

PANICULITIS PARTE II: PANICULITIS SEPTAL

Panniculitis Part II: Septal panniculitis

Leonardo -Saldaña¹, Eliana Sáenz-Anduaga², Elizabeth Thomas-Gavelan³

La paniculitis es un término genérico utilizado para designar un grupo heterogéneo de procesos inflamatorios caracterizados por la existencia de inflamación en la hipodermis o tejido celular subcutáneo.

La clasificación de las paniculitis se basa en la localización del infiltrado inflamatorio. En las paniculitis septales, la inflamación se localiza fundamentalmente en los septos interlobulillares; en la paniculitis lobular, el infiltrado se sitúa inicialmente en los lóbulos. Ambos tipos de paniculitis pueden cursar con o sin vasculitis. Estos patrones pueden superponerse con doble afectación, septal y lobular, denominado patrón mixto.

En la primera parte, se desarrolló las paniculitis lobulares; en la segunda parte de este artículo, describiremos las paniculitis septales. Tabla 1.

PANICULITIS SEPTAL CON VASCULITIS

POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA

Sinonimia: Panarteritis nodosa cutánea

La poliarteritis nodosa cutánea (PANC) es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, asociada a vasculitis, que afecta las arterias de pequeño y mediano calibre de la dermis y tejido celular subcutáneo. Generalmente, es benigna y de evolución crónica, caracterizada por la aparición de lesiones nodulares subcutáneas y *livedo reticularis*, con afectación en mayor o menor grado de las articulaciones y sistema neuromuscular, sin o con mínima afectación sistémica⁽¹⁻⁵⁾.

La enfermedad fue descrita por primera vez por Kussmaul y Mier, en 1866⁽⁶⁾. Zeek⁽⁷⁾, entre 1940 y 1950, clasificó el cuadro en el grupo de las vasculitis⁽⁷⁾. Lindber⁽⁶⁾, en 1931, describió un cuadro de poliarteritis nodosa sin complicaciones viscerales, de evolución crónica y benigna. Díaz Pérez y Winckelman⁽⁷⁾ incluyen a la periarteritis nodosa cutánea como una entidad propia.

La poliarteritis nodosa cutánea afecta a personas de cualquier edad, con discreto predominio en los hombres⁽⁸⁾. Es mucho más rara en los niños^(9,10).

Etiopatogenia

La causa es desconocida, aunque la presencia de depósitos de IgM y C3 en las lesiones de algunos casos y la detección de inmunocomplejos circulantes en otros casos indica que la PANC es mediada por inmunocomplejos^(9,10). En la mayoría de los casos, no hay una enfermedad subyacente y es desconocida la real patogenia, tanto de la poliarteritis nodosa cutánea

Tabla 1. Panniculitis septal

1. Con vasculitis
• Grandes vasos
- Poliarteritis nodosa cutánea
- Tromboflebitis migratoria superficial
• Pequeños vasos
- Vasculitis leucocitoclástica
2. Sin vasculitis
- Eritema nudoso
- Necrobiosis lipoídica
- Fascitis eosinofílica
- Panniculitis esclerodérmica
- Granuloma anular subcutáneo
- Xantogranuloma necrobiótico

¹ Médico Dermatólogo, Clínica Privada

² Médico Asistente, Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central

³ Médico Residente, Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central.

Fecha de recepción: 06 de noviembre de 2006. Fecha de aceptación: 20 de noviembre de 2006.



nea como de la sistémica⁽¹¹⁾. En los adultos, se la ha asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, conectivopatías, neoplasias, trombosis de la vena cava superior e inferior, enfermedades infecciosas -como hepatitis B y C-, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana e infección por parvovirus B19^(1,6,11-13). En la población pediátrica, se considera una reacción inflamatoria reactiva secundaria a una infección por *Streptococcus* β hemolítico del grupo A^(4,12).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la poliarteritis nodosa cutánea puede ir precedido de un proceso catarral o sin él. Aparece un cuadro febril, con poca afectación del estado general, a diferencia de la poliarteritis nodosa sistémica (Tabla 2). Se presentan brotes de nódulos subcutáneos de color rojizo o violáceo, predominantemente en las extremidades inferiores, pero también en las superiores; puede comprometer la cabeza, cuello, glúteos y los hombros; son palpables, dolorosos, generalmente bilaterales, de forma simétrica, tamaño entre 0,5 y 2 cm de diámetro, rodeados por *livedo reticularis*. Las lesiones coexisten en sus distintos estadios, alcanzando de forma progresiva la resolución sin ulceración, después de varias semanas, sin dejar cicatriz; pero son comunes las recurrencias^(1,5,12). Solo en 10% de los casos se evidencia nódulos subcutáneos en el curso de las arterias. La *livedo reticularis* aparece en 80% de los casos (Figura 1), generalmente en los puntos de presión; aparece luego del desarrollo de las lesiones nodulares y en general está limitado al área que rodea los nódulos. Puede haber ulceración asociada con hemorragias cutáneas y necrosis, como resultado de la isquemia producida por la vasculitis⁽¹²⁾. Los pacientes con lesiones ulceradas tienen un curso más prolongado y frecuentemente se encuentran asociadas a neuropatías⁽⁵⁾.

En ocasiones, la poliarteritis nodosa cutánea se acompaña de artritis, edema, eritema periarticular, mialgias, neuralgias y



Figura 1. Poliarteritis nodosa.

fiebre. No se observa un compromiso sistémico grave. En una pequeña proporción de pacientes, puede desarrollarse compromiso renal, evidencia serológica de infección por hepatitis B y crioglobulinemia⁽⁵⁾.

Hallazgos de laboratorio

Los datos de laboratorio son muy inespecíficos. Puede encontrarse leucocitosis, moderada anemia -en la mitad de los casos-, pero no eosinofilia, a diferencia de la poliarteritis nodosa sistémica. Puede haber aumento de la velocidad de sedimentación globular y PCR elevadas. En muchas ocasiones, se encuentra aumento de las antiestreptolisinas. No se halla anomalías inmunológicas^(4,14).

Histopatología

Los nódulos subcutáneos de la poliarteritis nodosa cutánea muestran la existencia de una vasculitis necrosante de las arterias de pequeño y mediano calibre, localizadas en el septo del tejido celular subcutáneo^(5,15,16). Los pequeños vasos de la dermis superior y media muestran solamente un infiltrado perivascular linfocítico no específico^(15,16). En las lesiones iniciales, se observa degeneración fibrinoide de la pared de los vasos, que en ocasiones afecta solamente un sector de la circunferencia vascular. Existe además destrucción parcial o completa de la lámina elástica interna y externa. Posteriormente, la íntima muestra proliferación y fenómenos de trombosis, que produce en ocasiones la oclusión completa de la luz vascular. En los últimos estadios, existe proliferación fibroblástica, que reemplaza la pared vascular⁽¹⁵⁾.

La composición del infiltrado varía con el estadio de la lesión. En las lesiones iniciales, el infiltrado está compuesto predominantemente de neutrófilos; se les observa dentro de la pared del vaso. En las lesiones más tardías, hay gran proporción de células mononucleadas, particularmente linfocitos e histiocitos⁽⁵⁾.

La inmunofluorescencia directa de las lesiones de poliarteritis nodosa cutánea muestra depósitos de IgM y complemento en los vasos comprometidos^(2,5,17).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física. Es indispensable realizar una biopsia por escisión de un nódulo activo. La histología es la única prueba diagnóstica. Siempre debe solicitarse estudios analíticos, para descartar la forma sistémica⁽⁸⁾.

Tratamiento

En las fases iniciales, se recomienda utilizar los antiinflamatorios no esteroideos y el reposo. Cuando los síntomas no ceden, se añade corticoides por vía oral, tipo prednisona. Los salicilatos son una buena terapia coadyuvante

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre poliarteritis nodosa cutánea y sistémica ^(1,6,8,9)

Características	PAN cutánea	PAN sistémica
Síntomas generales	Ausente o raro	Presente
Compromiso visceral	Ausente	Presente
Hipertensión	Normal	Elevada
Dolor abdominal	Ausente	Presente
Aneurismas (angiografía)	No	Frecuente
Alteraciones neuromusculares	Localizadas	Difusas
Curso	Crónico, benigno, recurrente	Agudo a veces mortal
Pronóstico	Bueno	Frecuentemente fatal antes 2 años
Anemia	Ausente	Moderada
Leucocitosis	Normal o moderada	Elevada, a veces muy severo
Eosinofilia	Rara	Frecuente
Proteinuria	Ausente, rara (8%)	Frecuente
Creatinina elevada	Rara (1%)	Frecuente

para controlar el dolor y la fiebre. En los niños, es frecuente que la enfermedad se desarrolle a raíz de una faringitis u otitis, en cuyo caso se debe utilizar los antibióticos tipo penicilina. Otras alternativas empleadas han sido la dapsona, ciclofosfamida, azatioprima, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa ^(6,8).

Evolución

Es variable, pero el curso evolutivo es benigno. Una vez transcurrido el primer brote, se resuelven las lesiones cutáneas sin dejar cicatriz y se normalizan las alteraciones analíticas. En ocasiones, el curso evolutivo es por brotes, que ceden bien a los antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, sin que se desarrolle algún caso de afectación sistémica.

Tromboflebitis migratoria superficial

Sinonimia: Tromboflebitis múltiple segmentaria, tromboflebitis *migrans* y tromboflebitis crónica *migrans*

La tromboflebitis migratoria superficial es una forma de flebitis que afecta las venas superficiales del cuerpo, de etiopatogenia aún no aclarada, caracterizada clínicamente por nódulos dolorosos múltiples, localizados normalmente en las piernas, recidivante y migratoria ⁽¹⁸⁾. Se caracteriza por afectar en general a personas sanas, no ser secundaria a ningún proceso trombogénico.

Etiopatogenia

Esta forma de paniculitis septal se presenta en la mayoría de los casos sin evidencia de enfermedad subyacente. Es en general una complicación de las venas varicosas. Puede desarrollarse como consecuencia de un estado de

hipercoagulabilidad primario o secundario. Estados de hipercoagulabilidad primaria, como las deficiencias de antitrombina III, cofactor II heparínico, proteína C, proteína S y factor XII. Los trastornos del sistema fibrinolítico, la disfibrinogenemia y el anticoagulante lúpico son patologías que pueden complicarse con el desarrollo de esta paniculitis. También, puede estar asociada con procesos subyacentes, como várices venosas, síndrome de Behçet, enfermedad de Burger, abuso de drogas, infecciones, embarazo o patologías malignas. Cuando el estado de hipercoagulabilidad es secundario a un proceso maligno subyacente (síndrome de Trousseau), los lugares más comunes donde asienta la patología maligna primaria son el páncreas, estómago, pulmón, próstata, colon, ovarios y vesícula biliar ^(8,12).

