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol*. 1981;17:809-810.
- Lee SH, Choi EH, Lee WS, Kang WH, Bang D. Confluent and reticulated papillomatosis: a clinical, histopathological, and electron microscopic study. *J Dermatol*. 1991;18:725-30.
- Davis MD, Weenig RH, Camilleri MJ. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol*. 2006;154:287-93.
- Parra V, Marabini N, Larralde M, Luna P, Aguirre M, Pafnik R, Díaz Mathe A, Abeldaño A, Eguillor C, Martín MF, Di Pietro Y. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot-Carteaud: comunicación de 20 casos tratados con minociclina. *Dermatol Argent*. 2011;17(6):441-445.
- Vidarte-Orrego G, Tocto-Jaimes A, Caro-Bisso K, Chian-García C. Papilomatosis reticulada y confluyente (síndrome de Gougerot-Carteaud): reporte de tres casos tratados con minociclina. *Dermatol Peru*. 2011; 21(4).
- Tamraz H, Raffoul M, Kurban M, Kibbi A-G, Abbas O. Confluent and reticulated papillomatosis: clinical and histopathological study of 10 cases from Lebanon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e119-e123
- Baden HP. Familial cutaneous papillomatosis. *Arch Dermatol*. 1965;92:394-5.
- Hulsbergen Henning JP, De Wit RFE. Familiar occurrence of confluent and reticulated papillomatosis. *Ach Dermatol*. 1981;17: 809-10.
- Eisman S, Rustin M. Recurrent confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Carteaud in siblings. *Clin Exp Dermatol*. 2002;28:321-334.
- Villarreal I, Fajardo D, Amiela G. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud: Variedad numular. *Dermatología Rev Mex*. 2004;48:219-221.
- Ginarte M, Fabeiro JM, Toribio JJ. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud) successfully treated with tacalcitol. *Dermatol Treat*. 2002;13:27-30.
- Rodríguez M, Cervantes A. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2002;11: 49-52.
- Katayama I, Yokozeki H, Nishioka K. Oral minocycline improved keratosis follicularis squamosa (Dohi) and related disorders: bacterial factors are possibly involved aberrant keratinization. *J Dermatol*. 1994;21:604-608.
- Mello M, Martins L, Jaques C. Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud: relato de três casos. *An Bras Dermatol*. 2009;84(1):78-81.
- Mutasim DF. Confluent and reticulated papillomatosis without papillomatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1182-4.
- Martinez L, Iribre P. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud. Tratamiento con minociclina. *Revista de CDP*. 1997;6(1):21-26.
- Thomsen K. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud). *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1979;59(Suppl.):185-7.
- Groh V, Schnyder UW. [Nosology of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud)]. *Hautarzt*. 1983;34:81-6.
- Groh V, Sigg C, Schnyder UW. New histochemical and ultrastructural findings in three cases of 'papillomatose papuleuse confluyente et reticulée' (Gougerot-Carteaud). *Dermatologica*. 1982;165:145-57.
- Groh V, Schnyder UW, Sigg C. 'Papillomatose papuleuse confluyente et reticulée' (Gougerot-Carteaud): a further form of skin amyloidosis? *Dermatologica*. 1981;162:118-23.
- Carlin N, Marcus L, Carlin R. Gougerot-Carteaud syndrome treated with 13-cis-retinoic acid. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(7):56-7.
- Ravikumar VC, Balachandran C, Sabitha L. Confluent and reticulated papillomatosis. Treatment response to fluconazole. *Ind J Dermatol*. 1997; 42(2):97-9.
- Jang HS, Oh CK, Cha JH, Cho SH, Kwon KS. Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:652-5.
- Bowman PH, Davis LS. Confluent and reticulated papillomatosis: Response to tazarotene. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:S80-1.
- Raja KK, Snehal S, Sudha D. Confluent and reticulated papillomatosis. Successful treatment with azithromycin. *Br J Dermatol*. 2000;142:1252-3.
- Tirado-Sánchez A. Tacrolimus in confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot-Carteaud. *Int J Dermatol*. 2013;52:513-514.
- Rodríguez-Carreón A, Arenas-Guzmán R, Fonte-Ávalos V, Gutiérrez-Mendoza D, Vega-Memije M, Domínguez-Cherit J. I. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot-Carteaud. Un caso con excelente respuesta a minociclina. *Gac Méd Méx*. 2008;144(1):67-70.
- Löwenstein M, Metzler G, Röcken M, Schaller M. Confluent and reticulated papillomatosis Gougerot-Carteaud successfully treated with minocycline. *J Deutsch Dermatol Ges*. 2006;4(7):556-8.
- Scheinfeld N. Confluent and reticulated papillomatosis: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(5):305-13.
- Fuller LC, Hay RJ. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud clearing with minocycline. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:343-5.
- Sassolas B, Plantin P, Guillet G. Confluent and reticulated papillomatosis: treatment with minocycline. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:501-2.
- Fuller LC, Hay RJ. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud clearing with minocycline. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:343-5.
- Montemarano AD, Hengge M, Sau P, Welch M. Confluent and reticulated papillomatosis: response to minocycline. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:253-6.

Síndrome de Sweet. Descripción de un caso idiopático

Sweet syndrome. Idiopathic case report

**Lourdes Rodríguez,¹ Beatriz Di Martino-Ortiz,¹ Liz Lezcano,¹
Mirtha Rodríguez-Masi,¹ Oilda Knopfelmacher,¹ Lourdes Bolla-de Lezcano¹**

RESUMEN

El síndrome de Sweet (SS) es el prototipo de las dermatosis neutrofílicas, un grupo de enfermedades cutáneas de carácter reactivo caracterizadas histopatológicamente por la presencia de un infiltrado de neutrófilos. Es un marcador de diversas enfermedades internas, entre las que destacan las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal, las conectivopatías autoinmunitarias y variadas neoplasias malignas, especialmente las de origen hematológico. Se presenta el caso de una mujer de 39 años, con diagnóstico de SS, tras sospecha clínica y biopsia de lesiones cutáneas.

PALABRAS CLAVE. Dermatitis neutrofílica, síndrome de Sweet

ABSTRACT

Sweet's syndrome (SS) is the prototype of neutrophilic dermatosis, a group of skin diseases reactive in nature and characterized histopathologically by the presence of an infiltrate of neutrophils. It is a marker of various internal diseases, among which are infections, inflammatory bowel disease, autoimmune connectivopathies and various malignancies, especially those of hematologic origin. We present a case of a 39 year old woman, diagnosed with SS after clinical suspicion and biopsy of skin lesions.

KEY WORDS. Neutrophilic dermatosis, Sweet's syndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sweet (SS) o dermatosis neutrofílica febril aguda es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por el comienzo brusco de fiebre, leucocitosis y lesiones cutáneas, que son típicamente pápulas, placas o nódulos eritematosos, bien delimitados, sensibles al tacto, con o sin vesículas, que muestran un sustrato microscópico de denso infiltrado neutrofílico de la dermis papilar; sin vasculitis.¹

En 20% de los casos se asocia a enfermedades malignas, las hematológicas representan 85% y los tumores sólidos, 15%.² Los corticoides sistémicos son en la actualidad el tratamiento de elección.¹

Se comunica el caso de una paciente con SS, diagnosticada luego de sospecha clínica y biopsia de lesiones cutáneas, sin enfermedades inmunológicas o neoplásicas asociadas.

CASO CLÍNICO

Mujer, 39 años, comerciante, que consulta por lesiones rojizas, dolorosas, de cuatro días de evolución, de aparición brusca, en brazos, piernas y espalda; se acompañan de sensación febril y malestar general. Niega síntomas previos a la aparición de las lesiones. Refiere episodios similares desde hace cinco años.

Examen físico

Se constatan múltiples pápulas y placas eritematovioláceas, infiltradas, dolorosas a la palpación, sobre las que asientan vesículas, distribuidas en brazos, antebrazos (Figuras 1 y 2) dorso y palmas de manos (Figura 3), abdomen, espalda, muslos.

1. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.



Figura 1. Múltiples pápulas y placas eritematovioláceas, infiltradas, distribuidas en antebrazos y dorso de manos.



Figura 3. Placas eritematovioláceas, infiltradas, en palma de mano.

Auxiliares del diagnóstico

Hemograma: leucocitosis con neutrofilia, VSG 39 mm (1ra. hora) y PCR positiva. Frotis de sangre periférica, perfil inmunológico, test de guayaco, radiografía de tórax y mamografía normales.

Biopsia de piel

Marcado edema dérmico, con formación de una ampolla subepidérmica donde delicadas bandas de colágeno pseudotabican el espacio (Figura 4). Infiltrado de neutrófilos maduros en la porción superior de la dermis, con leucocitoclasia. El mismo no es muy denso. Macrófagos conteniendo neutrófilos fagocitados son prominentes en

dermis superior. No hay cambios fibrinoides en paredes vasculares (Figura 5).

El caso presentado cumple los dos criterios diagnósticos mayores (aparición súbita de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos; infiltración dérmica de neutrófilos sin vasculitis leucocitoclástica) y cuatro de los cinco



Figura 2. Clínica: Aspecto de vesículas en la superficie de las placas.

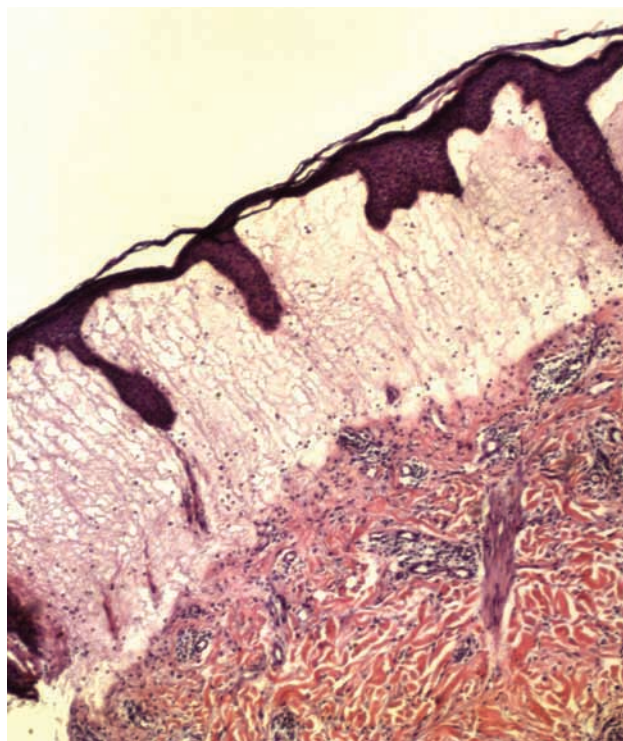


Figura 4. Histopatología. Marcado edema dérmico, con formación de una ampolla subepidérmica donde delicadas bandas de colágeno pseudotabican el espacio.

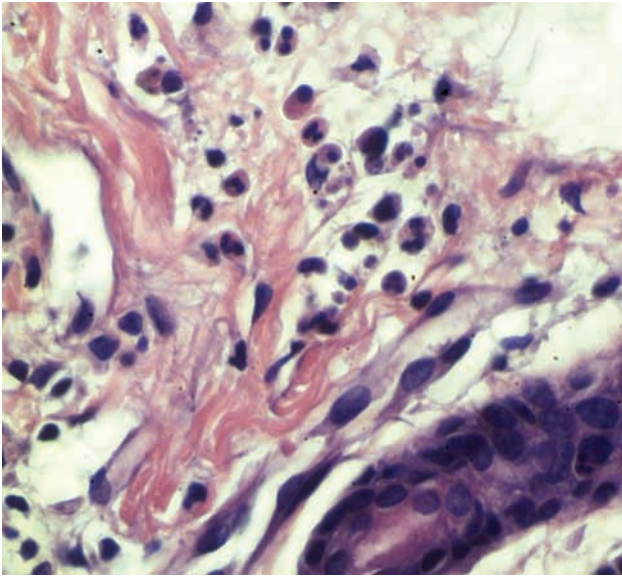


Figura 5. Histopatología. Infiltrado de neutrófilos maduros en la porción superior de la dermis, con leucocitoclasia, no es muy denso. Macrófagos conteniendo neutrófilos fagocitados son prominentes en dermis superior. No hay cambios fibrinoides en paredes vasculares.

criterios diagnósticos menores (fiebre; leucocitosis; respuesta a los corticoides sistémicos; aumento de la velocidad de eritrosedimentación).

Diagnóstico final

Dermatitis neutrofilica febril aguda o síndrome de Sweet clásico o idiopático.

Tratamiento

Prednisona, vía oral, 1 mg/kg/d, con mejoría notable de las lesiones y la sintomatología a los tres días de iniciado el tratamiento. Completó solo cinco días de tratamiento, debido a que el facultativo suspende el tratamiento en forma brusca, por cuadro de gastroenteritis aguda, con rebrote de lesiones en piel a las 24 horas de la suspensión de corticoides. Se sugiere reiniciar el tratamiento con corticoides, pero la paciente no retorna a su control.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet (SS) fue descrito originalmente por Sweet, en 1964, con el nombre de dermatitis neutrofilica aguda febril. Es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, con una incidencia de 3 casos cada 100 habitantes/año, en la población general.¹

La etiología del SS es desconocida. Ninguna de las hipótesis sobre su origen (vasculitis por inmunocomplejos,

reacción inmune de células T frente a ciertos antígenos, o alteraciones en la función de los neutrófilos) ha podido confirmarse definitivamente en estudios experimentales. Se asume que representa una reacción de hipersensibilidad desencadenada por algún proceso previo como por ejemplo una infección de vías respiratorias altas.

Las lesiones cutáneas primarias son pápulas o nódulos eritematosos muy sensibles, no pruriginosos, de 2 a 10 cm de diámetro, que normalmente aparecen como lesiones múltiples que se distribuyen de forma asimétrica en cara, cuello, brazos y tronco superior, pudiendo coalescer y formar placas irregulares, de bordes netos, con vesículas, pústulas en la superficie, asociada a fiebre y leucocitosis con neutrofilia. Otros síntomas asociados son: malestar general, artralgia, mialgia, conjuntivitis y, ocasionalmente, compromiso renal.^{1,3}

Según las patologías asociadas, se clasifica en tres condiciones clínicas: clásico o idiopático; asociado a malignidad; inducido por fármacos.^{1,4} Otros autores lo clasifican en cinco grupos, agregan a los tres grupos citados, la forma parainflamatoria y el asociado a embarazo.^{2,3,5}

El SS se acompaña muy frecuentemente de alteraciones analíticas. La leucocitosis neutrofilica es la alteración más típica, pero no constante, y solo en 50% de los pacientes supera las 10 000 células/mL. La práctica totalidad de los pacientes tiene elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) y un tercio de los pacientes presenta anomalías en orina de escasa cuantía (hematuria, leucocituria y proteinuria), sin cambios en la función renal. Se debe destacar que la presencia de anemia o trombocitosis y/o leucocitosis importantes se asocia a los casos paraneoplásicos.⁵

La forma clásica (71% del total de casos), es más frecuente en mujeres (3:1) y la edad media de presentación está entre los 30 y 50 años. Se puede asociar a infecciones respiratorias altas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias intestinales y embarazo. Su forma de presentación es característica y se asocia a una rápida remisión después del tratamiento con corticoides sistémicos, presentando cerca de 30% de los pacientes una o múltiples recidivas.⁽¹⁾

Puede presentarse afectación articular (33-62%), pulmonar, ocular, renal, hepática o del sistema nervioso central.⁽⁴⁾

Entre 15 y 20% de los casos se asocia a malignidad, donde la dermatitis puede aparecer antes, durante o después del diagnóstico del cáncer. La incidencia por sexo suele ser similar. El 85% corresponde a neoplasias hematológicas,

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de Sweet¹

Mayores

1. Aparición súbita de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos.
2. Infiltración dérmica de neutrófilos sin vasculitis leucocitoclástica.

Menores

1. Pródromos de fiebre o de proceso infeccioso
2. Leucocitosis
3. Asociación de artralgias, conjuntivitis, fiebre o neoplasia subyacente
4. Respuesta a los corticoides sistémicos
5. Aumento de la velocidad de eritrosedimentación

Diagnóstico: dos criterios mayores más dos de los cinco criterios menores.

siendo las principales en orden de frecuencia: la leucemia mieloide aguda (42%), los linfomas (11%), los síndromes mielodisplásicos (9%) y la leucemia mielocítica crónica (7% de los casos). El 15% restante, lo constituyen los tumores sólidos. De todas las neoplasias sólidas asociadas al SS, los carcinomas genitourinarios y mamarios en las mujeres y los carcinomas gastrointestinales en los hombres son los más frecuentes.^{1,6}

En la actualidad existe una serie de criterios diagnósticos para el SS, siendo necesaria la presencia de dos criterios mayores y, por lo menos, dos menores, para hacer el diagnóstico definitivo (Tabla 1).¹

Los criterios para el diagnóstico de SS inducido por fármacos incluyen aparición brusca de placas o nódulos eritematosos dolorosos, evidencia histopatológica de denso infiltrado de neutrófilos sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica, fiebre (< 38 °C), y relación temporal entre la ingestión del fármaco y la presentación clínica, así como la resolución luego de suspender el fármaco. El SS inducido por fármacos ha sido reportado con factor estimulador de colonias de granulocitos, ácido transretinoico, hidralazina, azatioprina y sulfametoxazol-trimetoprima.^{7,8}

El diagnóstico diferencial se debe realizar con el eritema nudoso diseminado, celulitis y erisipelas, eritema *elevatum diutinum*, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica o pioderma gangrenoso.^{4,9}

La histopatología se caracteriza por presentar un denso infiltrado de neutrófilos maduros en la mitad superior de la dermis. Los neutrófilos se pueden extender a través de la dermis e inclusive alcanzar el subcutáneo. Infiltrados en

el subcutáneo son más comunes en pacientes con alguna malignidad subyacente. La epidermis está usualmente conservada, aunque puede tener una tinción pálida. Los neutrófilos pueden estar tan densamente concentrados en el centro de la lesión que simulan un absceso incipiente. La variante pobre en neutrófilos es rara. La leucocitoclasia con la formación de polvo nuclear está usualmente presente pero generalmente no hay vasculitis o extravasación fibrinoide. Sin embargo, los vasos frecuentemente muestran edema endotelial. Los linfocitos están presentes en lesiones antiguas pero son usualmente perivasculares y en poca cantidad. En lesiones antiguas, macrófagos conteniendo neutrófilos fagocitados son algunas veces prominentes en la dermis superior,¹⁰ como se observaba en este caso.