Manifestaciones clínicas

La tromboflebitis migratoria superficial se presenta con nódulos dolorosos, múltiples, recurrentes, con frecuencia localizados en las piernas; pero, también se ha descrito el compromiso de los brazos y abdomen. Los nódulos se presentan siguiendo un trayecto lineal, que es muy característico de la tromboflebitis migratoria superficial ^(12,19). Pacientes con síndrome de Behçet que tienen tromboflebitis migratoria superficial en las extremidades inferiores, como una característica clásica, también pueden tener compromiso de las venas profundas del cerebro, hígado o pulmones ⁽⁵⁾.

Hallazgos de laboratorio

La tromboflebitis migratoria superficial puede estar asociada con niveles sanguíneos deficientes de antitrombina III (AT-III), proteína C (PC) y proteína S (PS).



Histopatología

Histológicamente, la tromboflebitis migratoria superficial afecta las grandes venas de los septos del tejido celular subcutáneo, con escasa o nula participación del lóbulo adyacente. El vaso implicado tiene una trombosis luminal y el infiltrado inflamatorio en la pared inicialmente está compuesto de neutrófilos, mientras en las fases avanzadas es sustituido por linfocitos, histiocitos y células gigantes^(5,15,19).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica. La apariencia de la extremidad requiere una verificación frecuente del pulso, la presión sanguínea, la temperatura, el estado de la piel y la circulación. El diagnóstico de tromboflebitis puede ser confirmado con la ecografía Doppler y venografía. Se debe investigar malignidad en todo paciente con tromboflebitis

migratoria superficial.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tromboflebitis migratoria superficial es con la poliarteritis nodosa cutánea. En contraste con la tromboflebitis migratoria superficial, la poliarteritis nodosa cutánea es una forma benigna de la poliarteritis nodosa, en la cual el vaso comprometido es una arteria del septo del tejido subcutáneo. El proceso es más inflamatorio que trombótico, con necrosis fibrinoide prominente de la túnica íntima⁽⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento debe estar dirigido a reducir el dolor y la inflamación, así como la prevención de las complicaciones: analgésicos para el dolor, antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 3. Causas más frecuentemente implicadas en la vasculitis leucocitoclástica:

Fármacos	Penicilina	ácido acetil salicílico		
	Sulfamidas	alopurinol		
	Eritromicina	fenitoína		
	Tetraciclinas	sales de oro		
	Quinolonas	fenilbutazona		
	Fenotiacinas	antitiroideos		
	Dicumarínicos	vacunas		
	(Se presenta una a tres semanas después de la exposición)			
	Componentes microbianos	Estafilococos	estreptococo	
		<i>Neisseria</i>	rickettsias	
<i>Salmonella</i>		pseudomona		
Micobacterias				
Infecciones fúngicas		cándida	<i>Saspergillus</i>	
		histoplasma	<i>criptococcus</i>	
Productos tumorales	Neoplasias hematológicas: leucemia linfática crónica leucemia de células peludas Procesos linfoproliferativos Algunos síndromes mielodisplásicos Algunos tumores sólidos	Infecciones víricas	citomegalovirus hepatitis C, B y A virus Epstein-Barr	<i>parvovirus B19</i> HTLV1
Enfermedades autoinmunes	Artritis reumatoidea		lupus eritematoso sistémico	
	Síndrome de Sjögren		policondritis recidivante	
	Cirrosis biliar primaria		hepatitis crónica autoinmune	
	Fibrosis retroperitoneal		enfermedad intestinal inflamatoria	
	Otras vasculitis		síndrome de Goodpasture	



(Aines) para reducir la inflamación, anticoagulantes intravenosos, seguido de anticoagulantes orales, para reducir la probabilidad de formación de coágulos; medicamentos trombolíticos para disolver el coágulo existente y antibióticos, si se presentara una infección. Ocasionalmente, es necesaria la extirpación quirúrgica (flebectomía).

Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Sinonimia: vaculitis por hipersensibilidad, vasculitis de pequeños vasos

La vasculitis leucocitoclástica cutánea conforma un síndrome anatomoclínico asociado a múltiples factores etiológicos, caracterizada por la inflamación de los vasos cutáneos de pequeño calibre (arteriolas, capilares y con más frecuencia vénulas poscapilares), en las que se observa típicamente neutrófilos fragmentados (leucocitoclasia) ^(20,21)

Aunque esta vasculitis puede presentar una expresión sistémica, el compromiso cutáneo, exteriorizado como púrpura palpable, es la manifestación más frecuente y relevante. Sin embargo, en algunos casos las lesiones de vasculitis cutánea pueden presentarse en la forma de nódulos eritematosos subcutáneos, mostrando una apariencia clínica de paniculitis (Figura 2).

Etiopatogenia

La vasculitis leucocitoclástica ha sido relacionada con la exposición a antígenos de diferente naturaleza, como componentes microbianos, fármacos, productos tumorales y enfermedades inmunológicas (Tabla 3). Sin embargo, en la mayoría de pacientes no se conoce el factor desencadenante ⁽²⁰⁾.

El mecanismo patogénico fundamental es el depósito de complejos inmunes. Ello origina una reacción inflamatoria a partir de la activación del complemento, acción quimiotáctica sobre los neutrófilos, liberación de enzimas lisosomales y radicales libres, responsables de la lesión de la pared vascular. El hallazgo histológico característico es la leucocitoclasia.

Manifestaciones clínicas

La edad de comienzo de la enfermedad es mayor de 16 años. La lesión más típica y frecuente es la púrpura palpable, de predominio en miembros inferiores. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, *livedo reticularis*, úlceras y urticaria. Las lesiones se resuelven espontáneamente al cabo de unas cuatro semanas. En menos de 50% de los casos, la enfermedad puede adoptar una expresión sistémica, en general poco relevante, con síntomas constitucionales leves, artralgias, mialgias, dolor abdominal y febrícula.



Figura 2. Nódulo eritematoso. Vasculitis leucocitoclástica

Hallazgos de laboratorio

Los datos de laboratorio carecen de especificidad e incluyen anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. Otros hallazgos analíticos, como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas, hipocomplementemia o hipertransaminasemia son hallazgos inusuales en las vasculitis leucocitoclásticas cutáneas limitadas a la piel.

Histopatología

Las lesiones típicamente afectan los vasos dérmicos de menor calibre, como arteriolas, capilares y principalmente vénulas post capilares. En las lesiones nodulares, se aprecia una paniculitis septal vasculítica. En general, desde el punto de vista histopatológico se describe, en la fase aguda, presencia de un infiltrado de neutrófilos fragmentados con depósito de restos nucleares en la pared de los vasos y en las áreas perivasculares. Este hallazgo se le denomina leucocitoclasia y constituye la característica histopatológica fundamental de este síndrome vasculítico (Figura 3). Con

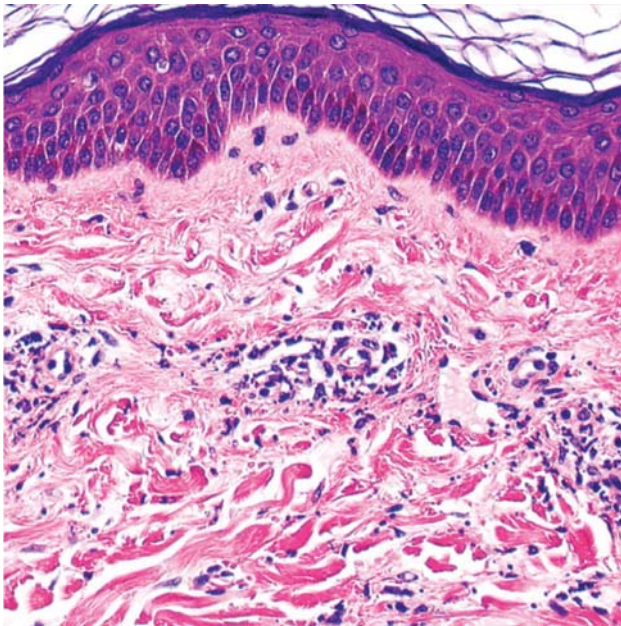


Figura 3. Vasculitis leucocitoclástica. Leucocitos fragmentados.

frecuencia, el endotelio está edematizado, con fenómenos de trombosis local, necrosis de la pared y extravasación de eritrocitos. En los estadios subagudos y crónicos, destaca la infiltración por células mononucleadas y el desarrollo de una reacción fibroblástica^(5,20).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en la sospecha clínica de vasculitis leucocitoclástica (púrpura palpable) y en la valoración histopatológica mediante una biopsia de la lesión sospechosa, en la que incluya tejido subcutáneo, ya que a menudo los vasos afectados se localizan en la unión dermo subcutánea.

Curso y pronóstico

En muchos pacientes, la vasculitis leucocitoclástica va a tener un curso relativamente benigno, autolimitado, especialmente si la enfermedad está limitada a la piel.

Tratamiento

El tratamiento debe ir dirigido a la reducción de la inflamación, permitiendo que se produzca el proceso de curación natural. Se puede administrar aspirina o corticoides, para reducir la inflamación de los vasos sanguíneos. En los casos severos con enfermedad agresiva, como en los pacientes con vasculitis de pequeños vasos asociado a ANCAS, se requiere iniciar tratamiento de forma rápida y agresiva.

1. De soporte: reposo, elevación de las partes declives, pro-

tección frente a traumatismos y frío

2. Antiinflamatorios: corticoides tópicos, antiinflamatorios no esteroideos: indometacina
3. Antiagregantes plaquetarios: aspirina, dipiridamol
4. Sistémicos: corticoides sistémicos y medicación inmunosupresora.

PANICULITIS SEPTAL SIN VASCULITIS

Eritema nodoso

Sinonimia: Eritema nudoso, Vasculitis nodular, Eritema contusiforme.

El eritema nudoso (EN) es un síndrome clínico agudo de inflamación de la hipodermis, de etiología múltiple, caracterizado por una erupción cutánea nodular en brotes, que se presenta como nódulos cutáneos inflamatorios, dolorosos, eritematosos y calientes, afectando predominantemente la superficie pretibial de las extremidades inferiores e involucionando espontáneamente en varias semanas, sin dejar cicatrices ni atrofia residual, y cuyo patrón histopatológico es de una paniculitis septal sin vasculitis⁽²²⁻²⁵⁾. Es probablemente la forma más común de paniculitis.⁽²⁶⁾

El eritema nodoso fue muy bien descrito por Robert Willan (1798)^(22,27,28), más tarde por Wilson, en 1842, y por Hebra, en 1866⁽¹²⁾. Estas descripciones clásicas no han sido mejoradas con el correr del tiempo. Algunas veces, las lesiones del eritema nudoso coexisten con lesiones clínicamente características, con eritema polimorfo, razón por la que Kaposi y Darier⁽²⁷⁾ consideraron al EN como una variante del eritema polimorfo.

Etiopatogenia

La patogenia o mecanismo íntimo del EN no se conoce; se piensa que se trata de un proceso de base inmunológica (mecanismos inmunológicos múltiples), por inmunocomplejos circulantes o de hipersensibilidad celular retardada (reacción tipo III, IV, de Gell y Coombs)^(23,24), en respuesta a diferentes estímulos antagónicos^(22,23,29), lo cual está asociado a una amplia variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas⁽²²⁾. En la mayoría, existe antecedentes de infección estreptocócica reciente o no hay causa identificable⁽³⁰⁾. El depósito de inmunocomplejos circulantes y la activación del complemento serían responsables de las lesiones, que histológicamente se manifestaría como una paniculitis septal no necrosante, con afectación de pequeñas venas de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.⁽²³⁾

Dentro del amplio espectro de agentes etiológicos que desencadenan esta reacción (Tabla 4), la tuberculosis es la entidad más frecuentemente relacionada, seguido de enferme-



Tabla 4: Etiología del eritema nudoso

Etiología infecciosa

- Bacteriana:
 - Tuberculosis
 - Estreptococo betahemolítico
 - Yersinia enterocolítica
 - Salmonella enteritidis*¹
 - Shigella*
 - Campylobacter*
 - Brucelosis
 - Tularemia
 - Lepra
 - Sífilis
 - Leptospirosis
 - Rickettsias
 - Fiebre Q
 - Chlamydia* (psitacosis)
 - M. pneumoniae*
 - Enfermedad arañazo de gato
- Víricas:
 - Epstein Barr (mononucleosis infecciosa)
 - Hepatitis B y C
 - Mononucleosis citomegalovirus
 - Parvovirus 19
- Hongos:
 - Tiñas (dermatofitos)
 - Histoplasmosis
 - Coccidioidomicosis
 - Blastomicosis
- Helmintos:
 - Ascaris
 - Taenia solium*
 - Equinonococcus granulosus*
(hidatidosis)
 - Ancylostoma*
- Protozoos:
 - Toxoplasma
 - Amebas
 - Giardia

Etiología no infecciosa

- Medicamentos
 - Anticonceptivos orales
 - Sulfamidas/sulfonas
 - Salicilatos
 - Cotrimoxazol
 - Bromuros
 - Yoduros
 - Barbitúricos
 - Hidantoína
 - Codeína
 - Cefalosporinas
 - Penicilinas
 - Tetraciclina
 - Estreptomina
 - Fenacetinas
 - Isotretinoína
- Enfermedad inflamatoria intestinal:
 - Colitis ulcerativa
 - Enfermedad de Crohn
- Colagenosis:
 - Lupus
 - Vasculitis
- Enfermedades malignas:
 - Linfomas
 - Leucemias
 - Carcinoma renal
 - Sarcoma
- Otras causas:
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad de Behçet
 - Síndrome de Sweet
 - Síndrome de Reiter
 - Enfermedad de Weber Christian
 - Panarteritis nodosa
 - Gestación

Idiopáticas (30 a 50%)



dades estreptocócicas. En niños, es más frecuentemente activado por infecciones bacterianas estreptocócicas o infecciones del aparato urinario, además de causas víricas y fármacos. En el caso de los adultos, más frecuentemente por infecciones estreptocócicas y sarcoidosis. Excepcionalmente, se presenta en *Salmonella enteritidis*⁽²²⁾ e incluso se ha informado asociado a feocromocitoma⁽³¹⁾, relación escasamente encontrada en la bibliografía, pero que podría considerarse como una coincidencia o como un posible vínculo causa-efecto.

Características clínicas

Las lesiones del eritema nudoso aparecen entre los 15 y 30 años, predominantemente en mujeres, al inicio de la primavera y final del invierno, menos frecuente en el verano. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de brotes agudos de nódulos cutáneos (Tabla 5) y subcutáneos eritematosos, dolorosos no ulcerados, preferentemente localizados bilateral y simétricamente en cara anterior de ambas extremidades inferiores (Figura 4) y con menor frecuencia en muslos y antebrazos. Cuando se localizan en miembros superiores, los nódulos predominan en borde cubital de antebrazo y codos; excepcionalmente, aparecen en cara y tronco; puede ser acompañado por afectación del estado general, con síntomas y signos, como artralgias, fiebre y conjuntivitis, con aumento de velocidad de sedimentación y positividad de reactantes de fase aguda.

Los nódulos, cuya característica típica es ser recidivante y evolucionar en varios brotes, inician como tumoraciones planas duras, dolorosas, rojo brillante y calientes; el tamaño oscila entre 0,5 y 5 cm; son irregulares, en número variable, que va desde una lesión única hasta 20 a 30 lesiones. En pocos días se vuelven color púrpura; característicamente, los nódulos evolucionan de modo semejante a un hematoma o contusión, adquiriendo progresivamente un color rojo oscuro, amarillento verdoso y azulado. Durante varias semanas, se desvanecen hasta convertirse en un parche pardo plano. Los nódulos que continúan apareciendo, durante 8 a 10 días más, se resuelven en un plazo de 1 a 3 semanas, dejan discreta hiperpigmentación residual, no ulceran, ni dejan atrofia.^(25,26,29)

Se puede acompañar de hallazgos sistémicos (Tabla 6). Las lesiones cutáneas pueden ser precedidas por fiebre elevada. El EN se acompaña, en un 80% de casos, de poliartalgias (tobillos y rodillas), que preceden a la erupción en 2 a 3 días; raramente, se presenta artritis (guías clínicas 2005)⁽³⁰⁾

Variantes del eritema nudoso

Aparte de la forma típica de EN, se considera dos variantes importantes^(25,29,30). El EN *migrans*,⁽²⁵⁾ término preferido por Almeida Prestes y colaboradores,^(26,20) es también llamado

paniculitis migratoria, eritema nodoso migratorio o hipodermatitis nodular subaguda o enfermedad de Vilanova y Piñol⁽²⁹⁾. Tiene una evolución más crónica, con menor tendencia a las recidivas; son lesiones menos dolorosas, desarrollan más lento y en forma migratoria; la mayoría se presenta en forma asimétrica, pudiendo afectar una sola pierna. Las lesiones continúan brotando por más tiempo, duran 1 o 2 meses e incluso se prolongan durante medio año, se presentan mayormente en mujeres. Los nódulos persisten y progresan de forma centrífuga, con escasa sintomatología; pueden ser asimétricos o unilaterales. Las lesiones involucionan en 1 a 3 años.

La otra variante, el EN crónico, suele tener una duración más corta y afecta en ocasiones a zonas distintas de las extremidades inferiores; es bilateral y tiene síntomas acompañantes. Consiste en nódulos persistentes y recurrentes, durante meses e incluso años. Tiene escasa repercusión general, las lesiones se localizan en cara anterior de tibia. No se le suele asociar a ingesta de medicamentos, infecciones ni sarcoidosis. Algunos autores consideran los dos como una sola entidad. Ambos responden al yoduro potásico. En el estudio histopatológico de ambos, se observa paniculitis septal. Se producen cambios más pronunciados en el EN *migrans*, con presencia de proliferación capilar. Se menciona otras variantes bastante raras: una forma aguda celulítica, que simula una erisipela, la paniculitis aguda con supuración ocasional, y la forma flebítica aguda, con predominio de inflamación de vasos venosos. También, se ha descrito casos de EN plantar.

Exámenes de laboratorio

Dentro de los exámenes complementarios, deben ser considerados como exámenes rutinarios el hemograma completo con velocidad de sedimentación, plaquetas, VCM, el examen de orina elemental con sedimento, la bioquímica sanguínea con perfil hepático, proteína C reactiva, pruebas inmunológicas -como ASLO e intradermorreacción de Mantoux-, radiografía de tórax y abdomen, frotis faríngeo,

Tabla 5. Características de los nódulos

- Pueden estar presentes uno o más nódulos
- Ubicados en la superficie anterior de la parte inferior de las piernas
- Ocasionalmente localizados en brazos o tronco (nalgas, pantorrillas, pie, tobillos, muslos y extremidades superiores, superficie de extensión de antebrazos)
- Se los puede sentir calientes al tacto
- No ulcerados



pruebas de función renal. Como exámenes opcionales, según nos oriente la anamnesis a la posible causa, exámenes de serología -que comprenda aglutinaciones-, electrocardiograma, baciloscopia, calciuria, cultivo de Lowestein, coprocultivo, proteinograma, iones calcio, fósforo, ANA, ANCA, prueba de embarazo, tránsito intestinal, etc.

Histopatología ^(26,28,29)

La biopsia cutánea debe ser profunda, de manera que la muestra tenga suficiente cantidad de hipodermis. El patrón histológico más común es el de una paniculitis granulomatosa septal sin necrosis, que respeta el centro del lobulillo (Figuras 5 y 6). La alteración histológica se localiza en los septos, en los vasos de los septos y en las zonas paraseptales del lobulillo. En las lesiones tempranas, puede encontrarse predominantemente un infiltrado agudo de neutrófilos, lobular o septal, asociado a edema en el estroma. En ocasiones, el infiltrado de células inflamatorias puede ser más aparente en los lobulillos que en los septos. A menudo se observa compromiso de grandes venas en el septo ⁽²⁶⁾. Puede haber hemorragia septal. En los vasos hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Posteriormente, el infiltrado se hace mononuclear, linfocitos con células gigantes histiocíticas, alrededor de las vénulas pequeñas, y ocasionalmente se pueden formar granulomas; los grandes vasos septales están respetados y no hay signos de vasculitis leucocitoclástica. Al final, se desarrolla una fibrosis septal. La



Figura 4. Eritema nodoso

Tabla 6. Síntomas sistémicos

- Fiebre
- Astenia
- Malestar general
- Cefalea
- Conjuntivitis
- Dolores articulares
- Enrojecimiento de piel, inflamación o irritación
- Inflamación de pierna o área afectada. Edema de miembros inferiores

inmunofluorescencia directa puede demostrar depósitos de inmunoglobulinas y complemento alrededor de las vénulas afectadas. La clave está en los septos, donde los cambios granulomatosos y fibrosantes típicos del EN deben estar presentes. En la paniculitis migratoria nodular subaguda, los hallazgos histopatológicos más frecuentes son proliferación capilar y granulomas en la grasa septal. Los granulomas de Miescher (histiocitos organizados radialmente, que forman un micronódulo) están comúnmente asociados con eritema nodoso, pero también han sido descritos en el síndrome de Sweet.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico sindrómico no causa problemas, pues tiene una clínica típica que se basa en las características de la lesión: apariencia de los nódulos, bilateralidad, simetría, dolor y localización de los mismos. En caso de dudas, se realiza biopsia cutánea. Es importante el diagnóstico etiológico basado en aspectos clínicos y datos analíticos derivados de la patología de base sospechada, en la realización de una buena anamnesis, adecuada exploración física y pruebas complementarias.