Los glucocorticoides sistémicos son el tratamiento de elección.^{1,4,7} Para aquellos casos recurrentes o refractarios al uso de corticoides, se ha planteado el uso de antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), colchicina, yoduro potásico, dapsona, doxiciclina, etretinato, ciclosporina, entre otros, y más recientemente, el uso de etanercept, un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que inhibiría la activación característica de los neutrófilos en el SS. A su vez, estudios recientes han revelado que el uso de inmunoglobulinas endovenosas, en asociación con corticoides y otros agentes antiinflamatorios, podrían ser efectivas en aminorar el curso clínico de la enfermedad.^{1,4}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molgón M, De la Sota P, Giesen A, González S. Síndrome de Sweet asociado a leucemia mieloide aguda y factor estimulante de colonias de granulocitos. Caso clínico. Rev Med Chile. 2011;139:1592-1596.
2. Franco M, Giusti C, Malieni D, Ferrario D, Galimberti G., Parra IH., et al. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. An Bras Dermatol. 2006;81(5):473-82.
3. Diamantino F, Raimundo P, Fidalgo A. Sweet's syndrome and relapsing pyochondritis signal myelodysplastic syndrome. An Bras Dermatol. 2011;86(4 Supl 1):S173-7.
4. Reina D, Cerdà D, Roiga D, Figuls R, Villegas M, Corominasa H. Síndrome de Sweet asociado a síndrome mielodisplásico: a propósito de un caso. Revisión de la literatura. Reumatol Clin. 2013;9(4):246-7.
5. Ginarte M, Toribio J. Síndrome de Sweet. Med Clin (Barc). 2009;133(1):31-35.
6. Pozo J, Martínez V, Fonseca E. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. Piel. 2004;19(3):135-47.
7. Kim M, Jang K, Choe Y. Azathioprine hypersensitivity presenting as Sweet syndrome in a child with ulcerative colitis. Indian Pediatrics. 2011;48:669-670.
8. Turow A, Yong T, Fok J, Li J. Azathioprine hypersensitivity presenting as cardiogenic shock and Sweet's syndrome in a patient with microscopic polyangiitis. Intern Med. 2012;51:1889-1892.
9. Park C, Kim Y, Seo H, Lee K, Jang B, Hwang J, Chung W. A case of Sweet's syndrome in a patient with liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B. Korean J Gastroenterol. 2012;59(6):441-444.
10. The vasculopathic reaction pattern. Weedon's skin pathology. Chapter 8. pg 221.

Autor correspondiente: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz.
Paraguari 1033 casi teniente Fariña. C.P.: 1325. Asunción, Paraguay.
Teléfono / fax: 595-21-208-727.
beatrizdimartino@gmail.com.

Schwannoma ungueal. Tratamiento quirúrgico

Nail schwannoma. Surgical treatment

Dr. Octavio Small-Arana

RESUMEN

El schwannoma o neurilemoma, es una tumoración benigna de las vainas de los nervios periféricos ocasionados por la proliferación de las células de Schwann. Se presenta el caso de un paciente de 61 años, con una masa tumoral que afecta el lecho ungueal del índice derecho, de ocho meses de evolución. Se reporta este caso por ser rara su presentación en este lugar y para mostrar el procedimiento quirúrgico empleado, con un buen resultado.

PALABRAS CLAVE. Schwannoma, neurilemoma, schwannoma ungueal, cirugía ungueal.

ABSTRACT

The schwannoma or neurilemoma, is a benign tumor of the peripheral nerve sheath caused by the proliferation of Schwann cells. We report the case of a patient of 61 years with a tumor that affects the nail bed of the right index of 8 months. We report this case to be rare presentation in this place and to show the surgical procedure used, with a good result.

KEY WORDS. Schwannoma, neurilemoma, nail schwannoma, nail surgery.

INTRODUCCIÓN

El schwannoma o neurilemoma, es una tumoración benigna de las vainas de los nervios periféricos ocasionados por la proliferación de las células de Schwann, de causa desconocida. Su localización es muy variada, siendo las más frecuentes en cabeza y cuello, cavidad oral, piel,

tejido subcutáneo, peritoneo, pene, extremidades y sistema osteoarticular. Afecta predominantemente a personas entre los 20 a 40 años. En cuanto al sexo, no existe predominio.

Por lo general su crecimiento es lento, pudiendo pasar varios meses hasta ser advertido. La tumoración al crecer desplaza al nervio y no se mezcla con él, tiene pocas manifestaciones clínicas, las que dependerán de su localización.¹⁻³ Se presenta el caso de un paciente de 61 años, con una masa tumoral que afecta el lecho ungueal del índice derecho al que la deforma y altera la estructura de la uña.

Se reporta este caso, porque su localización ungueal es rara y para mostrar el procedimiento quirúrgico empleado, con un buen resultado.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años, natural de Lima, de raza mestiza, buen estado general. Sin antecedentes de importancia. Se desempeña desde hace 35 años como mecánico automotriz. Refiere que hace ocho meses, nota que la uña del dedo índice derecho presenta un discreto aumento de volumen en comparación con las uñas de los demás dedos y dos meses después, la uña se vuelve un poco áspera, al mismo tiempo la tumefacción se hace más evidente y puede advertir que

- Profesor Asociado de la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.
- Miembro Permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Dermatólogo de las Clínicas Maison de Santé. Lima. Perú. y Dermatólogo de la Clínica Universitaria de San Marcos. Lima-Perú.



Figura 1. Lámina ungueal distrófica.

la uña se deforma, se hace abombada, pierde brillo. Desde el cuarto mes nota una sensación de un pequeño ardor y a veces un poco de dolor al roce o la presión del dedo durante sus actividades de mecánico. En vista de que el dedo presenta ya una tumoración evidente y molestias dolorosas a la presión, decide consultar al dermatólogo buscando una solución quirúrgica.

Examen preferencial: Paciente febril. En la Figura 1 se puede apreciar una tumoración que levanta toda la uña, hay pérdida de la lámina ungueal en la parte media, por donde se aprecia la salida del tejido tumoral. La superficie de la uña ha perdido el brillo normal, tiene aspecto escamoso; en algunas zonas se desprenden con facilidad en laminillas pequeñas, debido a la distrofia secundaria. En la Figura 2, en una toma lateral se aprecia un gran aumento de volumen de la zona ungueal, se ve que la tumoración que crece hacia afuera gracias a la desaparición de la uña en ese sector. El



Figura 2. Uña abudada por la tumoración subungueal.



Figura 3. Tumoración radiolúcida por encima de la última falange.

surco lateral interno, está deprimido o algo hundido. Los exámenes de rutina de sangre y de factores de coagulación estaban dentro de los rangos normales.

Se tomó dos placas radiográficas del dedo, frente y perfil. En la toma frontal se aprecia que no hay alteraciones óseas, solo ligero aumento de la densidad por la presencia del tumor (Figura 3). En la toma lateral, no hay alteraciones óseas, solamente un aumento de volumen que levanta la zona ungueal (Figura 4).

Se efectuó una biopsia en *losange* de la zona tumoral, se envió a patología para descartar un papiloma subungueal, un dermatofibroma u otro tipo de tumoración fibromatosa. El informe de patología fue de schwannoma benigno ungueal tipo Antoni A (Figura 5). El cuadro histológico en la toma panorámica muestra el tejido ungueal y por debajo masa densa de células fusiformes, capilares y vasos dilatados. En las Figuras 5B y 5C, se aprecian el predominio de células



Figura 4. Ausencia de alteraciones óseas.

fusiformes que corresponden a las células de schwann dispuestas en haces ondeados y cuyos núcleos se disponen en empalizadas. El estudio de histoquímica para S-100 fue positivo. Figura 6.