Existe un estudio ⁽³²⁾ destinado a identificar un conjunto de elementos predictivos para el diagnóstico de EN, que es importante valorar; el estudio señala el procedimiento básico de recabado de la historia clínica, examen físico en la búsqueda de sinovitis, dos determinaciones de ASLO consecutivos, una prueba de tuberculina y radiografía de tórax, los cuales pueden ser suficientes para diagnosticar aquellas formas secundarias de EN.

Diagnóstico diferencial

Debe plantearse diagnósticos diferenciales con otras paniculitis septales o lobulares. Entre ellos, se debe diferenciar la paniculitis lúpica, paniculitis nodular recidivante y



febril (enfermedad de Pfeifer-Weber-Christian), paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina, paniculitis física (traumática, térmica, mecánica o química sobre tejido adiposo), eritema indurado de Bazin o vasculitis nodular (predilección por las pantorrillas y tendencia a ulcerarse), PAN clásica, síndrome de Gardner-Diamond y enfermedad de Behçet. Debe diferenciarse de gomas luéticas, que son lesiones crónicas asimétricas y con tendencia a ulcerarse centralmente; de la paniculitis nodular simétrica asociada a pancreatitis y neoplasias pancreáticas, que son nódulos móviles que pueden ulcerarse.

Pronóstico

El EN es un cuadro clínico que se autolimita en 1 a 3 semanas (65% de los casos), en forma espontánea y sin secuelas; pero, las recidivas ocurren más frecuentemente en los casos de infección estreptocócica o si el paciente reanuda su vida normal muy pronto o entra en contacto con el agente etiológico. El EN asociado a TBC tiene peor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento básicamente es sintomático. El reposo en cama permite acortar la duración de la enfermedad; puede recomendarse la elevación de extremidades inferiores y el vendaje. El dolor puede aliviarse con el uso de Aines (salicilatos: ácido acetil salicílico 3 g/d, indometacina 50 mg/8 h). También, puede emplearse colchicina o solución de yoduro potásico vía oral, si no hay respuesta en 48 horas a los Aines, en dosis 0,5 a 1 g/d (20 gotas cada 8 h). Los corticosteroides no son necesarios ni convenientes, más aún si no se conoce la causa. No se necesita terapia tópica. En todo caso, las compresas calientes o frías pueden ser útiles para disminuir el malestar. La conducta terapéutica involucra retirar el medi-

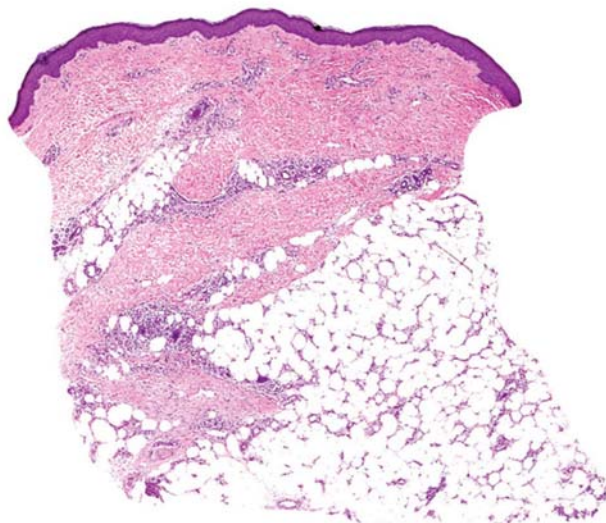


Figura 5 Histopatología del eritema nodoso

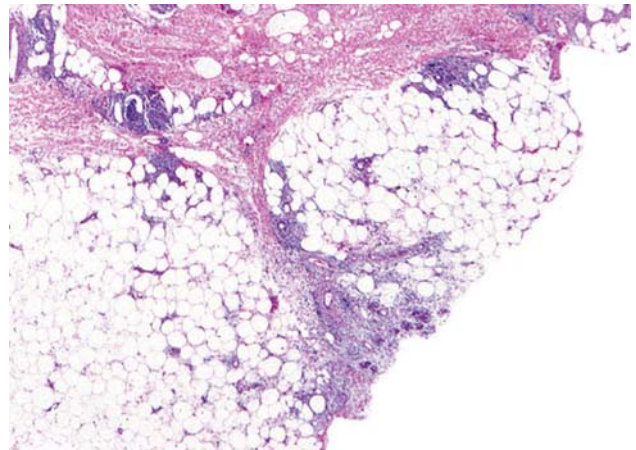


Figura 6. Paniculitis granulomatosa septal sin necrosis

camento que posiblemente desencadena la reacción. Es importante el tratamiento específico de la etiología. En los casos de EN idiopático, el tratamiento es exclusivamente sintomático.

NECROBIOSIS LIPOÍDICA

Sinonimia: Necrobiosis *lipoidica diabetorum*

La necrobiosis lipóidica (NL) es definida como un proceso degenerativo del colágeno y presencia de granulomas empaquetados, asociado con frecuencia a enfermedades sistémicas, especialmente diabetes mellitus⁽³³⁾.

Fue descrita por primera vez por Oppenheim⁽³⁴⁻³⁶⁾, en 1929, en un paciente diabético, a la que denominó *dermatitis atrophicans lipoides diabetica*^(35,36). En 1932, Urbach reconoce un segundo caso, también en un diabético, y le da el nombre de 'necrobiosis lipóidica del diabético'⁽³⁶⁾. En 1933, Balbi sugiere que la hiperlipemia que acompaña a la diabetes sería un factor importante en la etiopatogenia de este proceso⁽³⁵⁾. Golsmith, en 1934, publica el primer caso no asociado a la diabetes⁽³⁶⁾. Desde entonces, han sido muchos los autores que han descrito casos de pacientes no asociados a diabetes, por lo que se ha optado por llamar a esta enfermedad simplemente necrobiosis lipóidica⁽³⁶⁾.

Epidemiología

La necrobiosis lipóidica es una enfermedad poco frecuente, ocurre entre 0,3% y 1,5% de los pacientes con diabetes mellitus^(34,37). La edad habitual de aparición es entre los 20 y 30 años; es rara en la niñez, tres a cuatro veces más frecuente en la mujer que en los varones⁽³⁸⁾.

Etiopatogenia

La causa de la NL sigue siendo desconocida. Se ha descrito en pacientes con diferentes enfermedades (Tabla 7), aunque



Tabla 7. Procesos asociados con necrobiosis lipóidica (33,34,38)

Diabetes mellitus
Artritis reumatoidea
Iritis
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerativa
Vasculitis con ANCA positivos
Granuloma anular
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Mauriac
Sarcoidosis
Tiroiditis
Linfomas

la asociación más frecuente es con la diabetes mellitus; ocurre en una de cada 3000 a 4000 personas que padecen de esta última. Puede aparecer antes (15%) o de manera simultánea (25%). En 43% de los casos del grupo de diabéticos y en 20% de los no diabéticos, hay antecedentes familiares de dicha enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética (34,39).

Se ha propuesto múltiples teorías para intentar explicar los mecanismos patogénicos de la NL y actualmente se postula las siguientes teorías:

- a. La microangiopatía. Parece ser el elemento más importante en la patogenia de la NL. El daño vascular se localiza preferentemente en la membrana basal de los pequeños vasos, lo que se debería a la combinación de múltiples factores (36). Se ha encontrado elevación de los niveles de fibronectina, alfa-2-macroglobulina, ceruloplasmina, en pacientes con NL, así como granuloma anular y diabetes mellitus y haptoglobulina elevadas, en pacientes con NL sin diabetes mellitus (34,40). Estas anomalías proteicas podrían ser responsables de la angiopatía. La fibronectina es secretada por las células endoteliales y es uno de los componentes de la membrana basal de los pequeños vasos que, al ser aumentada su síntesis, queda acumulada y ocasiona su engrosamiento. La alfa-2-macroglobulina es un inhibidor de proteasas y actuaría disminuyendo la actividad de enzimas proteolíticas que participan en el recambio de la membrana basal (34,36,40), provocando también su engrosamiento. Se ha descrito aumento del antígeno relacionado con el factor VIII, en pacientes con NL, granuloma anular diseminado sin diabetes mellitus; éste sería el responsable del aumento de la viscosidad plasmática, debido a un incremento en la

adherencia plaquetaria en pacientes con NL, y también relacionado con los depósitos del material PAS positivo diastasa negativo de la pared de los vasos (34,41).

- b. Mecanismos inmunológicos. Para algunos autores, el factor desencadenante de la NL podría ser una vasculitis mediada por inmunocomplejos, al inducir éstas alteraciones vasculares, evidenciándose depósitos de inmunoglobulinas IgM, IgA y C3 en las paredes de los vasos afectados, además de IgM, C3 o fibrinógeno, a nivel de la unión dermo-epidérmica, en algunos pacientes (42).
- c. Alteraciones del colágeno. Se acepta que la respuesta granulomatosa puede obedecer a alteraciones del colágeno. No está claro si éstas son secundarias a una enfermedad subyacente, por cambios vasculares, o a anomalías en el metabolismo de la glucosa, o si se desarrolla de manera independiente (34). Se postula que la hiperglicemia ocasiona un aumento de la actividad de la enzima reductora de la aldolasa, dando como resultado una retención de agua en los tejidos, que ocasionaría la hiperhidratación y destrucción del colágeno. Hay una buena respuesta terapéutica en los pacientes a quienes se administra inhibidores de la enzima reductora de la aldolasa (36). Otros estudios histoquímicos revelan disminución de la concentración de hidroxiprolina en la piel afectada, con disminución del contenido de colágeno y disminución del número de fibroblastos, en los pacientes con NL, demostrándose también una disminución del funcionamiento de los fibroblastos *in vitro* (36).
- d. Anomalías sudoríparas y neurales. En las lesiones de NL, se ha encontrado alteraciones en el funcionamiento de las glándulas sudoríparas. Las placas de NL presentaban hipohidrosis uniforme en toda la superficie (43). Mann y col. (44) detectaron anestesia cutánea en las placas de NL. Sin embargo, el rol que cumplen en la patogenia de la enfermedad estas alteraciones neurales no es claro.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de NL se inician como máculas eritematosas, que lentamente se van extendiendo hasta convertirse en una placa aplanada, de superficie lisa, contornos irregulares, superficie ligeramente escamosa, atrófica y brillante, que deja ver perfectamente la red vascular (Figura 7). En su evolución, se van depositando lípidos, que le dan una coloración más amarillenta. La evolución es crónica y asintomática; a veces, hay dolor y prurito leve (34,39).