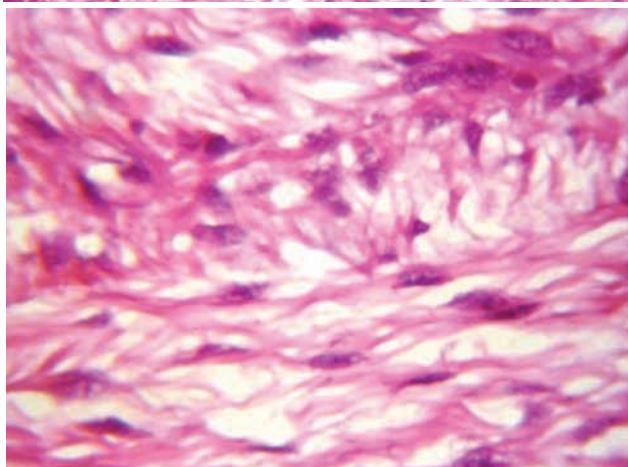
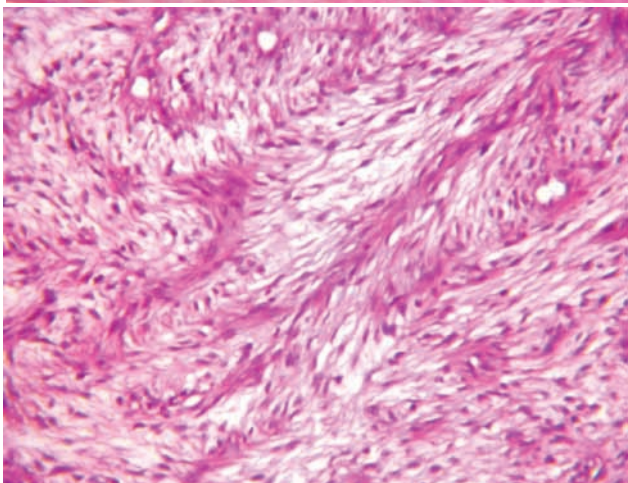
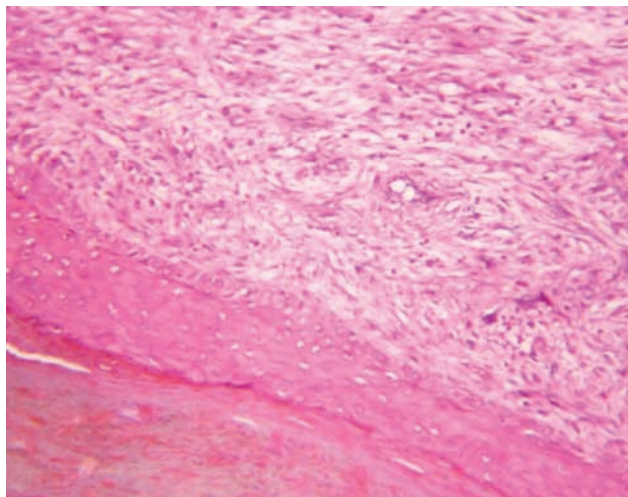


Figura 5. A) Patrón tumoral fusiforme. B) Células fusiformes alternado con zonas más laxas. C). Células fusiformes con núcleo alargado.

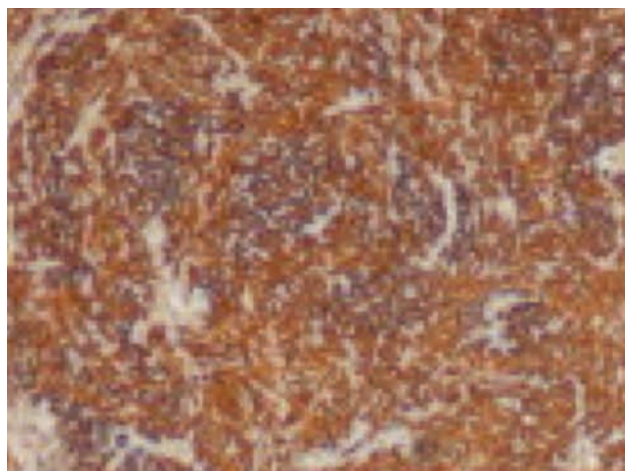


Figura 6. Tinción inmunohistoquímica positiva para S-100.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EMPLEADO

Se siguieron los siguientes pasos:

1. Limpieza meticulosa del dedo con agua y jabón, luego aplicación de una solución antiséptica yodada.
2. Preparación de la zona operatoria con un campo fenestrado y material quirúrgico apropiado.
3. Anestesia troncular, en ambas caras laterales del dedo, con lidocaína al 2% sin epinefrina.
4. Ligadura hemostática en la base del dedo, que se retira después de poner el apósito sobre la herida.
5. Se inicia la extirpación, separando la masa tumoral conjuntamente con la uña. Se siente un tejido duro, algo leñoso al separar de la matriz (Figuras 7A y 7B). Se puede apreciar que la tumoración tiene un aspecto discretamente mamelonado, fibroso y firmemente adherido a toda la matriz ungueal por abajo y a la uña por arriba.
6. Se retira la uña y luego con mucho cuidado se corta con bisturí el tejido tumoral, teniendo cuidado de no dañar más la matriz ungueal ya lesionada.
7. Se efectuó curetaje y electrocauterización leve de los capilares sangrantes y del resto de tejido anormal. Figura 7C.
8. Una vez terminada la operación, se efectuó la limpieza con agua oxigenada para eliminar restos de sangre y material del curetaje
9. Aplicación de ungüento antibiótico y apósito con vendaje compresivo.



Figura 7. A) Separación del tumor y la uña. B) Tumor adherido al lecho y a la lámina ungueal. C) Herida limpia después de la intervención quirúrgica.

RECOMENDACIONES POSTOPERATORIAS

1. Reposo y evitar realizar tareas manuales por 5 días.
2. Antibiótico oral: ciprofloxacino, 500 mg, cada 12 horas, durante 5 días, y como analgésico y antiinflamatorio, meloxicam, 15 mg/d, por 4 días.
3. Se efectuó el primer control postoperatorio a las 48 horas, para cambiar el apósito, no habiendo sangrado, el lecho ungueal evoluciona bien. Los días siguientes el paciente siguió efectuando las curaciones y el cambio de apósitos.
4. Los controles posteriores se efectuaron a los siete y treinta días; luego cada tres meses hasta el año. Al año de la operación, el paciente no presentó ninguna recidiva, y el aspecto de la uña es bastante aceptable, teniendo en consideración que el tumor afectó la matriz ungueal, se aprecia una cicatriz plana (Figura 8), y no presenta sintomatología aguda.



Figura 8. Resultado final de la cirugía lecho ungueal afectado.

DISCUSIÓN

Verocay, en 1910, describió por primera vez un tumor que se había desarrollado en las vainas nerviosas. Masson, en 1932, identifica que este tumor deriva de las células de Schwann, y comenzó a denominarse desde entonces schwannoma.

El schwannoma es una tumoración benigna encapsulada que se origina en las células de la materia blanca de Schwann, que son derivadas de la cresta neural, o del neurilema que rodea los nervios periféricos. Su etiología es desconocida.¹⁻³ De todos los tumores que se originan en los nervios periféricos, los schwannomas corresponden a 55%. La masa tumoral está constituida por células de Schwann. Es de crecimiento lento, desplaza al nervio y no se mezcla con él, pudiendo advertirse después de varios meses por la presencia del tumor.^{1,3,4} El tumor se localiza con frecuencia en la cabeza, cuello, cavidad oral, maxilares,^{5,6} en las extremidades: brazos o piernas, tejido osteoarticular, peritoneo y retroperitoneo, genitales, pene, piel, tejido subcutáneo. Por lo general, los schwannomas son únicos,^{7,8} pero se han reportado casos en los que los tumores pueden ser múltiples, como el descrito en el nervio cubital.⁹ En cuanto a las manifestaciones clínicas por lo general son asintomáticos cuando se desarrolla en tejidos donde su crecimiento no compromete otras estructuras que den sintomatología. Pero puede haber dolor cuando al crecer

presiona otros tejidos. Si está localizado en la mandíbula, su crecimiento puede ocasionar desplazamiento de los dientes y reabsorción radicular de los dientes cercanos,^{5,6} cuando se desarrolla en peritoneo o retroperitoneo, su tamaño puede alcanzar hasta 11 cm, al desarrollar comprime tejidos y produce dolor.¹⁰ Las lesiones que se desarrollan en los genitales, mayormente asientan en el pene.¹¹

Puede afectar personas de cualquier edad, pero la mayor frecuencia se presenta entre los 20 y 40 años de edad. No existe predominio de raza ni de sexo.¹⁻³ En las imágenes radiológicas siempre se observa como una tumoración radiolúcida, unilocular redondeada u oval^{1,3,12} (Figuras 3 y 4). Para profundizar los estudios, según los casos, también se pueden solicitar resonancia magnética y tomografía computarizada.¹²

Histológicamente, el schwannoma es una lesión encapsulada por una vaina de perineuro. Se distinguen clásicamente dos zonas: una zona celular a predominio de células fusiformes o zona A de Antoni, conformada por células fusiformes con núcleos alargados, pálidas dispuestos en haces compactos en empalizada, a veces rodeada de una zona eosinofílica conocido como cuerpos de Verocay y otra zona con menos elementos celulares y más mixoide con presencia de colágeno o zona B de Antoni.^{1,3,4}

El schwannoma es inmunorreactivo a Ps-100, Leu 7 y a calcineurina.^{1,4} Este tumor rara vez se maligniza, se ha apreciado su incidencia en 1/1000.