Las lesiones de NL característicamente se localizan en la región pretibial (85% a 90% de los casos) (Figura 8). En general, son bilaterales. El 16% de los pacientes tiene una sola placa y 50% presenta de 4 a 8 lesiones (Figura 9). En



solo 2% de los casos se localizan en otros sitios, sin compromiso de los miembros inferiores. Las ubicaciones atípicas son la cara y el cuero cabelludo, aunque también se puede ver en brazos y tronco⁽³⁴⁾.

Se ha descrito 4 variantes clínicas de NL⁽⁴⁵⁾.

- Esclerodermiforme / atrofiante
- Nodular
- Tipo granuloma anular
- Ulcerada.

Además, se puede observar hipohidrosis. Se pueden presentar anestesia o hipoestesia, lesiones atróficas y alopecias en el cuero cabelludo. Si evolucionan, dejan cicatriz y atrofia. Se ha informado desarrollo de carcinoma espinocelular sobre las lesiones de NL^(34,39).

Exámenes de laboratorio

Glicemia en ayunas y prueba de tolerancia a la glucosa. Si son normales, deben ser repetidas periódicamente. La función de las plaquetas es anormal.

Histopatología

El proceso granulomatoso en la NL se extiende desde la dermis profunda a la parte superior del septo del tejido celular subcutáneo, resultando en una paniculitis septal (Figura 10). El compromiso del subcutis en la NL es siempre una extensión profunda del proceso dermal y no hay descripciones de que la NL comprometa solo el tejido subcutáneo⁽⁵⁾.

Entre los cambios histopatológicos que podemos encontrar en la NL, la epidermis puede ser normal, atrófica o hiperqueratósica. En algunas circunstancias, puede haber ulceración. Los cambios más importantes se observa en la dermis, con dos tipos de reacción, necrobiótica y granulomatosa^(34,36,46) (Figura 11). El patrón necrobiótico es más frecuente en los diabéticos y en las localizadas en las piernas. En los pacientes no diabéticos y en las lesiones atípicas es más frecuente el patrón granulomatoso⁽³⁶⁾.

En la reacción necrobiótica, se observa áreas de degeneración del colágeno. Los haces de colágeno pueden estar engrosados, astillados, hialinizados o amorfos, anucleares y se extienden en diferentes direcciones. Predominan en el tercio inferior de la dermis y pueden llegar hasta la grasa subcutánea^(34,36). Alrededor de las áreas necrobióticas se observa linfocitos, células plasmáticas, fibroblastos y células epiteliales. En algunas zonas, este infiltrado inflamatorio se dispone en empalizada, rodeando el área de necrobiosis^(5,34).

Si bien la NL no muestra usualmente vasculitis, raramente los vasos presentan proliferación endotelial y oclusión de la luz de las arteriolas y las vénulas pequeñas de la dermis pro-

Tabla 8. Tratamiento de la necrobiosis lipoídica

- Generales
 - Reposo
 - Protección de las piernas
 - Calcetines o medias elásticas
 - Aplicación de cremas inertes
- Tópicos
 - Corticoides tópicos potentes
 - Apósitos hidrocoloides
 - Peróxido de benzoilo
 - Tacrolimus
 - Tretinoína
 - Colágeno bovino
 - Activador de las colonias de granulocitos
 - Becaplermina
- Intralesionales
 - Corticoides
 - Heparinas intralesionales
- Sistémicos
 - Aspirina
 - Dipiridamol
 - Ticlopidina
 - Pentoxifilina
 - Nicotinamida
 - Clofazimina
 - Cloroquina
 - Corticoides
 - Ciclosporina
 - Micofenolato mofetil
 - Heparinas sistémicas
- Físicos
 - Oxígeno hiperbárico
 - PUVA (8 metoxipsoraleno tópico)
- Cirugía
 - Lesiones pequeñas que no responden al tratamiento
 - Resección, incluyendo la fascia,
 - Injertos de piel artificial
 - Láser



Figura 7. Necrobiosis lipoidica

funda, mostrando características de vasculitis trombótica necrotizante con infiltrado neutrofílico y linfocítico dentro de la pared de los vasos^(5,34,36). Las paredes de los capilares se encuentran espesadas con depósitos focales de material PAS +⁽⁵⁾.

En la reacción granulomatosa, la degeneración del colágeno es moderada. Se observa granulomas compuestos de histiocitos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas. Alrededor de estos granulomas hay infiltrado linfocítico. En lesiones antiguas, se observa áreas de hialinización del colágeno⁽³⁴⁾.

Desde el punto de vista inmunológico, es muy frecuente encontrar depósitos de inmunorreactantes en los vasos sanguíneos de las lesiones. En la inmunofluorescencia directa, las zonas necrobióticas contienen fibrinógeno. En 50% de los casos se encuentra depósitos de IgM y C3 en las paredes de los vasos⁽³⁹⁾. Con técnicas de inmunohistoquímica, se detecta proteína S 100 disminuida o ausente, en los filetes nerviosos de la dermis en muestras de piel afectada, y aumento en la epidermis, marcando las células de Langerhans⁽³⁴⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la correlación clínica con los hallazgos histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con el granuloma anular. La clínica permite diferenciarla, pues no suele encontrarse cambios epidérmicos, como la atrofia y la coloración amarillenta; es difícil diferenciarla desde el punto de vista histopatológico. La sarcoidosis puede presentarse con pápulas de disposición lineal en la cara y las extremidades, que pueden ser similares a la NL atípica. Existen otras alteraciones que pueden parecerse a formas atípicas de NL, como son la dermatitis de estasis, eritema *elevatum diutinum*, eritema nodoso, sífilis tardía, xantomas, tuberculosis nodular profunda, esclerodermia localizada, li-



Figura 8. Necrobiosis lipoidica. Localización pretibial característica

quen esclero atrófico, la enfermedad de Hansen, nódulos reumatoides y dermatopatía diabética; pero, la histopatología nos permite fácilmente diferenciarlas^(34,35).

Tratamiento

No existe un tratamiento de elección y las respuestas a las distintas terapéuticas ensayadas son variables. Se ha empleado tratamientos médicos tópicos, sistémicos, así como quirúrgicos. Tabla 8.

Corticoides: Se los ha utilizado por vía tópica, con o sin oclusión, intralesional y sistémica, con buenos resultados, sobre todo en las lesiones precoces y en aquellos casos con un importante componente inflamatorio⁽³⁶⁾. Los corticoides sistémicos han sido usados por periodos cortos, con la finalidad de interrumpir la progresión de la enfermedad: prednisona 1 mg/kg/día. La administración intralesional se realiza en los bordes activos de las lesiones, para evitar la extensión y crecimiento⁽³⁴⁾. El intervalo entre aplicaciones es de tres semanas, para evaluar su eficacia.

Antiagregantes plaquetarios: El ácido acetilsalicílico y el dipiridamol han sido usados solos o en combinación, con resultados favorables en algunos casos. La dosis de ácido acetilsalicílico para lograr un efecto sobre la agregación plaquetaria es de 80 mg/día. El dipiridamol en combinación con el ácido acetilsalicílico se indica en dosis de 225 mg/día. La ticlopidina presenta amplia actividad antiagregante. La leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia, que se manifiestan durante las primeras semanas, limitan su uso^(34,35).

Pentoxifilina: Posee acción fibrinolítica, es antiagregante plaquetario y aumenta la deformidad de los eritrocitos. La dosis es de 1 200 mg/día, dividida en tres tomas de 400 mg⁽³⁴⁾.



Figura 9. Lesión única y lesiones múltiples en la región pretibial

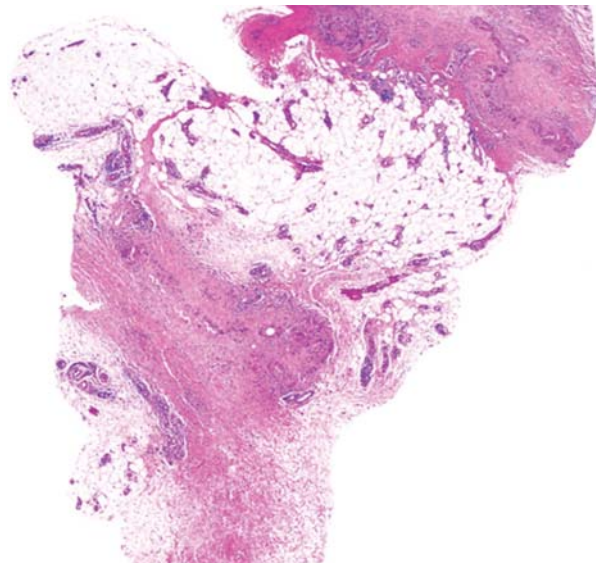


Figura 10. El proceso granulomatoso se extiende desde la dermis al tejido celular subcutáneo

Nicotinamida: Actúa como captador de iones de hidrógeno, en las reacciones de óxido-reducción. Disminuye la secreción de linfoquinas y la llegada de células inflamatorias al foco. La dosis recomendada es 1,5 g/día, durante por lo menos tres meses ⁽⁴⁷⁾.

La clofazimina, el oxígeno hiperbárico y las aplicaciones tópicas de colágeno de bovino han demostrado su efectividad en pacientes individuales con NL:

PUVA: Se ha informado casos tratados con 8-metoxipsoraleno tópico más UVA, con mejores resultados en los estadios tempranos ⁽³⁴⁾. Se ha postulado un efecto insulino modulador o inhibitorio del ADN.

Apósitos hidrocoloides oclusivos: Se ha descrito buena respuesta en lesiones ulceradas.

Cirugía: Es una opción, cuando el paciente no responde al tratamiento médico, y se utilizará en las lesiones únicas y pequeñas.

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica (FE) es un desorden fibrótico idiopático que forma parte del grupo de las collagenopatías. Tiene manifestaciones clínicas relacionadas con la esclerodermia (*esclerodermia like*) y se caracteriza por eosinofilia periférica y una marcada fibrosis de la fascia.

Fue descrita por primera vez por Lawrence Shulman, en 1974, como 'fascitis difusa con eosinofilia', en pacientes con esclerodermia profunda, sin lesiones viscerales y con eosinofilia periférica, aumento de la velocidad de sedimentación globular e hipergammaglobulinemia ⁽⁴⁸⁾. Actualmente, se la consi-

dera una enfermedad relacionada con otros síndromes del tipo de la esclerodermia, como la morfea profunda, morfea panesclerótica, síndrome eosinofilia mialgia, síndrome del aceite tóxico y lesiones tardías de enfermedad injerto versus huésped ^(49,50).

LA FE es un desorden de presentación rara, afecta por igual a mujeres y varones, entre la tercera y sexta década de la vida; en los pocos casos reportados de afectación infantil, predomina en mujeres. Afecta más a los blancos que a los de raza negra. En la mitad de los casos ocurre después de una actividad física agotadora ^(49,50).