Existen otras variantes histológicas, como la variante Celular, donde se hay abundantes células y pobres en áreas de Antoni B y escasas empalizadas o cuerpos de Verocay. La variante melanocítica, es muy poco habitual, es un schwannoma con áreas de melanocitos dendríticos y contiene cuerpos de psamoma (pequeños granos calcificados). Otra variante rara es el schwannoma plexiforme, conformado

por células fusiformes de escaso citoplasma.⁴

Los diagnósticos diferenciales se deben efectuar principalmente con los quistes anexiales, neurofibromas, fibromas, neurinomas, ameloblastomas y lesiones vasculares.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica total del tumor y, por lo general, no hay recidivas, por tanto, es de pronóstico bueno.

Se presenta este caso, para incrementar la casuística en su localización ungueal, el manejo quirúrgico efectuado con un resultado bastante bueno, teniendo en consideración que el tumor afectó directamente la matriz de la uña.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolford K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en medicina general. 4.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p 1334-1352.
2. Enzinger FM. Tumors of peripheral nerves. En: Enzinger FM, Weiss SW. eds. Soft tissue tumors. Saint Louis: CV Mosby Company; 1988. p. 719-860.
3. Campanacci M. Tumors of the peripheral nerves. En: Campanacci M. ed. Bone and soft tissue tumors. Wien: Springer-Verlag; 1986. p. 1013-32.
4. Rosai J. Soft tissues. In: Ackerman's surgical pathology 7.^a ed. Mosby; 1989. p. 1565-1573.
5. Park Y, Kim YW, Yang MH, Kim EJ, Ryu DM: Neurilemmoma of the mandible. Skeletal Radiol. 1999;28(9):536-9.
6. Belli E, Becelli R, Matteini C, Iannetti G. Schwannoma of th mandible. J Cranio Fac Surg. 1997; 8(5):413-63.
7. Classe DA, et al. Neurilemoma of the ulnar nerve. Can J Surg. 1996;39:356-7.
8. Kecici Y, et al. Benign giant schwannoma located in upper arm. Ann Plast Surg. 1997;39:100-2.
9. Patel MR, et al. Multiple schwannoma soft the cubital nerve: A case report. J Hand Surg. 1996;21:875-6.
10. De Diego E, Roca A, Martín B, et al. Schwannoma benigno retroperitoneal: aportación de un nuevo caso. Actas Urol Esp. 2000;24(8):685-688.
11. Mayersak JS, Viviano CJ, Babiarz JW. Schwannoma of the penis. J Urol. 1995;153(6):1931-2.
12. Muñoz S. Tumores neurogénicos de nervios periféricos: estudio por imágenes. Rev Chil Radiol. 2003;9:124-36
13. Chakraborty DK, Roy SK, Saha K, Majumdar S, Bhattacharjee PK. Unusual presentation of schwannoma. J Indian Med Assoc. 2000;98(7):394-5.

Recibido: 24-05-13

Aceptado: 30-05-13

Enfermedad de Hailey-Hailey y tacrolimus: Reporte de caso

Hailey-Hailey disease and tacrolimus: case report

Magally Núñez¹, Juan José Iglesias²

RESUMEN

La enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollar poco frecuente y recurrente. Existen múltiples terapéuticas para esta patología, siendo agentes de primera línea los antibióticos, corticoides y antifúngicos tópicos y orales. Se describe el caso de una mujer de 37 años de edad, que presenta placas erosivas y verrugosas en zonas intertriginosas de 15 años de evolución; con buena respuesta terapéutica a tacrolimus 0,1%.

PALABRAS CLAVE. Pénfigo crónico benigno familiar, acantolisis suprabasal, tacrolimus.

ABSTRACT

The Hailey-Hailey disease is a rare disease and recurrent blistering. There are many therapies for this condition, with first-line agents antibiotics, corticosteroids and topical and oral antifungal. We describe the case of a 37 year old having erosive and warty plaques in intertriginous areas 15 years of evolution, with good therapeutic response to tacrolimus 0,1%.

KEY WORDS. Familial benign chronic pemphigus, suprabasal acantholysis, tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) o pénfigo crónico benigno familiar es una genodermatosis autosómica dominante, rara, suele manifestarse en la edad adulta,¹ que afecta a ambos sexos por igual.²

Compromete de forma preferencial a los pliegues, tales como cuello, axilas, región inguinal y perianal; otras

localizaciones menos frecuentes son: tronco, piel cabelluda, uñas, e incluso se han descrito casos de eritrodermia por EHH.¹⁻³ Aunque excepcional, puede existir afectación de mucosas (vaginal, oral, surco balanoprepucial, labios mayores, conjuntiva y esófago).^{1,2} Morfológicamente se evidencian placas eritematosas de borde circinado que contiene vesículas, pústulas y escamocostras; en el centro de la lesión se forman también vesículas de pequeño tamaño que se rompen fácilmente dejando una superficie erosiva y exudativa con signo de Nikolsky positivo.^{1,2} Los pacientes refieren prurito, quemazón o dolor y se quejan de que las zonas afectadas desprenden mal olor. El diagnóstico definitivo solo se obtiene por biopsia.¹

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, natural de Santo Domingo (provincia Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador), ama de casa, sin antecedentes patológicos personales de importancia; refiere que la madre y sus dos hermanas tienen patología dermatológica similar. Consulta por lesiones de 15 años de evolución, localizadas en pliegues, acompañadas de dolor, prurito moderado y olor fétido.

1. Médica Dermatóloga Devengante de Beca del Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z.
2. Médico Patólogo del Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z.
Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano
hospitalgustavodominguez@yahoo.es



Figura 1. Placa eritematosa y erosionada en cuello.

Examen físico

Paciente en buen estado general, con obesidad mórbida. Presenta dermatosis localizada en cuello y axilas, caracterizada por la presencia de placas eritematosas,

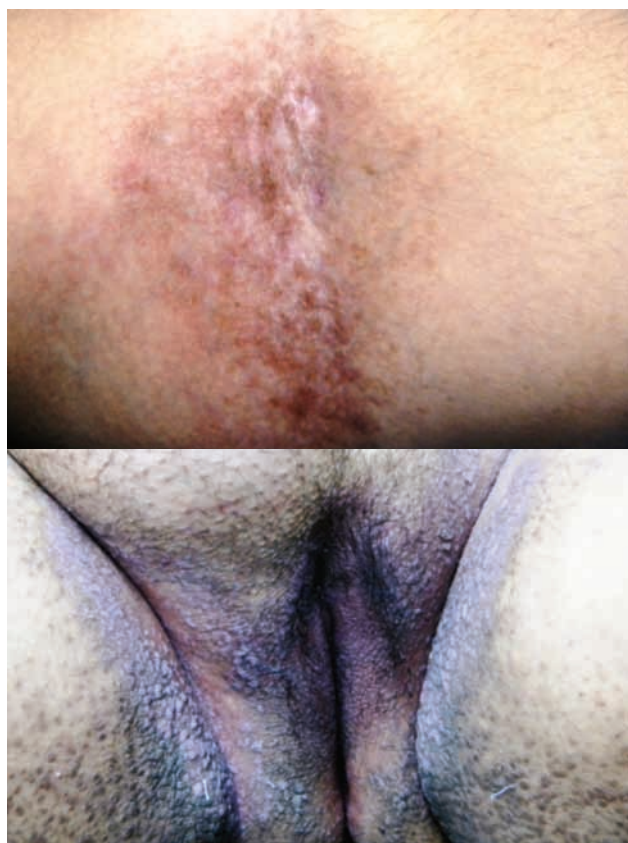


Figura 2. Placa erosiva y verrugosa en fosa antecubital y región inguino genital.

erosivas, que se extienden periféricamente con un borde circinado; además en pliegue submamario, fosas antecubitales y región inguinogenital, se observan pápulas verrugosas e hipercrómicas que confluyen en placas (Figuras 1 y 2). Signo de Nikolsky positivo. Las uñas, mucosas ocular, bucal y genital no presentaron ninguna alteración.

Se realizaron exámenes hematológicos y bioquímicos, exceptuando la dislipidemia; el resto de resultados fueron normales. Fue referida al servicio de Medicina Interna y Nutrición para tratamiento de comorbilidades.

El estudio histopatológico de piel de cuello informó epidermis con ampolla intraepidérmica suprabasal, el techo está conformado por varias hileras de queratinocitos unidos parcialmente, que determinan imagen típica de ‘pared de ladrillos delapidada’, las papilas dérmicas están revestidas por una o dos hileras de células. En el interior de la ampolla se observa células acantolíticas. La dermis se presenta edematosa, congestiva y muestra un moderado infiltrado inflamatorio (Figura 3).