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, pero una respuesta inmune aberrante puede tener rol importante, debido a la asociación de hipergammaglobulinemia y anticuerpos antinucleares ⁽⁵¹⁾. Recientes estudios sobre los mecanismos patogénicos involucrados muestran que los fibroblastos del tejido lesionado de FE producen niveles aumentados de mRNA para tipos de colágeno I, III y IV. Adicionalmente, los fibroblastos de la fascia expresan factor de crecimiento de transformación-beta 1 y factor de crecimiento del tejido conectivo mRNA, el cual puede aumentar la fibrosis. La degranulación de los eosinófilos también puede conducir a activación de los fibroblastos ^(51,52).

Otro estudio ha demostrado que el infiltrado inflamatorio fascial está predominantemente compuesto de linfocitos T CD8, macrófagos y menos eosinófilos, sugiriendo una posible reacción inmune citotóxica en respuesta a un posible agente infeccioso o medioambiental. Recientes reportes in-

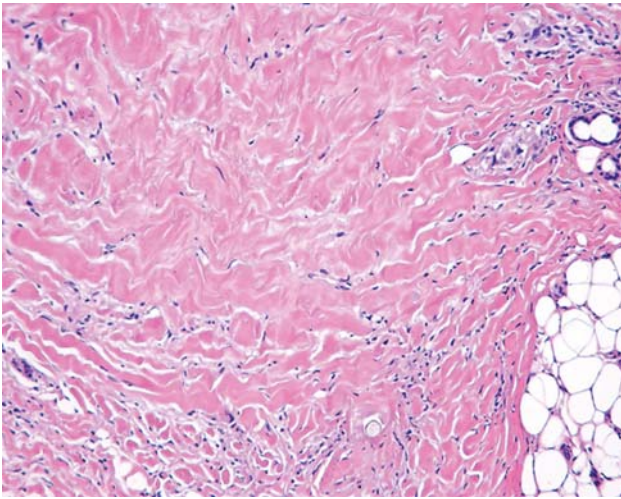


Figura 11. Necrobiosis lipóidica: Degeneración del colágeno, con hialinización.

dican que la *Borrelia burgdorferi* puede ser un posible agente etiológico, en algunos casos ^(51,52).

La fascitis puede ser una manifestación común de varios procesos fisiopatológicos asociados con eosinofilia. Se ha sugerido recientemente la existencia de formas primarias y secundarias de fascitis ⁽⁵²⁾.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clásico es el de un paciente que realiza un esfuerzo muscular extenuante y, al cabo de unos días o semanas, se inicia de forma aguda un proceso caracterizado por debilidad, fatiga, dolor y tumefacción de las extremidades, seguida poco después de una induración simétrica intensa de la piel y de los tejidos subcutáneos de los antebrazos y las piernas, con limitación de los movimientos de flexión y extensión. La piel está edematosa y eritematosa, con aspecto de 'piel de naranja', más aparente en la cara interna y la porción superior de los brazos y muslos o en los flancos, y aparición de un surco, que sigue el trayecto venoso al elevar la extremidad comprometida, el descrito como 'signo del surco' ^(48,49). El dolor de la zona es un componente constante. Puede haber, además de eritema, lesiones urticarianas, ampollas, ausencia de anexos pilosos, liquen escleroso y atrófico y lesiones vitiligoides. Usualmente, hay un gradual mejoramiento de las lesiones, aún sin tratamiento alguno.

Las manifestaciones extracutáneas pueden ser contracturas articulares, en 55% a 75% de los pacientes, en codos, muñecas, tobillos, rodillas, manos y hombros; artritis inflamatoria en 40% de los pacientes, síndrome del túnel carpiano, en 20%, miositis subclínica con enzimas séricas normales, lesiones de morfea localizada concurrente, en 25% de los pacientes ^(51,52).

Las manifestaciones viscerales son poco frecuentes y se ha informado que puede presentar dismotilidad esofágica, efectos restrictivos de la difusión pulmonar, derrames pericárdicos, tiroiditis y asociación con el síndrome de Sjögren.

Exámenes de laboratorio

Desde el punto de vista hematológico, la eosinofilia periférica está presente en 64% de pacientes. Adicionalmente, se puede encontrar anemia, pancitopenia o trombocitopenia. La velocidad de sedimentación globular está elevada en 60% a 80% de los pacientes. Los niveles de inmunoglobulina muestran hipergammaglobulinemia, usualmente inmunoglobulina G policlonal, en 75% de pacientes. Los niveles de enzimas musculares algunas veces están elevadas, especialmente aldolasa. El anticuerpo antinuclear y el factor reumatoide ocasionalmente son positivos ⁽⁵²⁾.

Los estudios de imágenes (IRM) muestran los hallazgos característicos de engrosamiento de la fascia. No se observa cambios electromiográficos.

Histopatología

La biopsia es el procedimiento diagnóstico más importante para la FE. El examen histopatológico revela una epidermis normal, infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos en la dermis, tejido subcutáneo, septo, fascia y músculo. Subsecuentemente, se desarrolla fibrosis y esclerosis del septo del tejido celular subcutáneo ⁽⁵³⁾.

Diagnóstico

Las características clínicas y los hallazgos histopatológicos hacen el diagnóstico de FE.

Tratamiento.

Existe una buena respuesta al tratamiento con corticoides (prednisona 0,5 a 1 mg/kg/d). Mejora el engrosamiento de la piel, resolución del síndrome del túnel carpiano y gradual disminución de las contracturas articulares. En casos severos y enfermedad recalcitrante a los corticoides, se puede usar como coadyuvantes hidroxiquina, colchicina, cimetidina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato. Recientemente, se ha reportado fotoquimioterapia extracorpórea para casos resistentes a los corticoides ⁽⁵¹⁾.

Paniculitis esclerodérmica

La esclerodermia es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, caracterizada por fibrosis de los órganos afectados. Puede presentarse en forma localizada a la piel (morfea) o sistémica. En las formas localizadas, el proceso puede extenderse dentro del septo del tejido subcutáneo,



desde la dermis profunda y, algunas veces, el proceso es completamente una paniculitis, sin compromiso de la epidermis, dermis y anexos cutáneos⁽⁵⁾. Estos cambios están especialmente bien desarrollados en la morfea profunda (Figura 12). La afectación subcutánea también ha sido descrita en variantes, como la morfea lineal (Figura 13), la panesclerosis acral de la infancia y la morfea generalizada^(54,55).

La morfea profunda o subcutánea puede aparecer sola o como parte del cuadro de la esclerodermia localizada o sistémica, sobre todo en las fases precoces. Se caracteriza por la aparición de placas o nódulos solitarios o múltiples, mal delimitados; existe empastamiento, en los que permanecen estables, o se agrandan progresivamente. La piel presenta un color marfileño o porcelámico. A menudo, curan con atrofia subcutánea e hiperpigmentación residual. Pueden aparecer en cualquier localización, siendo más frecuentes las localizaciones en hombros, parte superior del brazo y tronco⁽⁵⁶⁾.

Exámenes de laboratorio

En este proceso, se puede encontrar eosinofilia periférica, gammapatía policlonal y anomalías serológicas.

Histopatología

El hallazgo histopatológico más característico de la morfea profunda es la presencia de un marcado engrosamiento fibroso del septo del tejido celular subcutáneo y engrosamiento de las fibras colágenas (Figuras 14, 15 y 16). El colágeno reemplaza la grasa normalmente presente alrededor de las espirales de las glándulas ecrinas y debajo de ellas, dando la impresión que las glándulas ecrinas han ascendido dentro de la dermis. Los espacios entre las bandas de colágeno desaparecen, con atrofia de los anexos, vasos sanguíneos y nervios; solo las fibras del músculo piloerector permanecen. Cuando el proceso esclerótico compromete el espesor de la dermis y subcutis, éste aparece homogéneamente eosinofílico⁽⁵⁾. Hay cambios mucinosos en los tabiques interlobulillares, con inflamación particularmente llamativa en la interfaz dermo-subcutánea; predominan los linfocitos rodeados por células plasmáticas. Puede haber macrófagos y eosinófilos y, en algunos casos, es notable el número de células plasmáticas^(5,56).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la correlación clínico patológica

Diagnóstico diferencial

La fascitis eosinofílica puede extenderse hacia el tejido celular subcutáneo. La combinación de paniculitis septal de predominio linfoplasmocitario con esclerosis dérmica y subcutánea es única, y ello ayuda a separar la paniculitis de la morfea y la esclerodermia de otras formas septales de paniculitis. La diferenciación entre las variedades de estos trastornos

esclerodermiformes es más difícil y pueden ser necesarios los datos clínicos, para una clasificación más precisa.

Tratamiento

Los corticoides tópicos, intralesionales o sistémicos son los más utilizados. Se puede usar otras alternativas, tales como penicilamina, tacrolimus tópico, crema con nifedipino más urea, pentoxifilina oral.

Granuloma anular subcutáneo

Sinonimia: granuloma anular profundo, granuloma anular nodular o nódulo seudorreumatoideo

El granuloma anular subcutáneo (GAS) es una variante clínicopatológica atípica de granuloma anular, proceso inflamatorio crónico, benigno, autolimitado, poco frecuente, que afecta preferentemente la edad pediátrica, caracterizado clínicamente por nódulos subcutáneos en las extremidades inferiores, manos o cuero cabelludo^(5,57,58).

Epidemiología

El GAS es una forma rara de presentación del granuloma anular, sin preferencia de sexo o raza; suele aparecer en forma típica de la edad pediátrica. Se ha descrito casos en adultos⁽⁵⁹⁾.

Etiopatogenia

La etiopatogenia del granuloma anular sigue siendo desconocida, aunque su aparición ha sido relacionada con múltiples factores desencadenantes, como picaduras de insectos, exposición solar prolongada, traumatismos locales, infecciones virales (virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus varicela zoster y VIH), infecciones estreptocócicas y pruebas de tuberculina o PPD^(58,59). También, ha sido relacionado con factores inmunológicos, sugiriéndose una reacción de hiper-



Figura 12. Morfea profunda



Figura 13. Morfea lineal profunda

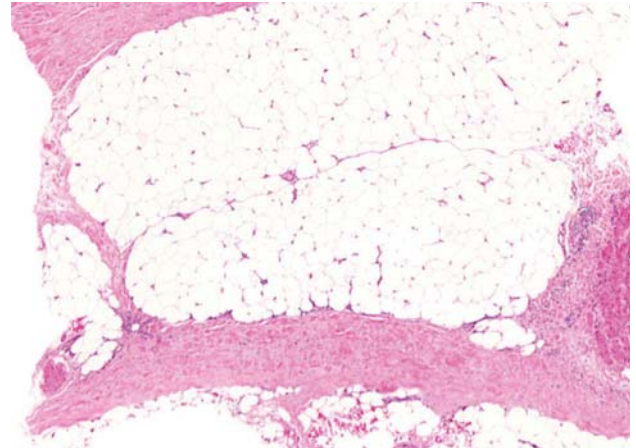


Figura 15. Morfea: Fibrosis del septo del tejido celular subcutáneo, bandas de colágeno engrosado

sensibilidad retardada mediada por células (tipo IV) frente a un antígeno desconocido -que puede ser muy variable-, reacciones tipo III mediadas por inmunocomplejos o bien una etiología autoinmunitaria ^(58,59).

Manifestaciones clínicas

El GAS se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos únicos o múltiples, del color normal de la piel o ligeramente eritematosos, asintomáticos, de consistencia duro elástica, adheridos a los planos profundos, pero móviles, localizados comúnmente sobre el cuero cabelludo, manos, glúteos y la cara anterior de las piernas (Figuras 17 y 18). Pueden asociarse con las lesiones típicas del granuloma anular o ser la única manifestación de la enfermedad; hallazgo poco frecuente ^(5,59-61).

Histopatología

Los cambios histopatológicos encontrados en el GAS consisten en áreas de necrobiosis (focos de degeneración del colágeno), con granulomas periféricos en forma de empalizada, que afecta el septo del tejido celular subcutáneo. Usualmente, el área de degeneración del colágeno en el GAS es más grande que en su contraparte dermal. El área central de necrobiosis contiene cantidad aumentada de mucina en el tejido conectivo y polvo nuclear de neutrófilos entre las bandas de colágeno degenerado. El anillo periférico está constituido por histiocitos epitelioides arreglados en empalizada; pueden estar presentes células gigantes multinucleadas y eosinófilos, que son más comunes en el GAS ^(5,59).

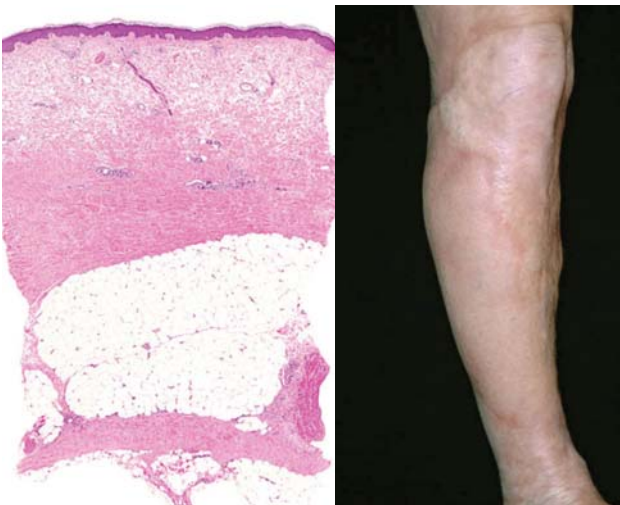


Figura 14. Morfea. Panniculitis septal

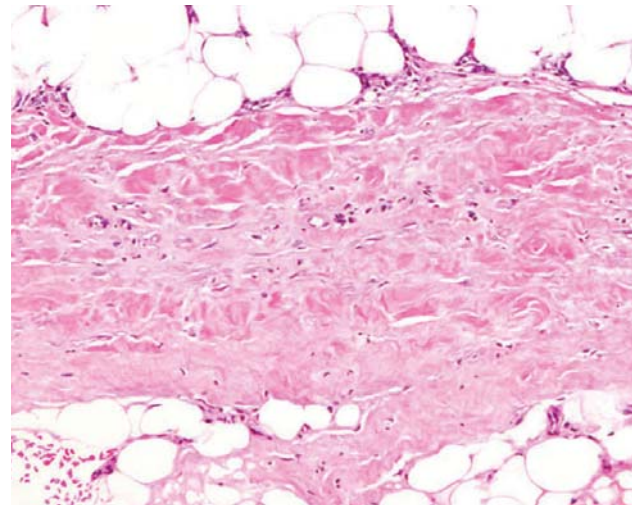


Figura 16. Morfea: Fibras de colágeno grueso



Figura 17. Granuloma anular localizado en la mano.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo del granuloma anular profundo es histológico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye principalmente los nódulos reumatoideos, nódulos de tamaño variable, ubicados preferentemente sobre las articulaciones, relacionadas con artritis reumatoidea o fiebre reumática, cuya diferencia histopatológica es la necrosis fibrinoide central intensa. Otro diagnóstico diferencial es con el pilomatrixoma, tumoración casi siempre única, de consistencia pétreo, adherida a los planos superficiales, caracterizada histopatológicamente por la presencia de células basofílicas y las típicas células 'sombra'. El lipoma es una tumoración de consistencia blanda, circunscrito, compuesto de adipocitos uniformes y maduros. El dermatofibrosarcoma es una placa indurada con nódulos de consistencia firme, de color marrón oscuro, que puede crecer hasta convertirse en tumores grandes. La histopatología aclara el diagnóstico ⁽⁵⁹⁾.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. La tendencia natural del GAS es la desaparición espontánea, en un periodo de semanas a años, siendo frecuentes las recidivas. Se ha ensayado como tratamiento corticoides tópicos e intralesionales, aspirina, ácido nicotínico, dipiridamol, retinoides, pentoxifilina, dapsona, con resultados variables ^(57,59).

Xantogranuloma necrobiótico

El xantogranuloma necrobiótico (XGN) constituye una entidad clínico-patológica bien definida y extremadamente infrecuente, descrita en 1980 por Kossard y Winkelmann ^(5,62).

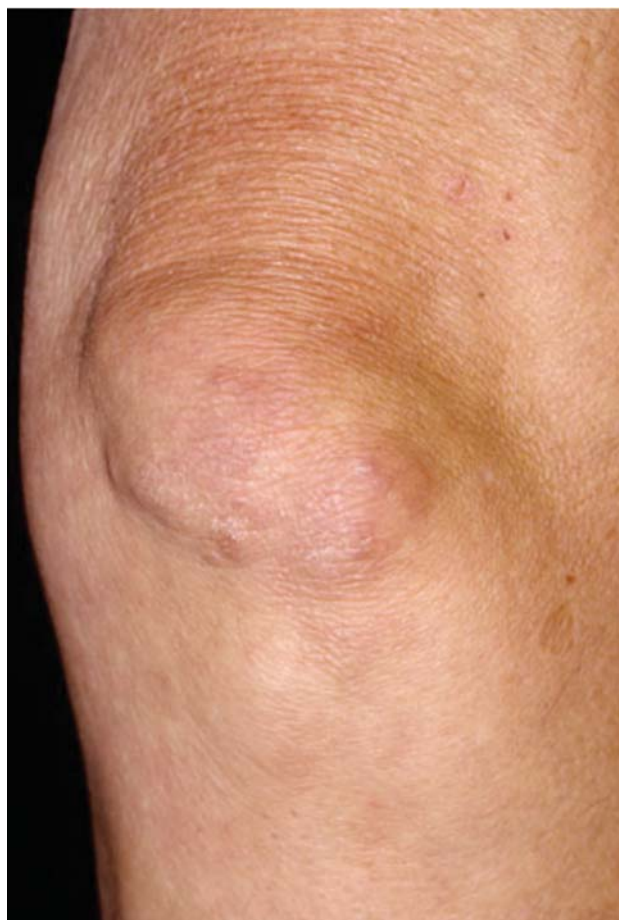


Figura 18. Granuloma anular localizado en el codo.

Se trata de una enfermedad de estirpe histiocítica, caracterizada clínicamente por nódulos ulcerados, placas violáceas o amarillentas de aspecto xantomatoso, de curso clínico progresivo y crónico, que suele asociarse con gammapatías monoclonales y cuya etiología es desconocida ^(62,63). Esta enfermedad ha sido reportada bajo los nombres de reticulohistiocitosis multicéntrica, granuloma anular diseminado y necrobiosis lipoídica atípica ⁽⁶²⁾.

Epidemiología

El XGN es una enfermedad infrecuente. Afecta a hombres y mujeres en igual proporción y la edad media de presentación es la sexta década de la vida. El paciente más joven descrito hasta la fecha tenía 17 años de edad ⁽⁶⁴⁾.

Etiopatogenia

La etiopatogenia es desconocida. La fuerte asociación entre XGN y la paraproteïnemia ha dado lugar a la hipótesis de que la paraproteïnemia es el agente promotor primario, o bien que actúa como cofactor, estimulando la reacción de las células gigantes granulomatosas ⁽⁶⁴⁾.



Figura 19. Xantogranuloma necrobiótico

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, generalmente múltiples, son asintomáticas y pueden iniciarse como pápulas induradas, nódulos o una placa xantomatosa amarillenta o violácea; se las puede encontrar en diversas partes del cuerpo. Puede presentarse telangiectasias, atrofia, ulceración y cicatrización. Las nuevas lesiones suelen desarrollarse en las áreas de cicatrices anteriores ^(63,64).

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad tienen predilección por la región periorbitaria, cuello, tronco y extremidades. Las complicaciones se relacionan con la localización periorbitaria y se manifiesta como ulceración del pliegue palpebral, conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis, iritis e inclusive ceguera ⁽⁶²⁾. No es raro el compromiso de mucosas y órganos extracutáneos, tales como pulmones, mucosa oral, laringe, riñones, corazón, hígado y sistema nervioso central ⁽⁶²⁾. Algunos autores han encontrado sincronismo con ciertas neoplasias, como el carcinoma gástrico y de pulmones o linfomas cutáneos. También, se ha encontrado hepatomegalia y esplenomegalia.

Exámenes de laboratorio

Ciertas alteraciones de laboratorio han sido relacionadas con el XGN. La gammapatía monoclonal relacionada al mieloma múltiple ocurre con una frecuencia de 10%. La paraproteinemia de IgG se presenta en 80% de los pacientes. En los casos de paraproteinemia de IgA, se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos circulantes que generarían una vasculitis sistémica ^(62,64).

Otros datos de laboratorio encontrados son crioglobulinemia, anemia, leucopenia, hiperlipidemia, hipocomplementemia, velocidad de sedimentación elevada.

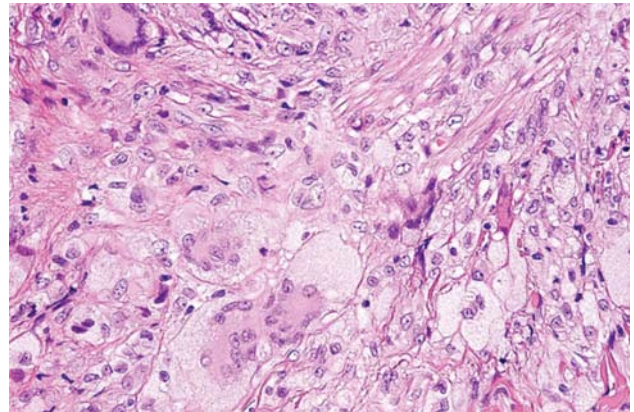


Figura 20. Xantogranuloma necrobiótico.