En base a los hallazgos clínicos e histopatológico, se integró el diagnóstico de EHH y se prescribió fluconazol, cefalexina oral y corticoide más ácido fusídico tópico por 7 días. Una semana más tarde se continúa tratamiento con tacrolimus al 0,1% ungüento dos veces al día, con mejoría progresiva de las lesiones durante 4 meses (Figura 4). Posteriormente

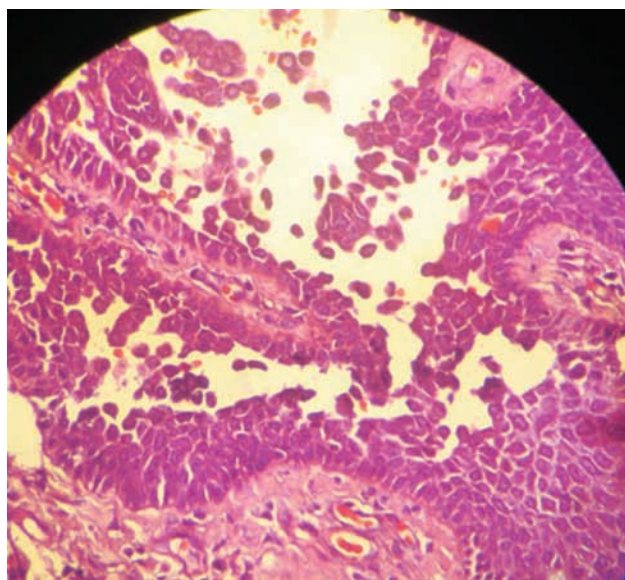


Figura 3. Hendiduras y ampolla intraepidérmica secundaria a acantólisis suprabasal. Nótese desaparición de los puentes intercelulares.



Figura 4. Luego de tratamiento con tacrolimus.

la paciente no acude a controles subsecuentes por cambio de domicilio.

DISCUSIÓN

El defecto genético responsable de la EHH se localiza en el cromosoma 3q21-q24, y se debe a mutaciones del gen ATP2C1 que codifica la proteína SPCA1, la cual constituye una bomba de calcio y magnesio del aparato de Golgi de la célula.² El calcio a su vez participa en la formación de las cadherinas (moléculas de adhesión intraepidérmica),⁴⁻⁶ esta mutación genera un defecto generalizado en la adhesión de los queratinocitos (explica la acantólisis), la que permanece normalmente subclínica y solo se pone de manifiesto tras determinados estímulos físicos externos como fricción, luz ultravioleta, quemadura o congelación.¹

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial se lo debe realizar con candidiasis, psoriasis inversa, tiña, infección por virus herpes simple, intertrigo o dermatitis de

contacto.⁷ Histológicamente, la EHH debe diferenciarse del pénfigo vulgar, enfermedad de Darier y de la enfermedad de Grover, ya que en estos tres procesos también existe acantólisis suprabasal con proliferación ascendente de vellosidades en las ampollas.⁸

No existe una terapéutica específica ni profilaxis efectiva para este trastorno;⁷ sin embargo al estar exacerbada por estímulos como el calor, sudor, fricción e infecciones secundarias, una de las medidas terapéuticas consiste en controlar y minimizar estos factores.¹

La mayoría de pacientes responden al tratamiento tópico con corticosteroides, antibióticos y antifúngicos, pues combate la frecuente sobreinfección asociada y así reduce el mal olor que desprenden las lesiones.⁴

Para casos recalcitrantes a pesar del tratamiento tópico, los tratamientos utilizados son múltiples, incluyendo dapsona, vitamina E, etretinato, talidomida, metotrexato, ciclosporina, corticoides sistémicos, PUVA, y tacalcitol, pero los resultados han sido irregulares y difíciles de valorar debido a la posibilidad de remisiones espontáneas.^{1,9}

Durante los últimos años, tacrolimus y pimecrolimus han sido estudiados, mostrando un efecto clínico favorable a corto y largo plazo en pacientes con dermatitis atópica y, consecuentemente, estas moléculas han ganado reconocimiento como buenos inmunomoduladores tópicos.⁹ El tacrolimus que actúa como inhibidor de la calcineurina citoplasmática y supresor de la función de linfocitos T, que a su vez, participan y mantienen el proceso inflamatorio; ha sido considerado como una nueva opción terapéutica para la EHH.⁹ El tacrolimus 0,1% ungüento puede ser usado solo o combinado con antibióticos, o corticoides tópicos, en la mayoría de ellos con resultados satisfactorios⁽¹⁰⁾. En la literatura revisada se reportan varios casos tratados con inmunomoduladores tópicos; en este sentido, Galarza y col. publican el caso clínico de una mujer de 77 años de edad, con lesiones en pliegues desde hace 17 años; confirman el diagnóstico de EHH e inician terapia con tacrolimus 0,1% ungüento dos aplicaciones al día, notando mejoría progresiva en las ocho semanas siguientes al tratamiento.¹⁰ Tchernev y col. describen a un paciente de 51 años de edad, con lesiones cutáneas localizadas en la región axilar e inguinal desde los 18 años de edad; le administran terapia antibiótica específica y cuatro días después inician pimecrolimus tópico dos veces al día, dando lugar a una mejora significativa y rápida del cuadro clínico.⁹ Rocha y col. detallan el cuadro clínico de una mujer de 60 años de edad con EHH, quien fue tratada con tacrolimus 0,1%, aplicado dos veces al día, con remisión total de su dermatosis a las 4 semanas y permaneció asintomática tras 10 meses de

seguimiento.¹¹ Reuter y col. ponen a prueba a tacrolimus tópico en un paciente con EHH de varios años de evolución, y después de solo cinco días de tratamiento la mejoría fue evidente, luego de cuatro semanas de tratamiento el dolor y las erosiones mejoraron significativamente.¹² Persić-Vojinović y col. describen el caso de un hombre de 50 años de edad, con una historia de 16 años de EHH tratado con una combinación de tacrolimus tópico y eritromicina oral con remisión del cuadro clínico tras dos semanas de tratamiento; los autores indican que parecería ser que el tacrolimus y la eritromicina juegan un papel considerable en la cicatrización de las lesiones de la enfermedad.¹³ Finalmente, Umar y col. afirman que la aplicación tópica de tacrolimus al 0,1% dos veces al día en las áreas afectadas es una manera eficaz de controlar los síntomas de la EHH, y que en los pacientes con brotes frecuentes a pesar del tratamiento supresor con tacrolimus, recomiendan alternar tacrolimus con propionato de clobetasol al 0,05%, cada 6 semanas.¹⁴

La eficacia de tacrolimus sugiere entonces que la inmunidad celular juega un rol importante en la patogénesis de la EHH, y que, los mecanismos de acción en esta enfermedad, presumiblemente comprendan la supresión de la transcripción de citocinas y activación de linfocitos.⁽¹⁰⁾

En casos extremos, que no responden a ningún tratamiento se puede recurrir a la extirpación de las zonas afectadas y la aplicación de injertos de piel total, dermoabrasión, vaporización con láser de dióxido de carbono, láser de colorante pulsado, láser de alejandrita de pulso largo con éxito variable.^{1,2,7,15} Se ha descrito también el uso de terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, aunque su mecanismo no está claro y parece no ser de valor terapéutico;^{2,16} además se recomienda toxina botulínica A intralesional utilizada en dermatología para el tratamiento de determinadas afecciones, en las que la hiperhidrosis forma parte de la patogenia como sucede con la EHH.^{4,17}

CONCLUSIÓN

El interés de presentar este caso clínico tiene dos objetivos: describirlo ante el escaso número de reportes de esta dermatosis en nuestro país; y segundo, aportar a la literatura dermatológica el éxito terapéutico obtenido con tacrolimus tópico en esta patología crónica; evitando así los efectos

indeseables derivados del uso crónico de corticoides tópicos y por consiguiente permitir al paciente con esta condición vivir cómodamente.

Sin olvidar que la eficacia de tacrolimus tópico en la EHH podría proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de esta enfermedad y probablemente abra paso a la creación de nuevos medicamentos que mejorarán el efecto terapéutico en esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vélez A, Medina I, Moreno J. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel*. 2001;16:272-7.
2. Helm T. Familial Benign Pemphigus (Hailey-Hailey Disease). [en línea]. Medscape: UpToDate; 2012 [accesado 17 de abril de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1063224-overview#showall>
3. Marsch WC, Stüttgen G. Generalized Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol*. 1978;99:553-60.
4. Sánchez M, Pérez J, Lázaro A, Pilar M, Carapeto F. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan IberLat Am*. 2005;33(2):83-90.
5. Rodríguez M, Ramos A, Sánchez D. Pénfigo benigno familiar. *Rev Cent Derm Pascua*. 2009;18(1):25-30.
6. Rueda X, Amaya A. Enfermedad de Hailey Hailey. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16(1):38-9.
7. Ponce M, Mendoza R, Paredes G. Enfermedad de Hailey-Hailey: reporte de un caso. *Dermatol Perú*. 2010;20(4):236-9.
8. Weedon D. Skin pathology. Hong Kong: Churchill Livingstone 1999; 250-1.
9. Tchernev G, Cardoso JC. Familial benign chronic pemphigus. Report of one case. *Rev Med Chile*. 2011;139: 633-7.
10. Galarza V, Castro E, Muñoz S. Enfermedad de Hailey Hailey y tacrolimus 0.1%: una opción terapéutica. *Folia Dermatol Perú*. 2007;18(2):77-80.
11. Rocha Paris F, Fidalgo A, Baptista J, Caldas LL, Ferreira A. Topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease. *Int J Tissue React*. 2005;27(4):151-4.
12. Reuter J, Termeer C, Bruckner-Tuderman L. [Tacrolimus-a new therapeutic option for Hailey-Hailey-disease?]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005; 3(4):278-9.
13. Persi-Vojinovi S, Milavec-Pureti V, Dobri I, Rados J, Spoljar S. Disseminated Hailey-Hailey disease treated with topical tacrolimus and oral erythromycin: Case report and review of the literature. *Acta Dermato Venerol Croat*. 2006; 14(4):253-7.
14. Umar SA, Bhattacharjee P, Brodell RT. Treatment of Hailey-Hailey disease with tacrolimus ointment and clobetasol propionate foam. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(2):200-3.
15. Awadalla F, Rosenbach A. Effective treatment of hailey-hailey disease with a long-pulsed (5 ms) alexandrite laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(4):191-2.
16. Fernandez M, Ryan AM, et al. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(5):288-90.
17. López-Ferrer A, Alomar A. Toxina botulínica A en el tratamiento del pénfigo benigno familiar. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(6):532-5.