Histopatología

Se observa los cambios histopatológicos distintivos del XGN en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo y consisten en áreas grandes de necrobiosis, alternando con un prominente infiltrado inflamatorio de tipo granulomatoso, constituido por una empalizada de células gigantes de tipo cuerpo extraño, de características bizarras, células multinucleadas cargadas de lípidos, junto a una cantidad variable de células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos, que en ocasiones constituyen centros germinativos. Puede encontrarse cristales de colesterol ^(5,62).

Diagnóstico

Un factor importante para el diagnóstico del XGN es la asociación con la paraproteinemia, una gammapatía monoclonal IgG presente en 80% de los pacientes. El diagnóstico definitivo de la enfermedad es histopatológico: proceso granulomatoso con presencia de múltiples histiocitos CD65+, gran infiltrado inflamatorio y necrosis lipoidea.

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales más importantes a plantearse son con las enfermedades xantomatosas y necrobióticas: necrobiosis lipoidica, xantogranuloma juvenil, granuloma anular, tuberculosis cutánea, xantelasma, xantoma plano normolipémico. La mayoría de las enfermedades puede ser excluida basándose en su morfología, el patrón de distribución, las características histológicas y su asociación con manifestaciones sistémicas.

Tratamiento

No existen tratamientos específicos para el XGN. Se ha utilizado drogas para tratar la enfermedad subyacente, tales como corticoides, metotrexato, clorambucil, melfalán, plasmaféresis con hidroxiclороquina; medidas locales para evitar infecciones secundarias, en los casos de lesiones ulceradas ⁽⁶²⁾.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khoo BP, Ng SK. Cutaneous polyarteritis nodosa: A report and literature review. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27:868-72.
2. Carvalho IM, Souza-Carmo L. Cutaneous polyarteritis nodosa – case report. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Supl 3):S313-6.
3. Gupta S, Duggal L, Jain N. Cutaneous polyarteritis nodosa – A rare, benign vasculitis. *JACM*. 2006;7(2):159-60.
4. Russo RAG, Laterza AM, Katsicas MM y col. Poliarteritis nodosa cutánea posestreptocócica: un simulador de la fiebre reumática. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(3):234-39.
5. Requena L, Sánchez Yús E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:163-83.
6. Durán L, Rollano F, Valda L. Periartritis nodosa cutánea: Formas clínicas inusuales. *Rev Boliviana*. 2001;1(1):45-8.
7. Ochaíta P, Pérez-Santos S, Gonzales-Beato Merino M. Panarteritis nodosa infantil. *Piel*. 2001;16:15-23.
8. Pérez S. Vasculitis con afectación cutánea frecuente. En: Lázaro P. *Dermatología Texto y Atlas*. 3ª Ed. Madrid: Médica Panamericana SA. 2003;23:487-506.
9. Ginarte M, Pereiro M, Toribio J. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child. *Pediatric Dermatology*. 1998;15(2):103-7.
10. Nuñez A, Espejo M, Ibañez M y col. Panarteritis nodosa cutánea infantil. *An Esp Pediatr*. 2001;54:506-9.
11. Choi SW, Lew S, Cho SD, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrene. *J Korean Med Sci*. 2006;21:371-3.
12. Bondi E, Margolis DJ, Lazarus GS. Paniculitis. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 5ta Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 2001:1341-56.
13. Gerald M, Bruce RS, Scout Mc Nutt N. Benign cutaneous polyarteritis nodosa. *Arch Dermatol*. 1991;127:1520-3.
14. Diaz JL, Winkelmann RK. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Arch Dermatol*. 1974;110:407-14.
15. Fernández-López E. Histopatología de las paniculitis (I). *Paniculitis septal*. *Piel*. 1992;7:196-202.
16. Barnhill RL, Busam KJ. Vascular disease. En: *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:185-208.
17. Diaz Perez JL, Shroeter AL, Winkelmann RK. Cutaneous periartritis nodosa. *Immunofluorescence studies*. *Arch Dermatol*. 1980;116:56-8.
18. Martorell A. Tromboflebitis migratoria y foco séptico. *Angiología*. 1958;10:67-9.
19. Pico M. Paniculitis. En: Lázaro P. *Dermatología Texto y Atlas*. 3ª Ed. Madrid: Médica Panamericana SA. 2003;23:445-59.
20. Manzano L, García de Tena J, Prieto M, Alvarez-Mon M. Vasculitis leucocitoclástica. Vasculitis leucocitoclástica cutánea. Síndrome de Schönlein-Henoch. Crioglobulinemia mixta esencial. *Medicine*. 2001;8(32):1662-70.
21. López D, Amaro P, Segovia L, Balestrini C. Vasculitis cutánea de vasos pequeños. Revisión clínica en 32 pacientes. *Rev Méd Chile*. 2004;132:165-70.
22. Moros-Peña M, Labay-Matías M, Martín-Calama VJ y col. Eritema nodoso asociado a infección por salmonella enteritidis. *An Esp Pediatr*. 2000;52(3):298-99.
23. De Juan MF. Eritema nodoso. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/11-eritemanodoso.pdf>
24. Gonzales Pascual E. Eritema nodoso en pediatría. 1En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/reumat/4.pdf>
25. Tercedor J, Ródenas JM. Diagnóstico y tratamiento del eritema nodoso. *Piel*. 1994;9:285-92.
26. Peters MS, Su D. Panniculitis. *New Developments in Dermatopathology*. 1992;10(1):37-56.
27. Pierini LE, Abulafia J, Wainfeld S. Las hipodermis. *Arch Argent Dermatol* 966; 16(3): 111-71
28. Muñoz-Ávila IA, García-Criado ES, Berlango-Jimenez A y col. Manejo del eritema nodoso en urgencias. *Semergen*. 1998;24(5):395-8.
29. Sánchez JL. Paniculitis. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1998;26:227-46.
30. Nogerol-Casado MJ, Seco Gonzales A. Guías clínicas 2005;5(1):1-3. España: Disponible en <http://www.fisterra.com/guias2/enodoso.asp>
31. Gallego-Domínguez S, Pascua-Molina FJ, Caro-Mancilla A y col. Eritema nodoso como presentación de feocromocitoma. *An Med. Interna (Madrid)*. 2005;22(8):383-6.
32. García-Porrúa C, Gonzales-Gay MA, Vasquez-Caruncho M, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):584-92.
33. Velasco AM. Necrobiosis lipoidica: Actualización sobre su etiopatogenia y tratamiento. Disponible en <http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/dermocosmetica2002/6/342-347>
34. Garaguso G. Necrobiosis lipoidica. *Dermatología*. 2005;30(1):12-23
35. Feal C, Aragües M. Necrobiosis lipoidica. *Piel*. 1999;14:295-302.
36. Fuente MJ, Ribera M. Necrobiosis lipoidica. *Piel*. 1994;9:496-501.
37. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: A clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatric Dermatology*. 1995;12(3):220-3.
38. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 1994;33:605-17.
39. Arenas R. *Atlas Dermatología. Diagnóstico y tratamiento*. 3ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana. 2005:195-6.
40. Majewski BBJ, Barter S, Rhodes EL. Serum alfa-2-globulin levels in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 1981;105:557-62.
41. Majewski BBJ, Koh MS, Barter S, Rhodes EL. Increased factor VIII-related antigen in necrobiosis lipoidica and widespread granuloma annulare without associated diabetes. *Br J Dermatol*. 1982;107:641-5.
42. Ullman S, Dahl MV. Necrobiosis lipoidica. An immunofluorescence study. *Arch Dermatol*. 1997;113:1671-3.
43. Hatzis J, Varelzids A, Tosca A, et al. Sweat gland disturbances in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 1983;108:705-9.
44. Mann RJ, Harman RM. Cutaneous anesthesia in necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 1984;110:323-5.
45. Grinspan D. Diabetes y piel. *Arch Arg Dermatol*. 1973;23:112-42.
46. Shapiro PE. Noninfectious granulomas. En: *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997:317-40.
47. Handfield-Jones S, Jones SK, Peachey RDG. Nicotinamide treatment in diabetes. *Br J Dermatol*. 1987;116:277-86.
48. Velásquez X, Gutiérrez M, Rosemberg H, et al. Fascitis eosinofílica: experiencia de tres casos. *Rev Med Chile*. 2002;130:209-14.
49. Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am*. 1989;73:1157-66.
50. Clauw DJ, Crofford LJ. Eosinophilic rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:231-46.
51. Graham BS. Eosinophilic fasciitis. Disponible en <http://www.emedicine.com/derm/topic119.htm>
52. Nasef S, Lohr KM. Eosinophilic fasciitis. Disponible en <http://www.emedicine.com/med/topic686.htm>
53. Dugník A, Belie M, Miljković J. Eosinophilic fasciitis. *Actas Dermatoven APA*. 2003;12(2):72-5.
54. Whittaker SJ, Smith NP, Jones RR. Solitary morphea profunda. *Br J Dermatol*. 1989;120:431-40.
55. Merino D, Luzoro A, Saavedra T y col. Morfea profunda bilateral. *Rev Chilena Dermatol*. 2006;22(1):46-9.
56. Roustán G. Paniculitis. *Medicine*. 2001;8(33):1723-30.
57. Lee UH, Yang JH, Chun DK, Choi JC. Erythema nodosum migrans. *JEADV*. 2005;19(4):519-20.
58. De Almeida Prestes C, Winkelmann RK, Su WP. Septal granulomatous panniculitis comparison of the pathology of erythema nodosum migrans (migratory panniculitis) and chronic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:477-83.
59. Silva E, Fernández V. Paniculitis septal y eritema nodoso típico, su diferenciación sobre bases clínicas e histopatológicas. *Arch Argent Dermatol*. 1992;42(4):227-36.
60. Tarazona C, Ibañez P, Lazaro S. Nódulos subcutáneos en la infancia: Granuloma anular subcutáneo. *Cir Pediatr*. 2002;15(3):130-1.
61. Fernández-Ál, Martín MC, Ruiz R y col. Granuloma anular subcutáneo. *Rev Esp Pediatr*. 2002;57(5):462-4.
62. Bocian M, Cervini AB, Laterza A, Pierini AM. Lesión tumoral en el dorso.



- Dermatología*. 2005;11(1):53-6.
63. Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: A review of 47 cases. *Pediatrics*. 1997;100(6):965-7.
64. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics*. 2001;107(3):42-4.
65. Rojas BEA, García SM, Cabrera H. Xantogranuloma necrobiótico de localización atípica asociado a linfoma. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005;33(6):257-60.
66. Ibáñez N, Prat J, Mascaró F, Carrera M. Xantogranuloma necrobiótico. *Annales d'ophtalmologie*. 2003;11(3):188-90.
67. Goodman WT, Barret TL. Enfermedades de las células de Langerhans y los macrófagos: Histiocitosis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. 1º Ed. Madrid: Ed. Elsevier, 2004:1427-79.