Dirección de correspondencia:
Av. Las Delicias y Yanuncay. Depto. N° 28

Teléfono: 005-93-92869176
magycarpoo40@hotmail.com.

Recibido: 21-05-13
Aceptado: 22-05-13

TEST DE AUTOEVALUACIÓN 31

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña

LA CLAVE DE LAS RESPUESTAS DEL TEST DE AUTOEVALUACIÓN 31 SE PUBLICARÁ EN DERMATOL PERÚ 2013;23(3).

- UNA ERUPCIÓN MACULOSA ROSEOLIFORME O ROSÉOLA PUEDE APARECER EN DIVERSOS PROCESOS INFECCIOSOS, PERO SI LA ROSÉOLA SE DESARROLLA EN UN PACIENTE APIRÉTICO Y CON BUEN ESTADO GENERAL DEBE HACERNOS PENSAR PRINCIPALMENTE EN:**
 - Pitiriasis rosada
 - Sífilis secundaria
 - Reacción medicamentosa
 - Psoriasis
 - Fiebre botonosa mediterránea.
- UN ERITEMA SIMÉTRICO EN AMBAS MEJILLAS DESENCADENADAS O GRAVADAS POR EL SOL ¿QUÉ DIAGNÓSTICO LE SUGIERE?**
 - Lupus eritematoso
 - Porfiria
 - Erupción medicamentosa fototóxica
 - Dermatomiositis
 - Todas las anteriores
- FRENTE A UNA PLACA DE APARICIÓN RECIENTE EN UN PACIENTE JOVEN, CARACTERIZADO POR ELEMENTOS CIRCINADOS, CON MEDALLONES DE BORDES ACTIVOS Y CENTRO MÁS PÁLIDO, ¿CUÁL DE ESTOS EXÁMENES SOLICITARÍA?**
 - Hemograma y velocidad de sedimentación globular
 - Anticuerpos antinucleares
 - Examen micológico de las lesiones
 - Serología para sífilis
 - Biopsia cutánea
- ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES PROCESOS ES SUSCEPTIBLE DE OCASIONAR ERITRODERMIA?**
 - Psoriasis
 - Linfoma
 - Neoplasia interna
 - Toxicodermias
 - Todas las anteriores
- ¿QUÉ SUSTRATO PATOLÓGICO TIENE UN ERITEMA RETICULADO?**
 - Probable alteración vascular
 - Probable alteración linfática
 - Probable alteración de los nervios sensitivos
 - No relacionado con una estructura anatómica
 - Es un fenómeno inespecífico común a diversos tipos de eritema
- ¿CUÁL DE ESTOS PROCESOS PUEDEN CURSAR CON UN ERITEMA RETICULADO CUTÁNEO?**
 - Crioglobulinemia
 - Lupus eritematoso
 - Dermatomiositis
 - Periarteritis nodosa
 - Todos los anteriores.
- LAS ERUPCIONES FOTOTÓXICAS:**
 - Desaparecen al suprimir la exposición al sol
 - Son semejantes a la quemadura solar
 - Se localizan en partes cubiertas al sol
 - No desaparecen al suprimir el medicamento
 - Son ciertas a y b
- LAS LESIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO:**
 - Afectan el dorso de las manos
 - Se localizan en las mejillas y suelen empeorar con el sol
 - Son pruriginosas
 - No afectan las palmas de la mano
 - No suelen empeorar con la exposición al sol
- ENTRE LOS DATOS ANALÍTICOS Y DE LABORATORIO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO FIGURAN CON FRECUENCIA:**
 - Leucopenia
 - Velocidad de sedimentación globular acelerada
 - Hipocomplementemia
 - Todas las anteriores
 - Solo a y b.
- LA LINFOPATÍA DERMOPÁTICA:**
 - Es una adenitis reactiva de un proceso cutáneo crónico pruriginoso
 - Revela en la biopsia células atípicas
 - Es una afección ganglionar por un linfoma cutáneo
 - Es una adenitis tributaria de un proceso infeccioso cutáneo
 - Es una manifestación de una tuberculosis miliar.
- LA MICOSIS FUNGOIDE ES:**
 - Una micosis subcutánea
 - Una forma de eczema eritrodérmico
 - Un linfoma de células T
 - Un linfoma de células B
 - Un pseudolinfoma
- LA FIEBRE EXANTEMÁTICA MEDITERRÁNEA SE CARACTERIZA POR:**
 - Lesión inicial negruzca
 - Ictericia
 - Erupción maculopapular generalizada
 - Cefalea y fiebre elevada
 - Son ciertas a, b y d.

- 13. ¿CUÁL DE ESTAS MANIFESTACIONES NO ES HABITUAL EN LA PITIRIASIS ROSADA DE GIBERT?**
- Lesiones en medallón y lesiones eritematosas más pequeñas
 - Prurito intenso
 - Evolución resolutive espontánea
 - Habitualmente respeta la cara
 - Conservación del estado general
- 14. LA ERITRODERMIA ICTIOSIFORME O ICTIOSIS LAMELLAR SE CARACTERIZA POR:**
- Aparece desde el nacimiento y puede persistir toda la vida
 - Aparece unos meses después del nacimiento
 - Respeta los pliegues
 - No persiste en la vida adulta
 - Ninguna de las anteriores
- 15. CUANDO LAS LESIONES DE ERITEMA PERNIO OCASIONAN UNA ATROFIA, PUEDEN SER CONFUNDIDAS CON:**
- Cicatriz traumática
 - Acrocianosis
 - Lupus eritematoso crónico
 - Esclerodermia
 - Cicatriz pospodermitis
- 16. EL SUSTRATO PATOLÓGICO DE LA PERIARTRITIS NUDOSA ES LA AFECCIÓN DE:**
- Arterias de todo calibre
 - Arterias de pequeño calibre
 - Arterias de grueso calibre
 - Arterias, venas y capilares
 - Arterias, venas y linfáticos
- 17. EL ERITEMA PERNIO SE LOCALIZA SOBRE TODO EN:**
- Manos y pies
 - Pantorrillas
 - Oreja
 - Nariz
 - Todas las anteriores.
- 18. ¿CUÁL DE ESTOS DATOS DE LABORATORIO SUELEN OBSERVARSE EN LA PERIARTRITIS NUDOSA?**
- Leucocitosis y VSG elevados
 - Anticuerpos antinucleares
 - Inmunocomplejos circulantes
 - Solo a y c
 - Suelen encontrarse a, b y c.
- 19. PACIENTE CON PLACA ERITEMATOSA E HISTORIA DE HIPOHIDROSIS DE LA PLACA, ¿QUÉ EXPLORACIÓN PRACTICARÍA INICIALMENTE SI PIENSA EN LEPROA?**
- Test de Manuila-Jadassohn para verificar la anhidrosis
 - Biopsia cutánea
 - Sensibilidad dolorosa con una aguja
 - Test de exploración fotobiológica
 - Sensibilidad térmica
- 20. EN LA LEPROA LEPROMATOSA:**
- Las lesiones contienen límites periféricos precisos
 - Las lesiones están mal limitadas
 - Las lesiones contienen abundancia de bacilos
 - Son ciertas a y c
 - Son ciertas b y c
- 21. EN LA LEPROA INDETERMINADA:**
- Las lesiones son maculosas
 - Las lesiones son siempre infiltrativas
 - A veces existen manifestaciones viscerales
 - A veces existe engrosamiento de los nervios cubitales
 - Las lesiones son placas infiltradas
- 22. EN LA LEPROA TUBERCULOIDE:**
- Los nervios periféricos no se hallan engrosados
 - La reacción de Mitsuda es positiva
 - Hay afectación visceral
 - La reacción de Mitsuda es negativa
 - En el moco nasal y en las lesiones cutáneas se encuentra abundantes bacilos de Hansen
- 23. ¿QUÉ SUSTANCIAS PUEDEN OCASIONAR EPISODIOS DE RUBOR VASOMOTOR?**
- Histamina
 - Serotonina
 - Alcohol
 - Todas las anteriores
 - Respuestas b y c
- 24. LOS CARCINOMAS DEL TUBO DIGESTIVO OCASIONAN CRISIS DE RUBOR:**
- Precozmente
 - Solo excepcionalmente
 - Cuando el paciente presenta metástasis hepática
 - Cuando el paciente presenta insuficiencia cardíaca
 - Cuando el paciente presenta desnutrición
- 25. LA REACCIÓN FOTOALÉRGICA:**
- Aparece en la primera exposición
 - Tiene una patogenia de base inmunológica
 - Aparece inmediatamente tras la acción del fotosensibilizante
 - No se acompaña de prurito
 - Tiene una presentación vesicoampollar.
- 26. LA REACCIÓN FOTOTÓXICA:**
- Aparece desde la primera exposición a la luz
 - Ocasiona sensación de quemazón
 - Respeta las partes cubiertas
 - Clínicamente las lesiones están bien delimitadas
 - Todas las anteriores.
- 27. ¿QUÉ ES EL ERITEMA GYRATUM REPENS?**
- Un sinónimo de eritema anular centrífugo
 - Un eritema de origen viral
 - Un eritema de origen tóxico
 - Un eritema de causa infecciosa
 - Una dermatosis que acompaña a un cáncer a distancia
- 28. LA ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER:**
- Las lesiones aparecen en la edad adulta
 - Afecta al sexo femenino
 - Es familiar y autosómico dominante
 - Suele ser grave
 - Se acompaña con alteración de las pruebas de coagulación
- 29. LAS HEMORRAGIAS DE LA TELANGIECTASIA FAMILIAR HEREDITARIA:**
- Comienzan desde la infancia y se agravan con la edad
 - Comienzan desde la pubertad
 - Comienzan en la etapa adulta
 - No se agravan con la edad
 - Son infrecuentes.

- 30. ¿CUÁL ES LA ALTERACIÓN BÁSICA DE LA PÚRPURA SENIL?**
- Ectasia capilar
 - Capilaritis
 - Vasculitis
 - Atrofia del tejido dérmico
 - Alteración de la coagulación
- 31. LA PÚRPURA DE BATEMAN SE ASOCIA A:**
- Mayor incidencia de cáncer visceral
 - Atrofia cutánea
 - Prurito
 - Queratosis seborreica
 - Queratosis actínica
- 32. EN LA ATAXIA-TELANGIECTASIA COEXISTEN:**
- Telangiectasias cutáneas y oculares
 - Ataxia cerebelosa
 - Bronquiectasias
 - Déficit de la inmunidad celular
 - Todas las anteriores
- 33. EN LA ATAXIA-TELANGIECTASIA DE LOUIS-BAR PUEDE OBSERVARSE:**
- Piel seca
 - Manchas café con leche
 - Telangiectasias en la retina
 - Déficit de IgA
 - Todas las anteriores.
- 34. LA MANIFESTACIÓN EXTRACUTÁNEA DE LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA COMPRENDE:**
- Disfagia por alteración del esófago
 - Polineuritis
 - Esclerosis pulmonar intersticial
 - Solo a y c
 - Son ciertas a, b y c
- 35. ¿QUÉ SIGNIFICA EL TÉRMINO ACANTOSIS?**
- Aumento del espesor de la capa córnea
 - Aumento del espesor de la epidermis
 - Una reacción inflamatoria de la epidermis
 - Una disminución de la epidermis
 - Es sinónimo histológico de pápula
- 36. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES LESIONES DESAPARECEN ESPONTÁNEAMENTE?**
- Xantelasma
 - Xantoma papulotuberoso
 - Xantomas eruptivos
 - Xantomas tendinosos
 - Ninguno de las anteriores
- 37. EL SIGNO DE DARIER EN LA MASTOCITOSIS CONSISTE EN:**
- Urticación de la lesión por fricción
 - Provocación de prurito por fricción
 - Dermografismo a distancia de las lesiones
 - Provocación de púrpura por fricción
 - Aparición de rubor generalizado por fricción
- 38. EL TÉRMINO DE LUPUS VULGAR ES SINÓNIMO DE:**
- Lupus eritematoso crónico
 - Lupus tuberculoso
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Úlcera crónica de cualquier etiología
 - Lesión elevada de tipo tubérculo
- 39. LA AFECTACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO EN LA DERMATITIS HERPETIFORME ES SEMEJANTE A:**
- Colitis ulcerosa
 - Enfermedad de Crohn
 - Enfermedad celiaca
 - Diverticulitis
 - Colon irritable
- 40. ¿CÓMO SE DENOMINA LA APARICIÓN DE UN PUNTEADO HEMORRÁGICO AL ARRANCAR LA ESCAMA DE LA PSORIASIS EN EL RASPADO METÓDICO?**
- Signo de Darier
 - Signo de la bujía
 - Signo de Duncan-Bulckley
 - Signo del rocío sangrante
 - Signo de Koebner
- 41. LA LESIÓN ELEMENTAL INICIAL DEL IMPÉTIGO CONTAGIOSO VERDADERO ES UNA:**
- Costra melicérica
 - Pústula folicular
 - Ampolla subcórnea
 - Ampolla intraepidérmica
 - Ampolla subepidérmica
- 42. ¿A QUÉ PROCESOS SE ASOCIA A VECES EL GRANULOMA ANULAR?**
- Diabetes mellitus
 - Hipertiroidismo
 - Enteropatía gluten sensible
 - Seudoxantoma elástico
 - Hiperandrogenismo
- 43. EL COLOR VIOLÁCEO DEL OMBLIGO (SIGNO DE CULLEN) ES ORIENTADOR DE:**
- Colecistitis aguda
 - Pancreatitis
 - Apendicitis
 - Persistencia del conducto onfalomesentérico
 - Metástasis de carcinoma digestivo
- 44. ¿CUÁL DE ESTAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS INDICA MAL PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE LETTERER-SIWE?**
- Lesiones purpúricas palmares
 - Lesiones purpúricas en el tronco
 - Lesiones purpúricas en la mucosa oral
 - Elementos papuloerosivas inguinales y axilares
 - Elementos papuloescamosos retroauriculares
- 45. LAS LESIONES DE HIDROA VACCINIFORME APARECEN POR LO GENERAL:**
- Pocos minutos después de la exposición al sol
 - Entre 30 y 60 minutos después de la exposición al sol
 - De una a tres horas después de la exposición al sol
 - De 8 a 12 horas después de la exposición al sol
 - No están relacionadas con la exposición al sol
- 46. EN LA LEPROA TUBERCULOIDE:**
- La reacción de Mitsuda es negativa
 - Las lesiones cutáneas son máculas no infiltradas
 - Los nervios periféricos están engrosados irregularmente y son arrosariados
 - Los pacientes presentan afectación articular
 - Las lesiones cutáneas se encuentra con bacilos de Hansen.
- 47. UN PACIENTE PRESENTA UNA PLACA ERITEMATOSA, CON HISTORIA DE HIPOHIDROSIS DE LA PLACA, QUE A LA EXPLORACIÓN INICIALMENTE EN LA LESIÓN MUESTRA ANESTESIA ¿QUÉ EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA LLEVARÍA A CABO?**
- Intradermorreacción de Mitsuda
 - Biopsia cutánea
 - Baciloscopia del moco nasal
 - Radiografías de pulmón y de manos
 - Todas las anteriores

48. ¿CÓMO SE DENOMINA UN ERITEMA DISPUESTO EN FORMA DE RED O DE MALLA?
- Telangiectasia
 - Livedo reticularis*
 - Habón
 - Reticulosis
 - Eritema reticulado arciforme
49. ¿QUÉ EXÁMENES DE LABORATORIO PRACTICARÍA EN UN PACIENTE CON UNA ERITRODERMIA DEBIDA A UN LINFOMA CUTÁNEO?
- Biopsia cutánea
 - Biopsia ganglionar
 - Investigación de células de Sezary en sangre
 - Todas las anteriores
 - Solo a y c
50. EN UN PACIENTE CON UNA ERUPCIÓN MACULAR ROSEOLIFORME O ROSÉOLA ¿QUÉ EXAMEN AUXILIAR TIENE MAYOR IMPORTANCIA EN ESTE CASO?
- Recuento, fórmula leucocitaria
 - Determinación de antiestreptolisina
 - Determinación de anticuerpos antinucleares
 - Pruebas de funcionamiento hepático
 - Serología para sífilis (VDRL y pruebas treponémicas: FTA o TPI).

HOJA DE RESPUESTAS

TEST DE AUTOEVALUACION 31

Dermatol Peru 2013; 23(2):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

RESPUESTAS

TEST DE AUTOEVALUACIÓN 30 Dermatol Peru 2013; 23(1)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
E	B	D	C	C	E	C	C	B	A	A	B	B	C	A	E	B	D	A	C	C	E	C	D	B
26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
D	B	C	E	A	D	D	E	A	C	D	B	A	E	D	A	E	B	C	A	E	C	A	E	B



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA