

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



VOLUMEN 16 Nº 2
MAYO-AGOSTO 2006

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Paniculitis. Parte I: Paniculitis lobular

ARTÍCULO ORIGINAL

- Enfermedad de still en el Hospital Nacional Dos de Mayo
- Queratosis actínica y presencia de P53: Hallazgos histopatológicos

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Utilidad de la inmunofluorescencia directa en enfermedades del tejido conectivo

COMUNICACIONES BREVES

- Síndrome de Parry Romberg
- Morfea segmentaria con patrón de Blaschko
- Eritema indurado de Bazin
- Paniculitis lúpica

CORRELATO CLÍNICO PATOLÓGICO

- Rash maculopapular eritematoso, artritis, fiebre y meningoencefalitis en adulto

EDITORIAL

Las lesiones dermatológicas suelen ser muy importantes en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades reumatólogicas. La piel es el órgano más grande del ser humano en donde pueden reflejarse las enfermedades sistémicas y los tumores malignos. No habrá Médico General que no examine con meticulosidad las diferentes regiones de la piel, mucosas, pelos y uñas; ya que el hallazgo de lesiones pueden ser muy características en las enfermedades del tejido conectivo. Los médicos internistas, pediatras, reumatólogos y dermatólogos tienen que actuar juntos en el diagnóstico definitivo y plantear el manejo terapéutico cuando éste sea posible. Una adecuada interpretación de la lesión cutánea y su coherente correlato clínico-patológico nos llevará al diagnóstico más seguro.

En este número se abordan diversas manifestaciones cutáneas que pueden presentarse en casos de lupus eritematoso, escleroderma, enfermedad de Still y otros trastornos relacionados.

EL lupus eritematoso es la enfermedad reumatológica más común y presentamos el caso de una paniculitis lúpica con mínima repercusión sistémica. Así mismo, se describen ca-

sos de enfermedad de Still vistos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, que son raros, pero característicos en su presentación y que se puede confundir con la infección viral del parvovirus B-19.

Consideramos oportuno publicar en la Revista de la Sociedad Peruana de Dermatología, un artículo concerniente a la enfermedad de Still, juvenil, ahora denominada artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Still del adulto. Entidad con notable compromiso sistémico, que inicialmente fue descrito en niños, en 1897, por George Still; Eric Bywaters es quien la reporta en adultos, en 1971. Destaca en sus manifestaciones cutáneas las lesiones maculo-eritematovioláceas diseminadas que nos hace recordar a la infección por parvovirus B-19. Se relata el cuadro clínico de una paciente mujer que llegó a presentar rash eritematoso evanescente, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y compromiso neurológico marcado que tuvo que ser tratada con corticoides sistémicos a altas dosis con una respuesta adecuada.

Dr. Carlos Galarza

PANICULITIS. PARTE I: PANICULITIS LOBULAR

Panniculitis

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

La paniculitis o hipodermatitis es la inflamación focal que afecta predominantemente la hipodermis o tejido celular subcutáneo. Puede comprometer a la porción septal, lobular o ambas^(1,2). Clínicamente se presenta como nódulos o placas eritematosos violáceos, de consistencia firme, solitarios o múltiples, dolorosos, frecuentemente involucra las piernas, que pueden o no ulcerarse.

La hipodermis

La hipodermis o tejido celular subcutáneo forma la parte más profunda de la piel, deriva embriológicamente del mesénquima, cuyas células dan origen a los adipocitos. Se localiza entre la dermis profunda o reticular y la fascia muscular superficial⁽³⁾. Su separación de la dermis no es franca y bien podría considerarse que hay continuidad entre ambas⁽⁴⁾, y están bien integradas desde el punto de vista funcional y estructural, mediante redes nerviosas y vasculares y la continuidad de los anejos cutáneos, los bulbos del folículo piloso y la porción secretoria de las glándulas sudoríparas, que se disponen entre ellos⁽⁵⁾.

La hipodermis o grasa subcutánea varía de grosor dependiendo de la región anatómica, la edad, el sexo, el estado nutricional, factores genéticos, endocrinológicos y metabólicos. Es más gruesa en las palmas y plantas, casi no existe en los párpados, el escroto y el pene^(2,4).

El elemento constitutivo básico de la hipodermis es la célula grasa, adipocito o lipocito; representa una línea especial de células conectivas. Están organizadas en lobulillos de aproximadamente un centímetro de diámetro, constitui-

dos a su vez por colecciones microscópicas de lipocitos: los *microlóbulos*. Los lobulillos están separados y sostenidos por tabiques intercalados de tejido conectivo, en su mayoría verticales, por donde transcurren los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (Figura 1). De estos tabiques se desprenden otros mucho más finos que rodean cada microtúbulo formando una trama de fibras colágenas y de reticulina con abundantes capilares terminales en sus redes⁽⁴⁾. Este tipo de vascularización terminal de los lóbulos grasos, sin anastomosis ni comunicaciones capilares con la dermis ni entre los microlóbulos, hace que estas estructuras sean particularmente vulnerables.

El tejido de la hipodermis aísla al cuerpo del frío, sirve como reservorio de energía, acolcha y protege la piel y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes. Tiene un efecto cosmético al moldear el contorno del cuerpo^(4,5).

La hipodermis es asiento de procesos inflamatorios de variada etiología (paniculitis o hipodermatitis); y la observación clínica de esta patología se ve dificultada por la epidermis y la dermis que la cubren, por lo que se requiere mucha habilidad para diagnosticar un tipo específico de paniculitis sobre la base del examen clínico. Aunque un diagnóstico presuntivo puede ser establecido sobre la base de la observación clínica, distribución, antecedentes de su evolución, el diagnóstico de certeza requiere de una biopsia de piel amplia y profunda de las lesiones iniciales que incluya epidermis, dermis, grasa subcutánea y en ocasiones hasta la fascia⁽³⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS PANICULITIS

La mejor forma de clasificar actualmente las paniculitis, es desde el punto de vista histopatológico (Tabla 1), dependiendo de la localización inicial del proceso inflamatorio, del carácter del infiltrado inflamatorio y de la afectación o no de los vasos sanguíneos. Cuando la inflama-

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: 14 de julio de 2006.

Fecha de aceptación: 26 de julio de 2006. *Dermatol Peru* 2006;16(3):36-61



Tabla 1. Clasificación de las paniculitis desde el punto de vista histopatológico^(1,6)

Lobular

- Con vasculitis
 - Eritema indurado de Bazin
 - Eritema nodoso leproso
 - Fenómeno de Lucio
 - Enfermedad de Crohn
- Sin vasculitis
 - Inmunológicas
 - Paniculitis lúpica
 - Paniculitis hipocomplementémica
 - Paniculitis asociada a dermatomiositis
 - Paniculitis asociada a artritis reumatoidea
 - Paniculitis lipoatrófica
 - Enzimáticas
 - Paniculitis pancreática
 - Paniculitis asociada a déficit de alfa-1-antitripsina
 - Neoplásicas
 - Paniculitis histiocítica citofágica
 - Asociada a linfomas y leucemias
 - Paniculitis físicas
 - Paniculitis por frío
 - Paniculitis facticia
 - Paniculitis química
 - Necrosis grasa traumática
 - Paniculitis infecciosas
 - Paniculitis por micobacterias atípicas
 - Paniculitis por micosis subcutáneas
 - Paniculitis asociada a depósitos
 - De grasa
 - Esclerema *neonatorum*
 - Necrosis grasa del recién nacido
 - Paniculitis postesteroidea
 - De calcio
 - Paniculitis calcificada en la insuficiencia renal
 - De ácido úrico
 - Paniculitis gotosa
 - De colesterol
 - Paniculitis hemorrágica secundaria a émbolos ateromatosos
 - Paniculitis eosinofílica
 - Paniculitis nodular idiopática (enfermedad de Weber-Christian)
 - Lipogranulomatosis subcutánea
 - Lipodermatoesclerosis
 - Lipodistrofias
 - Paniculitis en otros procesos

Septal

- Con vasculitis
 - Poliarteritis nodosa
 - Tromboflebitis migratoria superficial
 - Vasculitis leucocitoclástica
- Sin vasculitis
 - Eritema nodoso
 - Paniculitis migratoria nodular subaguda
 - Fascitis eosinofílica
 - Esclerodermia paniculitis

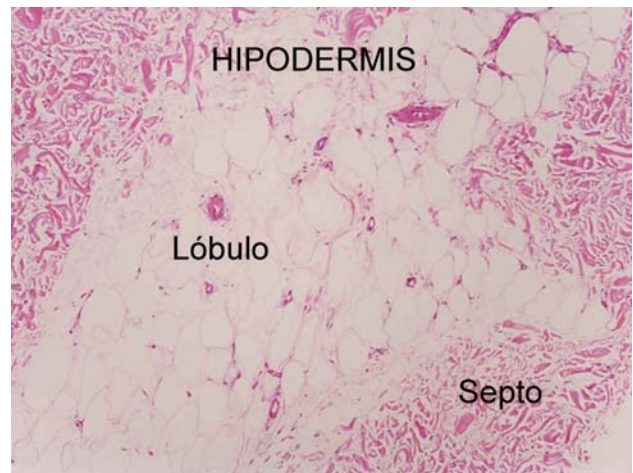


Figura 1. Estructura de la hipodermis

ción primaria se localiza en los septos interlobulillares se denomina paniculitis septal, si se localiza en los lóbulos grasos se clasifica como paniculitis lobular (Figuras 2 y 3). Estos patrones pueden superponerse, particularmente en los estadios más avanzados de la enfermedad y de esta forma comprometer todas las áreas del panículo adiposo denominándose paniculitis mixta o difusa. La presencia o ausencia de vasculitis divide a las paniculitis en cuatro grupos principales: 1) paniculitis lobular sin vasculitis; 2) paniculitis lobular con vasculitis; 3) paniculitis septal sin vasculitis y 4) paniculitis septal con vasculitis⁽³⁾. Esta clasificación histológica de las paniculitis brinda la base para establecer un acercamiento clinicopatológico respecto a esta patología.

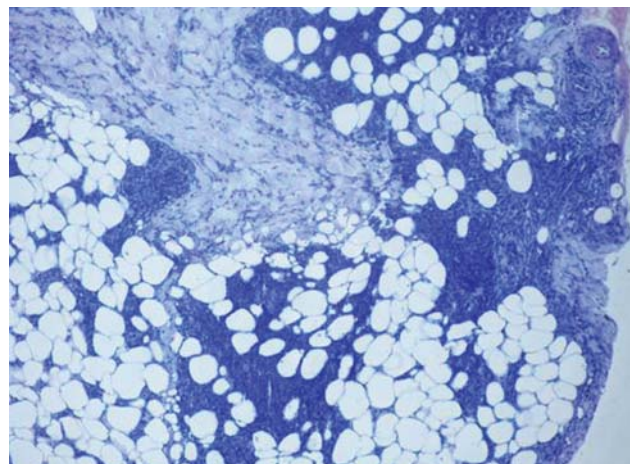


Figura 2. Infiltrado lobular

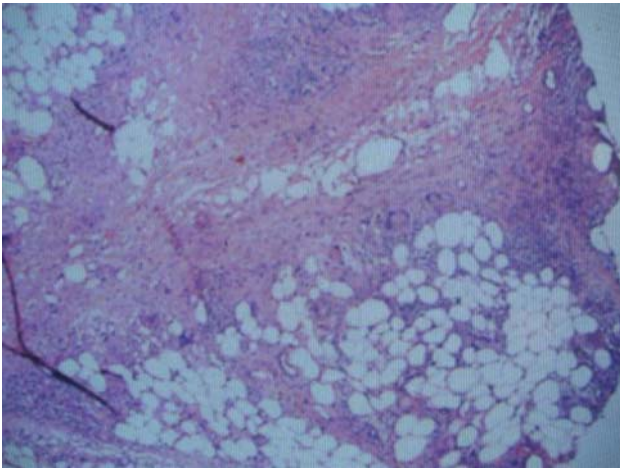


Figura 3. Inflamación septal con extensión del infiltrado entre los lipocitos

PANICULITIS LOBULAR CON VASCULITIS

Eritema indurado de Bazin

Sinonimia: tuberculosis nodular profunda, vasculitis nodular

El eritema indurado de Bazin (EIB) es una enfermedad nodular crónica asociada a la tuberculosis (tuberculide) que típicamente se localiza en las piernas de mujeres de edad media, cuyo patrón histopatológico es de una paniculitis lobular con vasculitis^(7,8). Fue descrito por Pierre-Antoine Ernest Bazin en 1861, como lesiones nodulares induradas, subcutáneas, ubicadas en la cara posterior de las piernas en mujeres de edad media de la vida^(3,7,9). Es un proceso común sobre todo en Europa. En nuestro medio, es una forma de presentación común, reportándose una incidencia de 18,75% en el norte del Perú⁽¹⁰⁾. Se observa principalmente en mujeres, con un pico de incidencia en la adolescencia o adulto joven⁽⁸⁾.

El EIB y la vasculitis nodular (VN) han creado controversia por su similitud clínica como histológica; no obstante, a pesar de que se ha intentado separar ambos cuadros, en la actualidad existe una tendencia a considerarlos como una sola enfermedad. Se utiliza el término general de vasculitis nodular si la causa es desconocida, y si está relacionada con la tuberculosis se denomina EIB^(2,11-13).

Etiopatogenia

En la actualidad la mayoría de los autores considera que tanto el EIB como la VN serían el mismo cuadro reactivo, relacionado con diversos factores etiológicos, entre los cuales se encuentra la tuberculosis, en especial en aquellas zonas geográficas donde la incidencia de tuberculosis es alta⁽⁹⁾. Existiría en algunos casos una reacción de hipersensibilidad retardada frente al bacilo tuberculoso u otros antígenos

bacterianos. Con las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha conseguido identificar el ADN del *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones de EIB en muchos casos^(2,13). Sin embargo no se ha podido cultivar el bacilo. En la VN el mecanismo etiopatogénico exacto es desconocido; existiría un proceso vasculítico mediado por inmunocomplejos con la consiguiente necrosis de adipocitos y la aparición de inflamación granulomatosa⁽²⁾.

Características clínicas

El EIB se caracteriza por la aparición progresiva de nódulos o placas hipodérmicas predominantemente en la cara posterior de las piernas con descamación superficial (Figura 4). Las lesiones son múltiples, dolorosas a la presión, de consistencia firme, con una evolución crónica y recidivante. En el transcurso del proceso pueden ulcerarse (Figura 5) y curar dejando una cicatriz atrófica residual. La distribución de los nódulos es bilateral, los brotes se presentan sobre todo en invierno, asientan sobre piel eritemato-cianótica y es frecuente que empeoren por el frío; mientras unas lesiones inician su evolución, otras están terminándola por lo que es posible ver lesiones en diferentes etapas de evolución^(2,7,9,14). Se ha descrito también casos atípicos en varones entre 5% y 10%, lesiones unilaterales y casos con brotes de ubicación como los brazos, muslos y cara anterior de las piernas^(12,13).

El EIB se ha encontrado junto con tuberculosis activa en otros órganos, como nasofaringe⁽¹²⁾, riñón^(12,15,16) y endometrio⁽¹²⁾.

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio complementarios en general no aportan mayor información, la mayoría de las variables se encuentran en valores normales. En un inicio del cuadro clínico puede presentarse leve leucocitosis y velocidad de sedimentación ligeramente elevada. En casos asociados a tuber-



Figura 4. Izquierda: nódulo eritematoso subcutáneo. Derecha: placa subcutánea en la cara posterior de la pierna de una paciente joven



Figura 5. Placa subcutánea en la cara posterior de la pierna de una paciente joven que se ulceró.

culosis el PPD es positivo. En estos casos se debe buscar un foco activo, se solicitarán radiografías de tórax, baciloscopia de la expectoración⁽⁹⁾. Se ha propuesto el PCR del tejido como una herramienta adicional para el diagnóstico en el EIB; con series positivas que fluctúan entre 25% y 75%⁽¹²⁾.

Histopatología

Desde el punto de vista histopatológico el EIB es principalmente una paniculitis lobular^(13,17). (Figura 6) En estadios iniciales se forman discretas colecciones de células inflamatorias con predominio de neutrófilos; luego se van produciendo una necrosis extensa de los adipocitos del lóbulo, los cuales son fagocitados por los histiocitos transformándose en células de aspecto espumoso. En lesiones ya consolidadas se observa un aspecto granulomatoso compuesto de histiocitos,

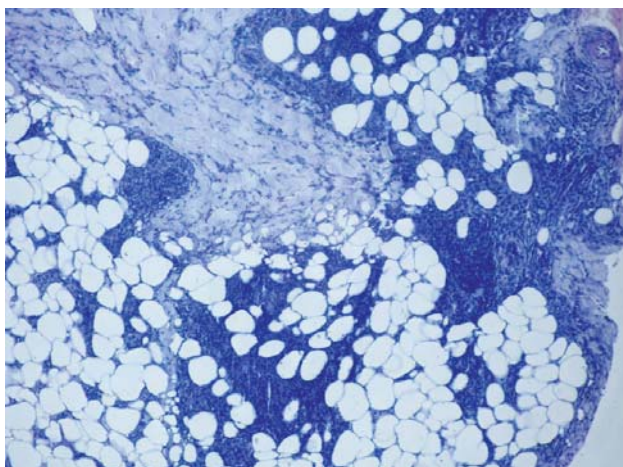


Figura 6. Paniculitis lobular con necrosis de los adipocitos e infiltrado compuesto de histiocitos, células epitelioides, linfocitos y células gigantes.

células epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos. Cuando se produce daño intenso de los vasos aparecen áreas extensas de necrosis caseosa y las lesiones muestran una histopatología de tuberculosis^(9,13) (Figura 7). Las tinciones de Ziehl-Nielsen no muestran presencia de la micobacteria.

Con respecto al compromiso de los vasos, según Requena y Sánchez Yus⁽¹³⁾, las venas y vénulas serían los vasos primariamente afectados, mientras que las arterias se afectarían secundariamente ya que quedarían atrapadas en las extensas áreas de necrosis caseosa del lobulillo.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico certero del EIB es fundamental la correlación clínico-histopatológica, ya que no existe ningún signo clínico ni histopatológico patognomónico. Por ello frente a una lesión sospechosa de EIB, con clínica sugerente y PPD positivo es conveniente tomar una biopsia de una lesión reciente que incluya la hipodermis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del EIB debe realizarse con patologías que se presentan como nódulos o placas inflamatorias en las piernas, tales como el *eritema nodoso* del cual se distingue clínicamente por la ubicación de la lesión en el área pretibial. El EIB afecta además la zona posterior de las pantorrillas y porque el EIB tiende a ulcerarse y dejar cicatrices deprimidas^(8,9). En casos atípicos, la diferenciación entre ambos cuadros se puede realizar con la histopatología, ya que el eritema nodoso es una paniculitis con compromiso septal predominantemente, mientras el EIB principalmente lobulillar⁽⁹⁾. Otros diagnósticos diferenciales incluyen con la lipogranulomatosis subcutánea de Rothmann-Makai, periarteritis nodosa cutánea, permiosis nodular, picadura de artrópodos y el eritema multiforme dermal⁽⁸⁾.

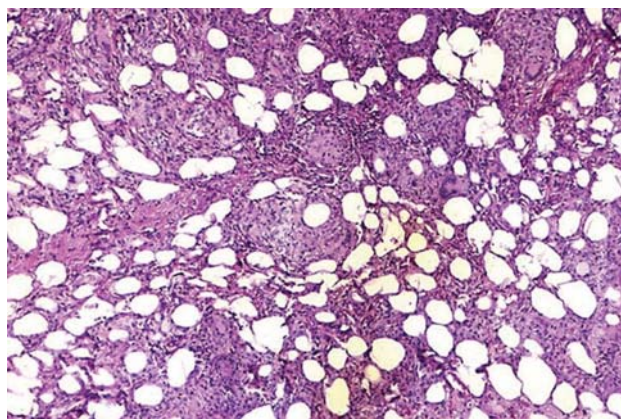


Figura 7. Inflamación lobulillar granulomatosa



Tratamiento

Para un tratamiento definitivo se deberá determinar la etiología del cuadro. Los diferentes tratamientos postulados para el EIB se orientan a la erradicación del bacilo con drogas antituberculosas con tres a 4 drogas (rifampicina 600 mg/día, isoniacida 200 mg/día, pirazinamida 1 500 mg/día y etambutol 1200 mg/día), durante 6 a 12 meses; o la utilización de corticoides para modular la respuesta inflamatoria^(9,14). También se sugiere el empleo de AINE, yoduro de potasio entre otras terapias.

Como medidas generales se recomienda el reposo, vendajes, tratamiento de los factores predisponentes, tales como insuficiencia venosa de las extremidades inferiores y obesidad.

Eritema nodoso leproso

Sinonimia: reacción leprosa tipo 2, lepra lepromatosa en reacción

El eritema nodoso leproso (ENL) se puede definir como una reacción inflamatoria aguda o subaguda, de origen inmunológico, que se presenta por lo general en la lepra lepromatosa (LL), en pacientes multibacilares; las lesiones se presentan como nódulos eritematosos, dolorosos, más palpables que visibles, los cuales se pueden reblandecer, ulcerarse y supurar, dejando cicatriz residual, iniciándose por la cara de extensión de los miembros inferiores, para luego generalizarse

Etiopatogenia

Los episodios reaccionales en el ENL, sería consecuencia de la modificación de la inmunidad humoral⁽¹⁹⁾, con formación de complejos inmunes antígeno – anticuerpo fijos o circulantes. Estos inmunocomplejos se depositan en el tejido granulomatoso, los cuales fijan complemento, con propiedades quimiotácticas atrayendo polimorfonucleares, aumentando la inflamación cuya expresión es el ENL⁽¹⁹⁾.

La secuencia de eventos en el ENL se inicia con un factor desencadenante, no relacionado como una infección viral o bacteriana, una vacunación, embarazo o un periodo agudo de estrés; las células CD4 invaden al granuloma lepromatoso el cual induce la activación de las células B y de las células plasmáticas produciendo anticuerpos. Estos anticuerpos reaccionan con los antígenos del *M. leprae* formando inmunocomplejos causando depósitos de complemento y provocando el aflujo de neutrófilos cuyas enzimas y productos como los superóxidos son los responsables de la destrucción del tejido⁽¹⁹⁾. Citoquinas proinflamatorias se han encontrado en el ENL, indicando su participación, como lo demuestran la fiebre y la leucocitosis presentes. Las citoquinas proinflamatorias presentes aumentadas principalmente son TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, INF-gama, IL-10 y IL-12, entre otras⁽²⁰⁾. Recientemente se ha incriminado al TNF-alfa como un importante elemento en el desarrollo del ENL⁽¹⁹⁾.

Características clínicas

La severidad, duración y órganos afectados en el ENL son variables. Las características clínicas de las lesiones cutáneas están representadas como nódulos eritematosos o eritematopigmentados, violáceos, de superficie lisa, más palpables que visibles, habitualmente dolorosas al tacto, los cuales pueden reblandecerse, erosionarse, ulcerarse y supurar drenando un material de aspecto purulento, material estéril, rico en polimorfonucleares y en bacilos ácido-alcohol resistentes. Las lesiones se distribuyen característicamente, iniciándose por la cara de extensión de los miembros inferiores, para luego generalizarse. Las lesiones de ENL son más comunes en la superficie posteroexterna de los miembros superiores y anteroexterna de los muslo, pero pueden observarse en cualquier parte del cuerpo, como el tronco y aún en la cara^(19,21). Las lesiones evolucionan por brotes, aparecen y desaparecen quedando siempre algunas lesiones en evolución variable. Con frecuencia se acompaña de síntomas generales como fiebre, malestar general, escalofríos, decaimiento progresivo, cefalea, insomnio, mialgias, neuritis, artralgias y postración general.

Exámenes de laboratorio

Es frecuente que se acompañe de leucocitosis y están incrementados diversas citoquinas, proteinuria y parámetros aumentados de daño hepatoesplénico y renal.

Histopatología

El examen histopatológico de los nódulos revelan una paniculitis septal y lobulillar, infiltración de polimorfonucleares neutrófilos, vasculitis leucocitoclástica mediada por complejos inmunes y abundantes macrófagos con bacilos ácido-alcohol resistentes fragmentados. Se puede observar edema, aumento de vascularidad, áreas de necrobiosis de variable intensidad y extensión. Estas modificaciones histopatológicas predominan en el área dermo-hipodérmica, se puede extenderse al tejido graso^(13,19).

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico del ENL son importantes los criterios clínicos e histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

Debe incluir la tuberculosis, infecciones bacterianas y virales, colagenosis, sarcoidosis, erupción medicamentosa, micosis profundas y el síndrome de Sweet.

Tratamiento

El tratamiento debe ser instaurado rápidamente para evitar las extensas lesiones causantes y las devastadoras incapacidades.



- **Corticoides**

El tratamiento de elección del ENL grave es con corticoides, prednisona a la dosis de 30 a 60 mg diarios; esto controla la sintomatología en 24 a 72 horas. Luego la dosis se puede reducir gradualmente 10 mg por semana hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios⁽¹⁹⁾.

- **Talidomida**

Para algunos autores la talidomida está indicado como primera elección a la dosis de 400 mg diarios, con disminución de la dosis según la respuesta clínica. La talidomida es muy efectiva para controlar el ENL; tiene menos efectos secundarios que los corticoides, pero tiene la grave desventaja de ser teratogénico y debe evitarse el embarazo con anticoncepción segura. El tratamiento se inicia con una dosis de 200 mg, 2 veces al día, o de 100 mg, cuatro veces al día, y en general, el ENL se controla en 72 horas. Luego se disminuye la dosis en forma gradual y puede ser que sea necesario una dosis de mantenimiento diario de 50 a 100 mg, durante largos periodos de tiempo⁽²²⁻²⁴⁾.

- **Clofazimina o riminofenazina (Lampren®)**

También es efectiva para el tratamiento del ENL, pero menos potente que los corticoides y su efecto tarda de 4 a 6 semanas, por lo que constituye un medicamento de ayuda y no debe iniciarse nunca su administración de forma aislada para tratar el ENL grave.

La clofazimina es usada por sus propiedades antiinflamatorias, inhibiendo la fagocitosis y estabilizando la membrana lisosomal por lo cual evita la liberación de enzimas y el daño tisular. Se emplea usualmente a la dosis de 300 mg diarios (100 mg, tres veces al día) por un periodo de 3 meses. Su acción terapéutica es lenta y sus efectos comienzan a observarse después de 4 a 6 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se considera que la clofazimina es superior a la talidomida en el control del ENL recurrente. Es la droga de elección en pacientes reaccionales en los que está contraindicada la talidomida. Cuando esta situación no existe la clofazimina puede combinarse con la talidomida, a dosis convencionales, para el control del ENL. La clofazimina también puede combinarse con corticoides (predisona)^(19,25).

- **Cloroquina**

La cloroquina se usa en el ENL debido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunorreguladoras y levemente inmunosupresora, inhibe la quimiotaxis de los macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, disminuyendo la intensidad de la inflamación. La dosis habitual es de 500 a 750 mg, por día, disminuyendo y suspendiendo la medicación tan pronto lo permita la condición del paciente. La toxicidad ocular es el efecto secundario más frecuente de esta droga⁽¹⁹⁾.

- **Colchicina**

Su actividad en el ENL se basa en la efectividad de la supresión de la reacción de Arthus en conejos, reacción similar a la reacción lepromatosa (ENL), inhibiendo la migración de los polimorfonucleares. La dosis es de 1,5 a 3 mg/día⁽¹⁹⁾.

- **Levamisol**

Droga inmunomoduladora que ha sido usado en el tratamiento del ENL con resultados variables. La dosis usual es de 1,5 mg al día, por dos días consecutivos, cada semana, según la intensidad del cuadro y mejoría del paciente.

- **Antibióticos**

El uso de los antibióticos (tetraciclina o doxiciclina) en el tratamiento del ENL está basado en sus propiedades antiinflamatorias o inmunosupresoras. Inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares y la colagenasa. La dosis empleada es de 1 g diario, repartido en 2 a 4 tomas, o doxiciclina, 100 mg, dos veces al día⁽¹⁹⁾.

Fenómeno de Lucio

Sinonimia: Reacción de Lucio o eritema necrosante

El fenómeno de Lucio (FL) es otra variante de la reacción leprosa, descrita en 1853 por Rápale Lucio, para algunos autores es un subtipo del ENL mediada por inmunocomplejos, que aparece en pacientes con lepra lepromatosa difusa generalizada (lepra difusa pura y primitiva denominada lepra bonita), caracterizada clínicamente por úlceras necróticas precedidas de máculas eritematosas e histopatológicamente por una vasculitis necrosante del plexo subpapilar^(13,26,27).

Epidemiología

El fenómeno de Lucio es más prevalente en México y América Central y es poco frecuente en otros grupos étnicos y está limitada a pacientes con lepromatosis de Latapi, enfermedad descrita por Fernando Latapi en 1941, y que es una forma particular de lepra lepromatosa no nodular difusa⁽²⁶⁾.

Patogenia

El mecanismo patogénico del fenómeno de Lucio consiste en una modificación o exacerbación de la respuesta inmune humoral con formación de complejos inmunes antígeno – anticuerpo fijos o circulantes, dando como resultado una vasculitis necrosante por inmunocomplejos⁽¹⁹⁾.

Características clínicas

En general, 3 a 4 años después del inicio de la lepra, usualmente en pacientes no tratados se instala el fenómeno de Lucio, con la aparición de máculas eritematosas dolorosas, mal definidas en las piernas, que en pocos días van tomando un color purpúrico, cada vez se tornan más oscuros y evolucionando a una escara con necrosis y úlceras figuradas con bordes netos cortados en



pico que cicatrizan con dificultad. Las lesiones evolucionan en diferentes estadios de tiempo en semanas y se ven en un momento dado lesiones de todo tipo. El proceso se inicia en las piernas en forma ascendente, miembros inferiores, glúteos, tronco, miembros superiores y suben poco a poco hasta llegar a la cara sitio menos frecuente, el cual es de mal pronóstico. Las lesiones se resuelven en un periodo de varios días a unas cuatro semanas, dejando una cicatriz atrófica^(26,27). Las lesiones varían de tamaño y magnitud, de unas pocas lesiones pequeñas en los tobillos a muchas lesiones grandes y ulceradas que ponen en riesgo la vida⁽²⁶⁾. Se acompaña de fiebre, malestar general, poliartalgias, poliadenopatías, neuritis, orquitis e iridociclitis.

Exámenes de laboratorio

Están presentes: anemia, leucocitosis y desviación izquierda; en la linfa hay un alto índice bacilosκόpico.

Histopatología

El fenómeno de Lucio es un proceso inflamatorio más dermal que una paniculitis. Las lesiones muestran una vasculitis necrosante de los vasos pequeños de la dermis superior y media que resulta en ulceración de la epidermis. El infiltrado inflamatorio esta compuesto de histiocitos espumosos que contienen numerosos bacilos alcohol – ácido resistentes. Los bacilos pueden demostrarse dentro de las células endoteliales. Ocasionalmente el proceso se extiende al tejido celular subcutáneo, con vasculitis de los vasos pequeños en los lóbulos de grasa^(13,27). Las lesiones cutáneas del FL muestran un infiltrado inflamatorio menos intenso que las lesiones del ENL⁽¹³⁾.

Tratamiento

La talidomida se ha usado en el tratamiento del fenómeno de Lucio. Algunas veces se han empleado corticoides sistémicos para controlar estas reacciones leprosas. La ulceración recurrente severa debido a la vasculitis subcutánea profunda está a menudo acompañado por vasculitis sistémica, y este tipo de reacción leprótica puede ser fatal^(13,27).

Paniculitis asociada a enfermedad de Crohn

Sinonimia: enteritis granulomatosa

La enfermedad de Crohn (EC), es un proceso inflamatorio crónico de origen desconocido, caracterizado por la inflamación granulomatosa segmentaria del tracto digestivo que puede afectar desde la boca al ano; así como manifestaciones cutáneas en alrededor de 25% a 30% de los pacientes, especialmente las de tipo inespecífico o reactivo, pudiendo en algunos casos ser el primer síntoma de la enfermedad⁽²⁰⁻³²⁾.

Epidemiología

La paniculitis asociada a la enfermedad de Crohn es rara. La EC puede empezar a cualquier edad, pero es más común entre

los 15 y 40 años de edad. La incidencia es de 10 a 20 casos por 100 000 de la población y se ha incrementado en la reciente década^(30,31). La incidencia es similar en ambos sexos⁽²⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales incluyen diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, desarrollo de abscesos, fístulas y obstrucción intestinal⁽³⁰⁾. El compromiso cutáneo está usualmente caracterizado por abscesos, senos y fístulas sobre el área genital y perianal. Cuando existe compromiso de las extremidades inferiores, éstas tienen la apariencia clínica similar al eritema nodoso. Sin embargo se ha descrito eritema nodoso auténtico en pacientes con enfermedad de Crohn⁽¹³⁾.

Laboratorio

Los datos de los exámenes de laboratorio son inespecíficos en cuanto al proceso y localización y pueden ser de ayuda para valorar la severidad de la enfermedad. Se puede observar anemia, velocidad de sedimentación globular aumentada, disminución de la albúmina, aumento de proteína C reactiva y los exámenes radiográficos convencionales⁽³²⁾.

Histopatología

Histopatológicamente las lesiones se caracterizan por granulomas no caseificantes compuestos de histiocitos epitelioides y compromiso de todo el espesor de la dermis con una morfología muy similar al de la enfermedad intestinal. Cuando compromete el panículo adiposo, la histopatología se caracteriza por una paniculitis principalmente lobular de granulomas no caseificantes dentro de los lóbulos de grasa y vasculitis linfocítica comprometiendo la pared de los vasos de mediano tamaño en la unión de la dermis y el tejido celular subcutáneo⁽¹³⁾.

Tratamiento

Como tratamiento se pueden emplear corticoides sistémicos, antibióticos de amplio espectro activos contra la flora entérica gramnegativa y anaerobia. Son eficaces en las complicaciones supurativas como abscesos, senos o fístulas infectadas. El metronidazol 1,5 g/día ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento de las lesiones perianales. Los inmunomoduladores, especialmente azatioprina, a la dosis de 2 a 3,5 mg/kg/día, y la 6-mercaptopurina, 1,5 a 2,5 mg/kg/día, ambas por vía oral han demostrado su eficacia. El metotrexato, 25 mg, IM o SC, una vez por semana, beneficia a algunos pacientes con enfermedad refractaria a los corticoides y que han dejado de responder a la azatioprina y 6-mercaptopurina. Otros tratamientos inmunomoduladores posibles son los bloqueadores de la IL-12, los anticuerpos CD-4, los inhibidores de las moléculas de adhesión y las citoquinas reguladoras negativas⁽³¹⁾.



PANICULITIS INMUNOLÓGICAS

Paniculitis lúpica

Sinonimia: lupus eritematoso profundo

La paniculitis lúpica es una paniculitis lobulillar crónica y recurrente, forma clínica poco común del lupus eritematoso cutáneo, que se presenta en pacientes con lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso sistémico, o puede presentarse en forma aislada. Clínicamente se caracteriza por nódulos profundos únicos o múltiples o confluyendo formando placas infiltradas de bordes bien definidos, y en su evolución van a la atrofia⁽¹⁾.

La primera descripción de la paniculitis lúpica fue hecha por Kaposi, en 1883⁽³⁴⁾, y, en 1840, Irgang introduce el término de lupus eritematoso profundo⁽³⁵⁾. Tuffanelly, Peter y Winkelman la denominan paniculitis lúpica^(36,37). Fountain y Sánchez NP y col. detallan sus características histológicas más precisas⁽³⁸⁾.

Epidemiología

La paniculitis lúpica se presenta más frecuentemente en mujeres en la relación de 4:1. Suele aparecer entre los 30 y 60 años de edad, es poco frecuente en la infancia y existen algunos casos asociados a lupus eritematoso neonatal⁽⁴⁰⁾. Tienen la misma distribución por sexo y edad que otras formas de la enfermedad⁽³⁾.

La paniculitis lúpica es una variedad poco frecuente del lupus eritematoso cutáneo, representa aproximadamente del 1% al 3% de todos los casos. Puede ser la única manifestación clínica en más del 50% de los casos. Entre 20% y 50% de los casos están asociada a lupus eritematoso discoide y en 10% y 35% con el lupus eritematoso sistémico^(2,13,39,41).

Patogenia

La etiopatogenia de la paniculitis lúpica es similar al lupus eritematoso cutáneo crónico o sistémico. Hay una serie de factores genéticos y ambientales que pueden tener relación con el desarrollo del lupus eritematoso⁽¹⁾.

La paniculitis lúpica puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto y púrpura trombocitopénica.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la paniculitis lúpica consisten en nódulos subcutáneos únicos o múltiples, que a veces confluyen formando placas y en su evolución van a la atrofia. Los nódulos son firmes, móviles y en ocasiones pueden llegar a ulcerarse. Suele existir eritema en la superficie de los nódulos. Las lesiones suelen aparecer después de traumatismos, intervenciones quirúrgicas e inyecciones, entre otros^(2,42,43).

La localización más frecuente de las lesiones es en la cara, cuero cabelludo y miembros (parte proximal de los brazos y piernas), pero también pueden aparecer en las manos, mamas, glúteos o en el tronco. El tamaño de las lesiones varía de 1 cm a 4 cm. Es rara la disposición lineal de las lesiones^(22,43).

Se han descrito casos de paniculitis lúpica generalizada y asociada al síndrome antifosfolípido sin deficiencia de complemento⁽⁴⁴⁾.

En casos raros la paniculitis lúpica de la mama (mastitis lúpica) puede simular un carcinoma de mama en el examen físico y en la mamografía. También puede presentarse calcificaciones⁽³⁾.

Hallazgos de laboratorio

La paniculitis lúpica en general está acompañada por otras manifestaciones clínicas o serológicas de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos, aunque a títulos bajos. Se puede encontrar algunas veces factor reumatoideo positivo y presentar pruebas falsas positivas para sífilis^(2,3).

En el 70% de los casos los estudios de inmunofluorescencia directa revela una banda positiva de IgG, IgA, IgM o complemento C3, C4, C1q y fibrina en la unión dermoepidérmica. En las lesiones más antiguas el depósito es homogéneo, en tanto que en las lesiones recientes el depósito es granular⁽⁴³⁾.

Histopatología

Los criterios histopatológicos mayores necesarios para el diagnóstico de paniculitis lúpica incluyen necrosis hialina de la grasa, agregados linfocíticos o formación de folículos linfoides, paniculitis linfocítica periseptal o lobular y calcificación⁽³⁸⁾. (Figura 8) Cambios menores incluyen cambios de lupus eritematoso discoide, hialinización de la zona subepidérmica, depósitos de mucina, inflamación vascular linfocítica y colección de células plasmáticas y eosinófilos. La membrana basal dermoepidérmica y los capilares dérmicos se observa engrosada con la coloración de PAS⁽⁴³⁾.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar con todas las lesiones nodulares profundas eritematovioláceas. La biopsia cutánea se impone para el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento puede ser difícil en las formas crónicas de paniculitis lúpica. El tratamiento local se realiza con corticoides potentes o con triancinolona intralesional. Se utilizarán fotoprotectores de alto grado que no permitan el paso de los rayos UVA y UVB⁽⁴³⁾. Adicionalmente, evitar exposición solar, los fríos intensos, el calor y los traumatismos localizados.



Pueden ser efectivos en el manejo de la paniculitis lúpica la dapsona, 100 a 200 mg/ día; la hidroxiquina, 200 mg/ día, o el sulfato de cloroquina, 200 a 300 mg/día, previo examen oftalmológico del paciente. En casos refractarios se pueden utilizar corticoides sistémicos y fármacos inmunosupresores. Otra alternativa es el empleo de la talidomida, a la dosis de 100 mg/día, teniendo cuidado en las mujeres de edad fértil por su teratogenicidad. Se han utilizado la acitretina o derivados retinoides para las formas hipertróficas, el alfa-interferón y la clofazimina^(3,43).

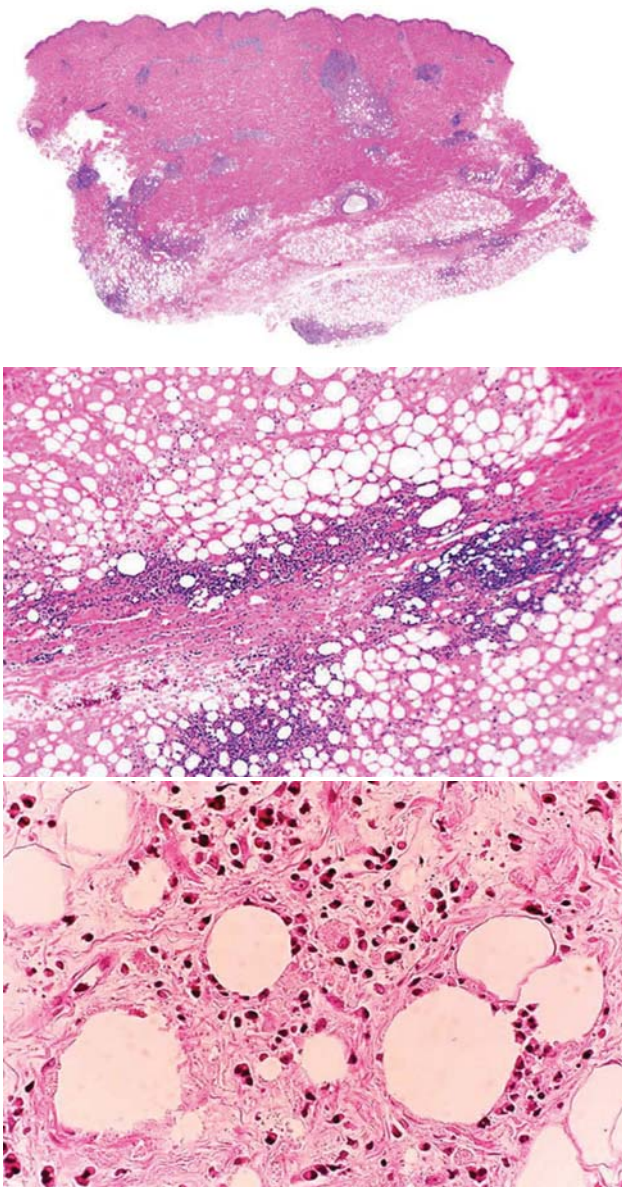


Figura 8. Arriba: paniculitis lúpica, compromiso fundamentalmente lobular y focos de compromiso septal. Medio: infiltrado inflamatorio trabecular y lobular. Abajo: infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos

Paniculitis hipocomplementémica

Sinonimia: Paniculitis con deficiencia de complemento

El sistema de complemento es el mecanismo efector más importante de la respuesta inmune, su activación se produce en cascada por dos vías, la clásica activada por inmunocomplejos circulantes que contiene IgG o IgM, y la alternativa que se activa por componentes de la pared celular de microorganismos. Ambas vías confluyen y generan diversas actividades biológicas proinflamatorias. La hipocomplementemia suele indicar enfermedad por depósitos de inmunocomplejos, en la que se produce consumo de complemento.

Aunque las deficiencias de complemento son mejor conocidas por su asociación con los síndromes de lipoatrofia parcial, ellos también han sido reportados en la paniculitis lobular. La asociación de paratoproteína IgE y severa depleción adquirida del inhibidor C1-esterasa con episodios de paniculitis nodular y hepatitis se han reportado⁽¹⁾.

Paniculitis asociada a dermatomiositis

La paniculitis en la dermatomiositis es menos frecuente que en el lupus eritematoso y la esclerodermia⁽¹³⁾. La primera descripción fue hecha por Weber y Gray, en 1924⁽⁴⁵⁾. Se presenta con más frecuencia en adultos. Se ha documentado casos asociados a dermatomiositis juvenil y se ha descrito en pacientes con polimiositis⁽⁴⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis en la dermatomiositis se presenta típicamente como nódulos o placas induradas grandes, primariamente localizadas sobre los brazos, muslos y nalgas, antes o después del desarrollo de una dermatomiositis. Las lesiones a menudo son eritematosas y dolorosas, en su evolución no suelen presentar ulceración y no tienden a la curación espontánea^(2,45).

En algunos pacientes las lesiones de paniculitis están presentes en asociación con otras lesiones cutáneas características de dermatomiositis, mientras en otros casos la paniculitis es la única manifestación de la enfermedad⁽¹³⁾.

Hallazgos de laboratorio

Consistentes con la dermatomiositis.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones de paniculitis asociada con dermatomiositis son similares a los de la paniculitis lúpica. Es una paniculitis principalmente lobular. Se observa alteración vacuolar de la interfase dermoepidérmica, infiltrado linfohistiocitario superficial y profundo. En el tejido celular subcutáneo se observa linfocitos con células plasmáticas entre los adipocitos^(13,45). Las bandas de colágeno del septo muestran esclerosis hialina, y progresivo reem-



plazo de la grasa por tejido fibroso. Adicionalmente, engrosamiento de los vasos de los lóbulos de grasa, vasculitis linfocítica que compromete las arteriolas del septo y calcificación⁽¹³⁾. Menos frecuentemente que en las lesiones de paniculitis lúpica y morfea profunda se observan folículos linfoides con o sin formación de centros germinales.

Tratamiento

Los corticoides son el tratamiento de elección, con respuesta rápida y completa resolución. En algunos casos es necesario la adición de metotrexato.

Paniculitis asociada a artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea es una enfermedad multisistémica, autoinmune del tejido conectivo. La marca de la enfermedad es una poliartritis progresiva comúnmente simétrica que puede resultar en la destrucción de la función de la articulación y prematura morbilidad y mortalidad. Las manifestaciones extraarticulares son observadas, a menudo en las formas más agresivas de la enfermedad. Múltiples órganos pueden ser afectados, entre ellos la piel. La manifestación cutánea más frecuente y mejor conocida es el nódulo reumatoideo, pero una variedad de manifestaciones cutáneas pueden ser vistas⁽⁴⁶⁾. En algunos pacientes con artritis reumatoidea pueden observarse la aparición aguda de nódulos profundos, dolorosos en las piernas. En el estudio histopatológico se observa una paniculitis lobulillar neutrofílica. Este cuadro hay que diferenciarlo de los nódulos reumatoideos y de la nodulosis reumatoidea por metotrexato⁽²⁾.

Paniculitis lipoatrófica

Sinonimia: paniculitis autoinmune, paniculitis del tejido conectivo

La paniculitis lipoatrófica se refiere específicamente a la pérdida de la grasa subcutánea debido a un proceso inflamatorio previo que afecta los lóbulos de grasa y algunas veces el septo fibroso^(1,13).

La etiología de la paniculitis lipoatrófica es desconocida, es probable que los adipocitos sean lesionados por un mecanismo autoinmune mediado por linfocitos⁽¹⁾. La nomenclatura es confusa y hay considerable superposición con otras entidades clínicas. En la literatura, algunos casos de paniculitis lipoatrófica fueron considerados como el síndrome de Weber-Christian o el síndrome de Rothman-Makai. La paniculitis lipofágica primaria ha sido descrita en adultos y niños como una condición aguda benigna, o como una enfermedad crónica recurrente incapacitante, la histopatología granulomatosa observada es previo al desarrollo de la lipoatrofia, de allí el término usado de paniculitis lipofágica. La paniculitis del tejido conectivo es una rara forma de paniculitis que afecta los lóbulos y el septo y conduce al desarrollo de prominente lipoatrofia. Ha sido descrita en mujeres adultas y niños. Epi-

sodios de paniculitis linfocítica intensa también conduce a lipoatrofia, y histopatológicamente no hay evidencia de hialinización del tejido graso y colágeno, el cual es típico de la paniculitis lúpica⁽⁴⁷⁾.

Histopatológicamente las lesiones de paniculitis lipoatrófica muestran una paniculitis lobulillar con un infiltrado mixto de linfocitos y macrófagos⁽¹⁾.

Varias enfermedades autoinmunes se han reportado en asociación con paniculitis lipoatrófica, como tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea y diabetes mellitus^(1,47).

Tratamiento

Los corticoides sistémicos son efectivos en altas dosis. Los antimaláricos hidroxiquina o cloroquina son los tratamientos más aceptados. La cirugía reconstructiva o los implantes aloplásticos se han usado en casos severos de paniculitis lipoatrofia.

PANICULITIS ENZIMÁTICAS

Paniculitis pancreática

Sinonimia: necrosis grasa subcutánea por enfermedad pancreática o paniculitis enzimática

La paniculitis pancreática, es la asociación de necrosis grasa subcutánea como un fenómeno a distancia de una enfermedad inflamatoria o neoplásica del páncreas⁽⁴⁸⁾. La primera asociación entre patología pancreática y necrosis grasa fue descrita por Chiari, en 1883^(48,49), y la asociación entre paniculitis, poliartrópata y cáncer de páncreas por Berner, en 1908⁽⁴⁸⁾. Szymanski y Bluefarb describieron los hallazgos histopatológicos patognómicos de la necrosis nodular grasa subcutánea^(48,49).

Incidencia

La paniculitis pancreática es un proceso poco frecuente, pero debido a su similitud con la enfermedad de Weber-Christian probablemente fueron reportados bajo este diagnóstico. Los hombres son más afectados que las mujeres⁽⁵⁰⁾.

Etiología y patogénesis

Las enfermedades pancreáticas que se asocian a la necrosis grasa subcutánea son variadas; en un 80 a 100% de los casos se observa relacionado a una pancreatitis o un carcinoma del páncreas^(48,49).

Aunque la mayoría de casos de paniculitis pancreática esta asociado con la elevación de enzimas pancreáticas, el mecanismo para la distribución y efectos de éstas enzimas sobre el tejido adiposo periférico es desconocido⁽⁵⁰⁾. Se ha propuesto que la liberación de enzimas pancreáticas proteolíticas y lipofílicas a la circulación portal y linfática, tales como la amilasa y lipasa, que hidrolizan la grasa a glicerol y ácidos



grasos son los responsables de la necrosis grasa subcutánea, periarticular e intramedular^(48,51). La paniculitis pancreática es la manifestación clínica más característica de este proceso, caracterizándose habitualmente por el desarrollo de lesiones nodulares eritematosas subcutáneas con tendencia a la ulceración, pudiendo en algunos casos ser la primera manifestación de una necrosis grasa pancreática subyacente^(48,52).

Manifestaciones clínicas

La paniculitis pancreática se presenta como nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos o no, de 1 a 5 cm de diámetro. Suelen localizarse en más del 90% de los casos en la región pretibial⁽⁴²⁾. (Figura 9) Otras localizaciones son los muslos, glúteos, brazos y abdomen. El número de lesiones varía, generalmente es menor de 10, aunque pueden llegar a ser hasta cientos. En la mayoría de los casos, las lesiones involucionan y dan lugar a una cicatriz atrófica. Si la necrosis grasa es intensa, la lesión puede evolucionar a la formación de abscesos estériles, los que pueden abrirse al exterior y drenar un material oleoso espeso, de color marrón^(42,52).

A menudo, la necrosis grasa subcutánea se acompaña de otros hallazgos relacionados con sus efectos en otros órganos. La artritis se observa en 54% a 88% de los casos y puede ser monoarticular, oligoarticular y, más raramente, poliarticular. También puede ser intermitente, migratoria o persistente. El examen del líquido articular revela la presencia de ácidos grasos libres, lo que sugiere que se debe a una necrosis grasa adyacente al espacio articular. Otros hallazgos son la necrosis de la grasa medular del hueso, poliserositis y el infiltrado y embolismo pulmonares. Los síntomas abdominales pueden estar completamente ausentes⁽⁴²⁾.

Hallazgos de laboratorio

Los análisis de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico. En muchos pacientes están elevadas las amilasas, lipasas o ambas, por lo que deben realizarse la determinación de las dos enzimas^(42,50-53). Un 60% de los pacientes presenta eosinofilia periférica.

Histopatología

La histopatología de la paniculitis pancreática es característica. Paniculitis lobular con áreas focales de necrosis de coagulación de los adipocitos con células fantasmas anucleadas, un fino material granular basofílico en su citoplasma, a modo de calcificación. Los adipocitos fantasma se encuentra agrupados en el centro del lóbulo, rodeados por un infiltrado inflamatorio con neutrófilos^(13,42,52) (Figura 10). Algunos autores proponen que la alteración inicial se desarrolla a nivel septal, con daño a las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Esto permitiría el paso de las enzimas pancreáticas desde la sangre a los lóbulos, conduciendo a la necrosis de los adipocitos^(13,49,54).



Figura 9. Paniculitis pancreática. Nódulo subcutáneo eritematoso, (Dra. Z. Kumakawa, Dr. C. Galarza).

Diagnóstico

Dado que la paniculitis pancreática puede aparecer en ausencia de síntomas abdominales, tienen predilección por las regiones pretibiales e ir acompañado de síntomas articulares, el diagnóstico diferencial debe establecerse con la mayoría de las formas de paniculitis, principalmente con el eritema nodoso. La distinción puede realizarse mediante la biopsia cutánea, las determinaciones de los niveles de amilasa y lipasa, especialmente, y si existe eosinofilia periférica, con la búsqueda de una neoplasia pancreática⁽⁴²⁾.

Tratamiento

Se basa fundamentalmente en resolver la causa pancreática.

Paniculitis asociada a déficit de alfa-1-antitripsina

La paniculitis por deficiencia de alfa-1-antitripsina (α -1-AT) es una enfermedad hereditaria por deficiencia enzimática, poco frecuente, caracterizada por nódulos y placas subcutáneas múltiples, induradas, eritematosas y dolorosas, localizadas en el tronco y raíz de los miembros, con tendencia a la ulceración, evoluciona en forma crónica con brotes cutáneos recurrentes, pudiendo ocurrir involución espontánea⁽⁵⁵⁾.

Epidemiología

Esta paniculitis fue descrita por Warter en 1972 como enfermedad de Weber-Christian, pero con la llegada de nuevas técnicas diagnósticas, fue separado de la misma, como ocurrió con otras paniculitis⁽⁵⁵⁾. La incidencia de la deficiencia homocigota, fenotipo ZZ en la población del norte de Europa y en EE UU es de 1: 2 500 a 3 500^(47,55). La deficiencia de α -1-AT es más frecuente en el sexo masculino en la relación de 6:1 respecto al sexo femenino, la paniculitis no tiene predominancia de sexo. Puede aparecer a cualquier edad. Se han descrito casos desde la primera infancia, pero es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Se ha descrito en ocasiones varios miembros de la familia afectados^(2,55).

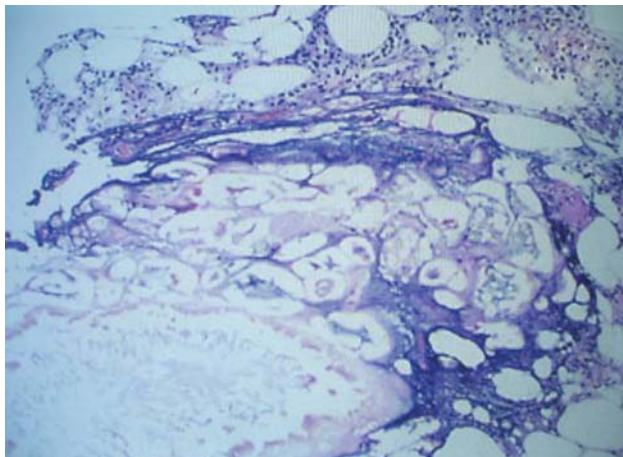


Figura 13. Necrosis grasa y células fantasma características son características de la Paniculitis pancreática.

Etiología y patogenia

La α -1-AT es una glicoproteína de 52 kDa, inhibidor de proteinasas que es sintetizado especialmente en los hepatocitos y que regula la tripsina y otras enzimas proteolíticas. Cuando existen niveles insuficientes de α -1-AT la activación de las enzimas proteolíticas puede llevar a daño tisular grave, con importantes alteraciones sistémicas como enfisema, cirrosis, vasculitis, urticaria, angioedema y paniculitis^(55,56).

La deficiencia de α -1-AT es un defecto hereditario común en caucásicos. La síntesis de α -1-AT está codificada por genes que se localizan en el cromosoma 14. El locus es pleomórfico y se han identificado más de 90 alelos provenientes de su mutación. La mayoría de casos de paniculitis ha ocurrido en pacientes con herencia homocigóticos (fenotipos SS y ZZ) y suele ser más severa; y más raramente en heterocigóticos (fenotipo MZ), los cuales suelen tener moderada deficiencia enzimática^(2,55,56).

La exacta patogénesis de la paniculitis no es clara. La elastasa neutrofílica es uno de los blancos primarios de la α -1-AT. Su deficiencia provoca lesiones tisulares por daño vascular y severa inflamación, debido a fallas en el bloqueo de la acción proteolítica enzimática de los leucocitos polimorfonucleares, cuyas proteasas digieren la membrana basal de los vasos sanguíneos. Hay incremento de la permeabilidad vascular, de la cascada del complemento y fibrinólisis anormal. La severa inflamación es el resultado de la activación de los linfocitos, neutrófilos y macrófagos, que conduce a una necrosis tisular secundaria a la acción sin freno de la proteasa, producida por estas células^(47,55-57).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se caracteriza por presentar nódulos y placas subcutáneas profundas entre 1 y 5 cm, dolorosos, indurados, eritematosos con tendencia a la formación de abscesos y ulceración con drenaje de un líquido claro o serosanguinolento. Las lesiones se localizan en el tronco o raíz de los miembros, suelen ser múltiples, existe una historia previa de traumatismo como factor desencadenante que inducen la activación de la proteasa que inicia una incontrolada cascada inflamatoria. Se acompañan de afectación del estado general, fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anemia. Se ha descrito asociada a enfisema pulmonar, hepatitis no infecciosa, cirrosis hepática, uveítis anterior, vasculitis cutánea, angioedema adquirido, urticaria, diatesis hemorrágica, tromboflebitis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, fibrosis pancreática, asma y psoriasis severa^(2,55).

Hallazgos de laboratorio

El dosaje de α -1-AT sérico está disminuido (valor normal 120 a 340 mg/dl). Esto siempre debe ser investigado en los casos de paniculitis severa ulcerada sin explicación aparente⁽³⁾.

Histopatología

Histológicamente las lesiones cutáneas de paniculitis por deficiencia de α -1-AT muestran una severa necrosis de los lóbulos de grasa con infiltración de neutrófilos; a menudo hay grandes áreas de pániculo adiposo normal junto a zonas necróticas. Es muy típica la destrucción de la dermis reticular con desaparición de las fibras elásticas, seguida de disolución del colágeno y necrosis licuefactiva, que invade secundariamente a los septos y lóbulos adiposos. Posteriormente lipófagos y células gigantes reemplazan a los adipocitos y el infiltrado se torna linfohistiocitario. Con frecuencia se observa la persistencia de neutrófilos, constituyendo una conjunción de cambios inflamatorios agudos y crónicos^(1,13,55,58).

Diagnóstico

El diagnóstico se sugiere por la ausencia de globulina alfa-1 en el espectro electroforético y se confirma por la determinación directa de α -1-AT. Ésta debe ser solicitada siempre ante una paniculitis grave con ulceración⁽¹⁾.

Diagnóstico diferencial

Con las paniculitis predominantemente lobulares (Tabla 1).

Evolución y pronóstico

El pronóstico para las manifestaciones cutáneas es excelente. Con el tratamiento adecuado se puede obtener la remisión de la enfermedad cutánea, pero se ha observado exacerbaciones. El pronóstico a largo plazo depende de si el paciente desarrolla o no la enfermedad pulmonar o hepática asociada a la deficiencia de α -1-AT⁽³⁾.



Tratamiento

Como tratamiento se debe enseñar a los pacientes a evitar los pequeños traumatismos siempre que sea posible, instruir acerca de la importancia de evitar el consumo de tabaco y alcohol que pueden exacerbar el compromiso pulmonar y hepático asociado a la enfermedad por deficiencia de α -1-AT^(1,3).

Se han empleado como tratamientos eficaces la utilización de dapsona, colchicina, ciclofosfamida, doxiciclina y minociclina, por su acción anticolagenasa^(55,59). En los casos severos o con compromiso pulmonar y hepático, hay falta de respuesta a estas drogas, así como también al plasma fresco, por lo que se recurre a la administración endovenosa de α -1-AT humana purificada 60 a 100 mg/kg/semana⁽⁵⁵⁾. El trasplante hepático es una indicación extrema. Los corticoides sistémicos pueden exacerbar el cuadro cutáneo. Es necesario el seguimiento permanente de estos pacientes.

PANICULITIS NEOPLÁSICAS

Paniculitis histiocítica citofágica

La paniculitis histiocítica citofágica (PHC), es un desorden proliferativo, caracterizado por una paniculitis subcutánea acompañada de un síndrome febril progresivo, con hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia y disfunción hepática. Se debe a la proliferación de histiocitos de apariencia benigna, que tiene una marcada capacidad fagocítica, afectando también el sistema reticuloendotelial⁽⁵⁸⁾.

Incidencia

La enfermedad es rara, con pocos casos reportados en la literatura médica. Es considerada como una variante maligna de la histiocitosis. Afecta tanto niños como adultos⁽⁵⁸⁾.

Etiología y patogénesis

La etiología de este trastorno es desconocida. Crotty y Winkelmann creen que la paniculitis histiocítica citofágica representa una proliferación descontrolada benigna de histiocitos^(60,61). No está claro si la enfermedad es el resultado de un trastorno primario histiocítico o si es primario de las células T. Se sostiene la hipótesis de que esta enfermedad es el resultado de una respuesta histiocítica reactiva benigna frente a una proliferación subyacente benigna o maligna de células T⁽³⁾. La proliferación de histiocitos y linfocitos en la PHC puede ser secundaria a infecciones virales como el virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana o puede ser neoplásico en su origen^(47,62,63). Los linfomas y la infección pueden actuar como cofactores en el desarrollo de la PHC. Los casos benignos son VEB negativos y los asociados a linfoma son VEB positivos. Se ha postulado que en la PHC la producción de citoquinas por los linfocitos proliferantes es un estímulo importante para activar los macrófagos⁽⁴⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se inicia con múltiples nódulos y placas inflamatorias grandes, localizados con mayor frecuencia en los brazos y las piernas y en ocasiones en el tronco y la cara. Las lesiones a veces tienen una apariencia purpúrica o bruna y es común la ulceración espontánea. Esta condición puede ser aguda o crónica, cursar con febrículas asociado con anemia y pancitopenia. Los casos más severos presentan pérdida de peso, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, efusión serosa y hepatoesplenomegalia. La mayoría de los pacientes tiene una progresión fatal. La progresión fatal está usualmente determinada por el desarrollo de una anemia severa, trombocitopenia, defectos de la coagulación, hipercalcemia y fallo hepático. En este estado, el desarrollo de un linfoma de células T terminal, linfoma de células B, linfoma histiocítico o histiocitosis con masiva linfadenopatía puede ser evidente^(3,58).

Hallazgos de laboratorio

Anemia, leucopenia, pancitopenia, trastornos de la coagulación y anomalías de las enzimas hepáticas.

Histopatología

El examen microscópico de la biopsia de la lesión cutánea muestra una paniculitis lobular con necrosis y hemorragia. Se observa infiltrado inflamatorio en los lóbulos de la grasa subcutánea compuestos de histiocitos, linfocitos fundamentalmente T colaboradores. Los histiocitos son benignos, grandes, a veces denominados «bolsa de granos», que exhiben en forma típica fagocitosis de linfocitos, eritrocitos y plaquetas. Se puede observar un infiltrado similar en la médula ósea, hígado, bazo y los ganglios linfáticos^(3,58).

Diagnóstico diferencial

Las lesiones cutáneas deben ser diferenciadas de la enfermedad de Weber-Christian por una adecuada biopsia. Las características clínicas e histológicas de una paniculitis recurrente con citofagocitosis son también observadas en la histiocitosis maligna, de la cual la PHC puede ser una variante.

Curso y pronóstico

Aunque originalmente la PHC fue descrita como una enfermedad fatal, en la actualidad ha quedado claro que pueden ocurrir remisiones tanto espontáneas como en respuesta al tratamiento. En los casos fatales la enfermedad produce un episodio hemorrágico terminal como resultado del compromiso de la médula ósea y del hígado.

Tratamiento

No hay un tratamiento universalmente eficaz para el tratamiento de la enfermedad. Para las formas progresivas se ha obtenido remisiones con poliquimioterapia utilizando combinaciones de prednisona, ciclofosfamida, clorambucilo,



bleomicina, vincristina y doxorubicina. Algunos casos individuales han respondido a yoduro de potasio y a la ciclosporina. La combinación de corticoides sistémicos y azatioprina se ha reportado efectiva, así como el uso de inmunoglobulina intravenosa^(3,47,58).

Paniculitis asociada a linfomas y leucemias

En ocasiones, el infiltrado de un linfoma o de una leucemia puede comprometer en forma primaria el área lobular del panículo y semejar una paniculitis. Clínicamente se observan nódulos subcutáneos localizados en las extremidades de un color rojo violáceo^(3,47).

El linfoma de células T subcutáneo es un tipo raro de linfoma de células T periférico que clínica e histopatológicamente puede parecerse a una forma benigna de paniculitis. El linfoma puede comportarse indolente por meses a años, pero en la mayoría de los casos puede entrar en una fase agresiva aguda, en la que la mayoría de pacientes desarrollan un síndrome hematofagocítico fatal o algunas veces una leucemia aguda⁽⁴⁷⁾.

La biopsia de estas lesiones muestra en general un infiltrado celular mononuclear neoplásico, y los estudios inmunohistoquímicos confirman el linaje de células T. El linfoma angiocéntrico puede también causar paniculitis granulomatosa lobular.

PANICULITIS FÍSICAS

El traumatismo físico, mecánico y térmico de la grasa subcutánea puede dar como resultado la aparición de una paniculitis. Los factores físicos más comunes son la exposición al frío y los traumatismos directos físicos y químicos; a veces como consecuencia de una enfermedad autoinducida.

Paniculitis por frío

Sinonimia: enfermedad de Haxthausen, paniculitis de los helados

La paniculitis por frío es una forma de paniculitis física localizada que resulta de la exposición al frío y se caracteriza por la aparición de placas o nódulos eritematosos en las zonas descubiertas.

Epidemiología

La paniculitis por frío puede ocurrir a cualquier edad, pero es mucho más frecuente en lactantes. Afecta ambos sexos por igual. Es más común en los meses de invierno. Solo pocos casos se han reportado en adultos, usualmente después de una exposición al frío.

Etiología y patogénesis

La etiología es exposición al frío, que hace que la grasa se solidifique con la consiguiente formación de una placa o un

nódulo eritematoso. Duncan y col. reprodujeron ésta enfermedad con la aplicación cutánea de cubos de hielo y demostraron 48 a 72 horas después de la aplicación del estímulo la presencia de una respuesta inflamatoria histiocítica lobular⁽³⁾.

La paniculitis por frío se presenta cuando la grasa corporal se solidifica y después se vuelve a licuar al calentarse nuevamente, con las consiguientes alteraciones inflamatorias. La mayor prevalencia de paniculitis por frío en lactantes y niños se atribuye al hecho de que el tejido adiposo subcutáneo de los niños más pequeños tienen incrementado el contenido de ácidos grasos saturados, el cual provoca una solidificación más rápida frente a la exposición a bajas temperaturas.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis por frío es una forma localizada de paniculitis. Aparece uno a tres días después de la exposición al frío, generalmente como nódulos o placas subcutáneas redondeadas u ovaladas de 2 a 3 cm de diámetro, eritematosos, profundos, dolorosos la mayor parte de las veces en lugares expuesto como la cara y extremidades, de distribución bilateral y simétrica, y se presentan con mayor frecuencia durante el invierno. Al principio las lesiones son calientes pero pronto se ponen frías y cianóticas. Las placas o nódulos eritematosos se resuelven en dos a tres semanas dejando máculas hiperpigmentadas. La aplicación de cubos de hielo a menudo reproduce la lesión^(1,3,47).

Histopatología

La biopsia revela una paniculitis lobular con necrosis de los adipocitos y un infiltrado celular mixto compuesto de neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

Diagnóstico

El diagnóstico de paniculitis por frío se hace clínicamente obteniendo en la anamnesis el antecedente de exposición al frío y en la patología se observa la necrosis aguda del tejido adiposo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de paniculitis, especialmente el eritema indurado de Bazin, celulitis, erisipela, picadura de insectos o equimosis.

Evolución y pronóstico

Las lesiones de paniculitis por frío aparecen 5 minutos a 3 días después de la exposición al frío, e involucionan a lo largo de un periodo de semanas a meses con hiperpigmentación postinflamatorias.

Tratamiento

La paniculitis por frío se resuelve espontáneamente y su tratamiento no es necesario.



Paniculitis facticia

Sinonimia: paniculitis iatrogénicas

La paniculitis facticia o autoinducida son autoprovocadas por la inyección de diversas sustancias que pueden producir necrosis grasa y una respuesta inflamatoria. La clínica es muy variable, dependiendo de la naturaleza de la sustancia inyectada y el modo de introducción^(1,3,64).

Epidemiología

La paniculitis facticia o autoinducida es probablemente más común de lo que indican las publicaciones. Puede ocurrir en niños y adultos. Suelen ser pacientes con trastornos graves de la personalidad, por lo que deben ser evaluados y tratados por psiquiatría. Suelen aparecer en sitios accesibles para la inyección del propio paciente.

Etiología y patogenia

Resulta de la implantación subcutánea de diferentes materiales para cosméticos u otras razones terapéuticas. Estos materiales incluyen drogas como povidona, meperidina, morfina, pentazocina, vitamina K, aceites, ácidos, álcalis, mostaza, leche, heces. También se ha informado de sustancias usadas para aumentar el tamaño de las mamas y genitales, casos de paniculitis a partir de la aplicación de ventosas o de acupuntura. A veces estas sustancias extrañas producen una paniculitis licuefactiva que da como resultado una secreción oleosa.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas esta determinado por la naturaleza del material inyectado y la vía de administración. Suelen aparecer en los sitios accesibles para inyectarse por el mismo paciente, nódulos o placas con fenómenos de inflamación intensa; a veces se forman abscesos y fístulas, con ulceración de las lesiones⁽⁶⁴⁾.

Histopatología

Histopatológicamente, la paniculitis facticia muestra usualmente un patrón de paniculitis principalmente lobular, con un infiltrado inflamatorio compuesto principalmente de neutrófilos en las lesiones tempranas e infiltrado más granulomatoso en estadios más tardíos. Algunas veces el examen con luz polarizada y de análisis espectroscópicos puede demostrar la presencia de materiales extraños⁽¹³⁾.

Diagnóstico

En la evaluación de cualquier paniculitis idiopática debe ser considerada la posibilidad de una causa facticia. Se debe estar alerta respecto a esta posibilidad cuando las lesiones presentan una forma, un lugar o una distribución inusual.

Tratamiento

Lo recomendable es la remoción del material implantado.

Paniculitis química

Sinonimia: lipogranuloma esclerosante

Es una paniculitis debida a la inyección de sustancias extrañas dentro de la piel por el paciente o por el médico, que produce una reacción de cuerpo extraño originando una paniculitis lobular.

Incidencia

La ocurrencia de estas lesiones fue más comúnmente reportada en la primera mitad del siglo XX, casi siempre como resultado del uso más frecuente de parafinas en la práctica médica, usados con fines cosméticos.

Etiología y patogenia

La inyección de sustancias extrañas, usualmente con una base de aceites causa el desarrollo de granulomas. Los ejemplos mejor documentados son los granulomas oleosos tras la inyección de aceites minerales, vegetales o animales (parafina, silicona). En una época eran inyectados aceites minerales, como la parafina líquida, dentro de la piel del rostro, las mamas, los genitales y los glúteos para corregir cicatrices y aumentar el volumen de los tejidos.

En ocasiones varios meses después de la inyección aparecían nódulos firmes y placas asintomáticas, que persistían en forma indefinida. La inyección de aceites extraños dentro de la dermis y el subcutáneo producía una reacción granulomatosa fibrótica. La composición de este material inyectado también influenciaba la naturaleza de la reacción. Típicamente la inyección de aceites vegetales producía una respuesta inflamatoria aguda, mientras los aceites minerales inertes producían poca o ninguna reacción aguda^(1,3).

Manifestaciones clínicas

Las lesiones aparecen meses o años después de la inyección como nódulos o placas asintomáticas, firmes, habitualmente persisten en forma indefinida y en ocasiones presentan ulceración, puede estar fijado a la fascia subyacente. La piel subyacente aparece hiperpigmentada y eritematosa. A la palpación la piel se muestra indurada y no se puede pellizcar entre los dedos, el tejido subcutáneo también esta indurado, engrosado y apelmazado o grumoso. Las lesiones habitualmente están localizados en el pene, escroto, mamas o las nalgas⁽⁵⁸⁾.

Histopatología

El examen histológico de la lesión puede mostrar necrosis de los lipocitos, infiltrado inflamatorio subcutáneo en los lóbulos de grasa, granulomas lipofágicos y granulomas por cuerpo extraño. El infiltrado celular consiste en macrófagos con un citoplasma espumoso, células linfoides y un número



variable de células gigantes multinucleadas. La presencia de muchas vacuolas repletas de aceite de varios tamaños puede producir en el tejido una apariencia característica de «queso suizo». Se pueden utilizar tinciones especiales para distinguir en el tejido si el aceite inyectado fue mineral, animal o vegetal.

Tratamiento

La resección quirúrgica del tejido afectado es el tratamiento disponible para esta condición.

Necrosis grasa traumática

Sinonimia: paniculitis traumática

Es el resultado de un traumatismo accidental sobre la piel que induce necrosis grasa. Es especialmente frecuente en mujeres obesas entre 20 y 60 años con mamas grandes, en el cual el excesivo peso de las mamas favorece el trauma de la grasa subcutánea mamaria.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente las lesiones de paniculitis traumática mamaria aparecen como nódulos indurados o una masa subcutánea sólida, móvil y variablemente dolorosa, profundamente situados sobre el tejido mamario cubiertos por piel normal, ocasionalmente el edema de la piel que cubre el proceso muestra la apariencia de piel de naranja. Puede ser difícil diferenciar la paniculitis de un carcinoma de mama o de una mastitis lúpica. Las lesiones remiten en forma espontánea dejando cicatrices atróficas.

Diagnóstico diferencial

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con el carcinoma de mama y con la mastitis.

Tratamiento

No se requiere tratamiento, las lesiones remiten espontáneamente. Evitar traumatismos.

PANICULITIS INFECCIOSAS

Las paniculitis infecciosas son infecciones del tejido celular subcutáneo causadas por bacterias, hongos o virus, que pueden causar paniculitis lobular como la principal manifestación clínica, caracterizados por la presencia de nódulos o placas hipodérmicas profundas con eritema e inflamación, que se vuelven fluctuantes, ulcerándose o supurando un material purulento.

Las infecciones están siendo cada vez más frecuentes como una causa importante de paniculitis, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, como resultado de una terapia esteroidea o inmunosupresora, o debido a infecciones por VIH⁽⁶⁵⁾.

Etiología

Una amplia variedad de organismos han sido identificados en las paniculitis infecciosas. Estos incluyen particularmente bacterias (*Staphylococcus aureus*, estreptococo beta-hemolítico, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*), micobacterias tuberculosas (*Micobacterium tuberculosis*), micobacterias no tuberculosas (*Micobacterium fortuitum*, *M. avium intracellulare*, *M. marinum*), actinomicetos (*Actinomyces israelii*), especies de nocardia, *Candida spp.* y varios tipos de hongos (*Histoplasma capsulatum*, *Fusarium spp.*, *Criptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, hongos de la cromomycosis). También se han descrito paniculitis infecciosa por virus Epstein-Barr y del citomegalovirus^(3,13,47).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las paniculitis infecciosas aparecen como nódulos o placas subcutáneas inflamadas o úlceras sobre las extremidades, que se vuelven fluctuantes, ulcerándose y supurando un material purulento. Otros sitios incluyen los hombros, brazos, dedos, pared abdominal y región glútea. La clínica puede variar en función del origen, el proceso y la posible afectación sistémica.

Histopatología

El estudio histológico muestra una paniculitis lobulillar abscesificada, con un infiltrado muy abundante de neutrófilos, pero a veces se observa una paniculitis mixta septal y lobular. En ocasiones el infiltrado es tipo granulomatoso, sobre todo cuando el agente causal es una micobacteria. Existen fenómenos de necrosis focal y la dermis profunda suele estar afectada. El compromiso epidermal es común, así como el edema de la dermis papilar con infiltrado neutrofílico difuso, proliferación vascular y hemorragia. Es necesario hacer tinciones especiales (Gram, Ziehl-Nielsen, PAS) para los diferentes microorganismos^(1,13,47).

Diagnóstico

Se debe sospechar fuertemente una infección cuando la paniculitis se presenta en pacientes inmunosuprimidos. Para el diagnóstico es importante el cultivo del material supurado, la biopsia y tinciones especiales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el eritema nodoso, abscesos y otros tipos de paniculitis.

Tratamiento

El tratamiento se instaurará una vez identificado el agente causal.



PANICULITIS ASOCIADA A DEPÓSITOS

Esclerema neonatal

Es definido clásicamente como el endurecimiento difuso de la piel y tejido celular subcutáneo que ocurre en recién nacidos prematuros o infantes debilitados durante las primeras uno o dos semanas de vida^(66,67).

Epidemiología

Es rara, ocurre en recién nacidos prematuros durante la primera y segunda semana de vida. Puede ocurrir hasta los cuatro meses de edad en infantes con enfermedad severa subyacente. No hay predilección por la raza y el sexo⁽⁶⁸⁾.

Etiología y patogénesis

Su desarrollo es probablemente el resultado de una disfunción del sistema enzimático comprometido en la conversión de ácido palmitato y ácido esteárico saturados a ácido oleico insaturado. La inmadurez de las lipoenzimas neonatales es complicada por la hipotermia, infección, choque, deshidratación y estrés quirúrgico y medioambiental. La relativa abundancia de ácidos grasos saturados y la depleción de ácidos grasos insaturados permite la solidificación más rápida de la grasa, con el consiguiente desarrollo del esclerema⁽⁶⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

En los casos típicos el proceso comienza después de las 24 horas de edad en lactantes gravemente enfermos con septicemia, hipoglucemia, hipotermia o alteraciones metabólicas graves, con endurecimiento y engrosamiento generalizado, leñoso de la piel y tejido celular subcutáneo, con aspecto de manchas amarillentas – blanquecinas, pétreo, duro y frío a la palpación. El proceso es simétrico y usualmente comienza por las piernas y progresando hacia arriba, con afectación de las nalgas y el tronco. Puede progresar hacia otras áreas, excepto palmas, plantas y genitales⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. El lactante es incapaz de mover las articulaciones, y la cara pierde expresión⁽⁷⁰⁾.

Manifestaciones generales

El lactante está gravemente enfermo con una enfermedad de base como septicemia, problemas cardíacos o respiratorios, hipotermia, alteraciones metabólicas, deshidratado, hipotenso, disturbios hidroelectrolíticos, hipoglucemia. Los lactantes están débiles, aletargados y se alimentan con dificultad^(66,68).

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en el esclerema no son específicos y usualmente reflejan los problemas médicos sistémicos subyacentes. Se observa aumento de los niveles de urea, potasio, disminución del contenido de CO₂, desbalance hidroelectrolítico. Trombocitopenia, neutropenia, sangrado activo y acidosis son signos de pobre pronóstico⁽⁶⁶⁾.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos del esclerema neonatal muestran edema de los tabiques fibrosos que rodean los lobulillos de grasa y engrosamiento de las bandas de tejido conectivo que rodean los lóbulos de grasa. Necrosis y cristalización del tejido subcutáneo han sido descritas, aunque es más característico de la necrosis grasa del recién nacido. Usualmente no hay reacción inflamatoria a la necrosis grasa. Ocasionalmente algunas células gigantes están presentes. Lesiones antiguas a menudo muestran engrosamiento del septo y raramente calcificación^(66,67,71,72).

Diagnóstico diferencial

Clínicamente, son característicos del esclerema neonatal el engrosamiento y endurecimiento generalizado simétrico de la piel, que no se confunden con otros desórdenes. Se podría confundir con la esclerodermia, pero la aparición en un recién nacido y la enfermedad grave son característicos del esclerema. La afección se puede confundir con la necrosis grasa del recién nacido. Las características distintivas se resumen en la Tabla N° 2. Con la paniculitis por frío, en el cual las lesiones están localizadas y está asociada con exuberante inflamación granulomatosa. En el linfedema del infante, éste está sano y la biopsia revela grasa normal y linfáticos dilatados. La erisipela y la linfangitis están rojas, tienden a ser más localizados que el esclerema^(66,67).

Evolución y pronóstico

El pronóstico es malo, la mortalidad ocurre en el 50 a 75% de los infantes afectados. Cuando la piel presenta endurecimiento generalizado el lactante suele estar muy grave. Cuando ocurre la muerte, generalmente es debido a inanición, debilitamiento, y desorden patológico asociado. Si el infante sobrevive, las manifestaciones cutáneas se resuelven sin secuelas residuales^(67,68).

Tratamiento

No hay tratamiento específico para el esclerema neonatal. Monitorización neonatal cuidadosa con control preciso de la temperatura, oxígeno, control de la infección con antibiótico adecuado, balance de agua y electrolitos estricto, corrección de las alteraciones metabólicas. El rol de los corticoides sistémicos en el manejo del esclerema neonatal es controversial. Varios investigadores han reportado exanguinotransfusiones repetidas con respuestas favorables combinada con terapia convencional⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Necrosis grasa subcutánea del recién nacido

Es una afección benigna autolimitada, que aparece en infantes aparentemente sanos durante las primeras semanas de vida, caracterizada por la aparición de nódulos bien delimitados y duros al tacto, en determinadas zonas del cuerpo e



histológicamente corresponden a focos de necrosis grasa. La enfermedad en general tiene buen pronóstico, excepto en los casos que se asocia a hipercalcemia^(73,74).

Epidemiología

Es relativamente poco frecuente, las lesiones usualmente empiezan dentro de las primeras dos semanas de vida y se resuelven espontáneamente en varias semanas o meses. No hay predilección por una particular raza o sexo.

Etiología y patogénesis

La causa de este desorden es desconocida y son numerosos los factores que se han implicado en su etiopatogenia. Puede ser iniciado por injuria isquémica de la grasa causada por trauma local, hipoxia o hipotermia^(66,75). Muchos neonatos afectados han tenido asfixia perinatal o dificultad en el trabajo del parto⁽⁷⁵⁾. Otros autores han sugerido que la susceptibilidad a necrosis grasa subcutánea del recién nacido (NGSRN) resulta de un incremento de la proporción de ácido esteárico y palmítico saturado en relación al ácido oleico no saturado en el tejido subcutáneo graso neonatal⁽⁶⁶⁾, los cuales pueden predisponer la grasa del recién nacido a una solidificación y cristalización frente a un estrés ambiental frío^(76,77). Finalmente un defecto básico en la composición o el metabolismo de la grasa neonatal relacionado con la inmadurez, bajo un ambiente de estrés perinatal, puede conducir a la necrosis grasa del recién nacido⁽⁶⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

Aparece por lo habitual durante las primeras 6 semanas de vida y teóricamente afecta a recién nacidos sanos, que nacieron a término o postérmino, de peso normal⁽⁷³⁾; no obstante la literatura revela que en muchos casos hay alteraciones durante el embarazo, en el trabajo del parto o en el neonato (Tabla 3). Comienza entre el segundo y vigésimo primer día de vida, rara vez en el nacimiento y casi siempre antes de la sexta semana de vida⁽⁷³⁾. Las lesiones características son nódulos pequeños bien delimitados, que hacen coalescencia en placas mayores, de distribución simétrica, la piel que los cubre es normal o de un color rojizo a violeta, firmes a la palpación, ligeramente dolorosos, distribuidas en determinadas zonas de presión, donde parece que la vascularización cutánea está algo disminuida. Las áreas de preferencia son las nalgas, muslos, hombros, espalda, tórax, regiones malares, brazos y zonas con prominencias óseas. Las lesiones suelen ser múltiples, redondeadas u ovals, del tamaño de un guisante o de varios centímetros de diámetro, no están adheridos a los planos profundos. La afección es autolimitada y se resuelve sola a lo largo de varias semanas^(66,73,78,79).

Manifestaciones generales

Sigue un curso no complicado con resolución espontánea de las lesiones. Sin embargo, en raras ocasiones puede haber hipercalcemia con irritabilidad, vómitos, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, anemia, trombocitopenia, hipoglicemia e hipertrigliceridemia^(75,78-80).

Tabla 2. Características diferenciales entre esclerema neonatal y necrosis grasa subcutánea

Esclerema neonatal	Necrosis grasa subcutánea
1. Aspecto de extrema gravedad, enfermedad subyacente seria (sepsis, enfermedad cardíaca congestiva, distrés respiratorio, deshidratación, diarrea, hipotermia, alteración metabólica)	1. Recién nacidos sano
2. Endurecimiento generalizado de la piel y el tejido celular subcutáneo en prematuros o infantes debilitados.	2. Induración circunscrita y área nodular de necrosis grasa.
3. Etiología: Disfunción del sistema enzimático neonatal en la Conversión de ácido palmítico y esteárico saturado a ácido Oleico insaturado. Solidificación grasa ocurre más rápido.	3. Injuria hipóxica de la grasa por trauma local, complicación perinatal. Presión sobre prominencias óseas.
4. Clínica: Nódulos blanco amarillentos difusos	4. Clínica: nódulos eritematovioláceos firmes
5. Localización: Todo el cuerpo, excepto palmas y plantas	5. Localización: nalgas, muslos, tronco, brazos, cara
6. Histopatología: edema de los tabiques que rodean lobulillos de grasa; engrosamiento de las bandas de tejido conectivo alrededor de los lóbulos de grasa; hendiduras dentro de las de grasa.	6. Histopatología: lóbulos de grasa grandes; infiltrado inflamatorio en el tejido celular subcutáneo, células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño alrededor de los cristales de ácido graso.
7. Pronóstico: malo. 50% a 75% de mortalidad.	7. Pronóstico: las lesiones se resuelven espontáneamente en 2 a 4 semanas
8. Manejo: monitoreo para cuidados de soporte, oxígeno, agua, electrolitos, temperatura, metabólicas, control de la infección, corticoides sistémicos?, exanguinotransfusiones.	8. Manejo: aspiración de lesiones fluctuantes



Tabla 3. Factores etiológicos de la necrosis grasa subcutánea

- Factores dependientes maternos
 - Diabetes gestacional
 - Preeclampsia
 - Defectos circulatorios
 - Uso de cocaína
 - Uso de antagonistas del calcio
- Factores dependientes del parto
 - Cesárea
 - Traumatismos
- Factores dependientes del neonato
 - Hipoxia al nacimiento
 - Asfíxia
 - Aspiración de meconio
 - Hipotermia
 - Infecciones
 - Medicamentos: barbitúricos
 - Alteraciones en la nutrición
 - Alteraciones en el metabolismo.

Hallazgos de laboratorio

Rara vez se detecta hallazgos de laboratorio anormales: Hipercalemia, hipoglicemia, trombocitopenia o anomalías de los lípidos.

Histopatología

La biopsia del tejido afectado demuestra necrosis grasa focal con una reacción inflamatoria granulomatosa de tipo cuerpo extraño y fibrosis, correspondiendo a un patrón de paniculitis lobular granulomatosa del tejido grasa subcutáneo. El infiltrado está compuesto de histiocitos, fibroblastos, pocos linfocitos y numerosas células gigantes a cuerpo extraño. Las células grasas y las células gigantes contienen cúmulos de cristales en disposición radial⁽⁷³⁾.

Diagnóstico

Cuando aparecen nódulos subcutáneos en un recién nacido sano, el diagnóstico de NGSRN debe ser confirmado por los hallazgos histopatológicos característicos de la biopsia de la lesión: Necrosis y cristalización de la grasa, rodeados por un infiltrado mixto compuesto de linfocitos, histiocitos, fibroblastos y células gigantes a cuerpo extraño. Aunque los exámenes de laboratorio son usualmente normales, hipercalemia es notado ocasionalmente entre el primer y cuarto meses después de haber aparecido la lesión⁽⁶⁶⁾.

Diagnóstico diferencial

Deberá establecerse con el esclerema neonatal, caracterizado por el engrosamiento difuso de la piel, afecta a niños con patología previa, tiene un alto grado de mortalidad e histológicamente se diferencia por la presencia de poca o ninguna ne-

crosis grasa, inflamación o infiltración de células gigantes; ausencia de depósitos de calcio, y presencia de bandas fibrosas en el tejido celular subcutáneo. También deberá diferenciarse de la paniculitis postesteroidea, el cual afecta a niños con fiebre reumática y glomerulonefritis que han sido tratados con elevadas dosis de corticoides y presentan nódulos dolorosos y pruriginosos de 4 cm de diámetro en la cara, tronco y los brazos; histológicamente es muy similar. Los casos que no presentan los cristales característicos son difíciles de distinguir de otras formas de paniculitis, sobre todo la paniculitis por frío. Es necesario diferenciar de las celulitis bacteriana^(73,81).

Evolución y pronóstico

Las lesiones evolucionan lentamente a lo largo de varios meses, resolviéndose habitualmente sin atrofia ni cicatrización.

Tratamiento

No es necesario el tratamiento dado que las lesiones se resuelven espontáneamente. Se puede aspirar las lesiones fluctuantes para evitar la cicatrización posterior. Se debe vigilar la calcemia de estos lactantes.

Paniculitis postesteroidea

La paniculitis post esteroidea es un proceso raro que ocurre solo en niños y se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos, que se desarrolla 1 a 13 días después de discontinuarse la dosis altas de corticoides orales o intravenosos⁽⁸²⁾.

Epidemiología

Es una condición excepcionalmente rara que ocurre solo en niños. Fue reportada inicialmente por Smith y Good, en 1956⁽⁸³⁾. Todos los casos reportados han sido niños.

Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico es desconocido. Los pacientes usualmente están recibiendo dosis altas de corticoides por poco tiempo y han aumentado de peso significativamente durante el curso del tratamiento. Se sugiere que la paniculitis postesteroidea es debida a una rápida movilización de lípidos, y a una lipólisis rápida⁽²⁾. Las lesiones cutáneas se resuelven con rapidez si se restablece el tratamiento con corticoides.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis post esteroidea se caracteriza por presentar lesiones nodulares subcutáneas de 1 a 4 cm de diámetro, asintomáticas o dolorosas, localizados en la cara, brazos y parte superior del tronco. La piel subyacente puede ser eritematosa o normal. Se ha reportado prurito asociado. Los nódulos son de resolución espontánea. Se ha reportado casos fatales donde los pacientes presentan necrosis de la grasa intestinal^(82,84). En general no hay otros signos de deprivación esteroidea, pero puede haber fiebre, dolores articulares e insuficiencia cardíaca.



Histopatología

Los cambios histológicos están limitados a la grasa subcutánea. Existen similitudes histológicas con la necrosis grasa subcutánea del recién nacido^(2,85). Se observa una paniculitis lobular en parche, con surcos en forma de aguja dentro de los lipocitos y los histiocitos que representan la presencia de cristales de triglicéridos. Los lóbulos de grasa son infiltrados por células espumosas, histiocitos, linfocitos y células gigantes a cuerpo extraño^(3,83,85).

Diagnóstico

La historia, las manifestaciones clínicas y los cambios histológicos ayudan a establecer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye la paniculitis por frío, el cual puede presentarse en invierno como una placa indurada bilateral. En ésta entidad no hay historia del uso de corticoides. La celulitis facial por *Haemophilus influenzae* presenta eritema y fiebre.

Tratamiento

No requiere tratamiento y la resolución es espontánea sin secuelas en 2 a 3 semanas. Si es grave, reinstalar los corticoides y realizar una suspensión gradual.

Paniculitis asociada a depósitos de calcio

Sinonimia: alcifilaxia

Es una afección poco frecuente y grave que afecta casi exclusivamente a pacientes que tienen insuficiencia renal y están siendo sometidos a hemodiálisis o en trasplantados renales y se caracteriza por presentar necrosis cutánea que evoluciona en un alto porcentaje a la muerte por sepsis. En todos los casos se observa estrechamiento y oclusión de arterias y arteriolas con calcificación intramural, con o sin fibrosis de la íntima y formación de trombos en vénulas y arteriolas de pequeño y mediano calibre. Su etiología es incierta y las terapéuticas instituidas hasta el momento son insatisfactorias^(2,3,86,87).

Epidemiología

La calcifilaxia es un desorden poco común, afecta entre 1% y 4% de la población con insuficiencia renal terminal. La incidencia se ha incrementado durante la última década, posiblemente por el aumento en la sobrevida de los pacientes en diálisis, el envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de aterosclerosis, la diabetes mellitus y el desbalance Ca/P que se ve potencialmente agravado por el uso de compuestos de calcio y de análogos de la vitamina D⁽⁸⁸⁾.

Aunque la enfermedad puede afectar todas las razas, este es más prevalente en blancos. Las mujeres son más afectadas que los hombres en una proporción de 3:1. La edad de presentación va de 6 meses a 83 años, con una edad promedio de 48 años.

Etiopatogenia

La patogénesis de la calcifilaxia es desconocida. Tradicionalmente se ha relacionado con la insuficiencia renal (diálisis, prediálisis, rechazo crónico de injerto o post – trasplante), otros desórdenes a menudo implicados incluyen hiperparatiroidismo, hipercalcemia, relación calcio/fósforo elevado, hiperfosfatemia⁽⁸⁸⁾; sin embargo, son múltiples los mecanismos potencialmente implicados. Son factores de riesgo el sexo femenino, el déficit de antitrombina II, déficit de proteína C o S, el uso de corticoides, inmunosupresores, anticoagulantes orales, estrógenos, sobrecarga de hierro intravenoso, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad mórbida, insuficiencia vascular, pobre estado nutricional, pérdida de peso, hiperlipemia, sepsis, cirrosis hepática, endocarditis y procesos con una base inmunológica subyacente⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

El hiperparatiroidismo condiciona calcificaciones vasculares extensas. El hecho de que reviertan o desaparezcan al realizar la paratiroidectomía pone de manifiesto la importancia de este mecanismo. El uso indiscriminado de suplementos de vitamina D y el reemplazo del hidróxido de aluminio por compuestos de calcio para el tratamiento del hiperparatiroidismo junto a la hiperfosforemia, podrían ser un elemento determinante del incremento de casos de calcifilaxia en la última década⁽⁸⁸⁾. La calcifilaxia se ha descrito también en pacientes con sida.

Manifestaciones clínicas

El proceso afecta casi exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal crónica de larga evolución, que están en programa de diálisis o han recibido un trasplante renal, y que en forma súbita presentan máculas violáceas dolorosas, simétricas, que confluyen en un patrón retiforme semejante al de la *livedo reticularis*. Las lesiones con el tiempo adquieren aspecto de placas equimóticas y algunas de ellas palidecen en su centro, formándose úlceras superficiales de morfología irregular cubiertas por escaras necróticas muy adherentes. Los bordes que rodean la escara son característicamente de color violáceo oscuro y presentan una induración leñosa, a veces con formación de nódulos e intenso dolor a la palpación. La mayoría de las lesiones se localizan en las extremidades inferiores, menos frecuentemente en el tronco y extremidades superiores. No es infrecuente la afectación del pene. La localización en las partes distales (piernas, antebrazos, manos y pies) puede producir gangrena y ser necesaria la amputación quirúrgica, pero la supervivencia del paciente es mayor. Si las lesiones se presentan en zonas proximales (tronco, muslos, brazos) la tasa de mortalidad es muy elevada, cerca del 60%⁽⁹¹⁾. Las manifestaciones clínicas sistémicas durante el curso de la enfermedad son muy raras; únicamente en casos aislados se ha descrito debilidad, dolor muscular subyacente a las lesiones cutáneas. La principal causa de muerte es la sepsis, siendo las úlceras de la piel la puerta de entrada.



Exámenes de laboratorio

Los datos de laboratorio revelarán hipercalcemia, hiperfosfatemia y/o elevación de la PTH en la mayoría de pacientes. También puede encontrarse alteraciones en la relación Ca/P, fosfatos, fosfatasa alcalina, albúmina, en los niveles de calcio, urea, creatinina. Se ha observado anemia en la insuficiencia renal crónica, leucocitosis en casos de sepsis⁽⁸⁹⁾. Los estudios de imágenes pueden demostrar una arborización de la calcificación vascular, pero no es específica de calcifilaxis. La xerografía es una técnica útil para detectar el patrón de calcificación de los pequeños vasos.

Histopatología

La histología revela calcificación en la capa media de las pequeñas arteriolas de la dermis profunda y en el área lobular del tejido subcutáneo, con hiperplasia y fibrosis extensa de la íntima. A veces se observa calcificación alrededor de los vasos septales. Con frecuencia se observa una reacción inflamatoria linfocitaria leve en el área lobular. Eventualmente se desarrolla una necrosis grasa junto con una necrosis isquémica extensa de la epidermis y en la dermis que cubre la lesión. Algunas veces se observan células gigantes de cuerpo extraño⁽³⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de paniculitis calcificada debe ser clínico ya que no existe ninguna prueba específica de laboratorio. Se requiere de un alto índice de sospecha en un paciente urémico que se presenta con lesiones características e hiperfosfatemia, aumento de los niveles de calcio y hormona paratiroidea. El diagnóstico puede ser confirmado por biopsia cutánea.

Diagnóstico diferencial

Se planteará el diagnóstico diferencial con los procesos que se enumeran en la tabla N° 4. En cada caso el diagnóstico se realizará a partir de la historia clínica, los datos de laboratorio y los hallazgos histopatológicos.

Hallazgos de laboratorio

Rara vez se detecta hallazgos de laboratorio anormales: hipercalcemia, hipoglicemia, trombocitopenia o anormalidades de los lípidos.

Tratamiento

El tratamiento de la calcifilaxis es principalmente de soporte y debe ser multidisciplinario. Debe incluir:

- Normalización de la producción de calcio/fósforo
- Control del hiperparatiroidismo: Paratiroidectomía. Baja dieta en fosfatos y calcio y administrar quelantes intestinales del fósforo.
- Suspender o evitar los compuestos de vitamina D.

- Disminuir el riesgo de sepsis con una cobertura antibiótica adecuada.
- Limpieza cuidadosa de las heridas, evitando la sobreinfección.
- Buena respuesta del oxígeno hiperbárico como tratamiento de las úlceras.
- Heparina de bajo peso molecular si es necesario.
- Esporádicamente se ha comunicado resultados favorables con prednisona, difosfatos o inmunosupresores.
- Educación del paciente. Enfatizar con el cumplimiento de la diálisis, educar en el cumplimiento de las restricciones dietarias.

Pronóstico

El pronóstico generalmente no es bueno. La morbimortalidad es alta, entre 60% y 80% de pacientes, y la vida media se ha calculado en 9 meses, independientemente de un tratamiento médico o quirúrgico⁽⁸⁸⁾.

Paniculitis gotosa

La paniculitis por gota, es una inusual manifestación dermatológica de la gota, debida a depósitos de cristales de urato monosódico en el tejido celular subcutáneo, caracterizado clínicamente por la presencia de nódulos simétricos subcutáneos yuxtaarticulares^(92,93).

Etiopatogenia

No se conoce muy bien el mecanismo fisiopatológico de cómo se modula la formación de cristales de urato monosódico en el tejido celular subcutáneo

Manifestaciones clínicas

La paniculitis por gota se caracteriza clínicamente por la presencia de nódulos o placas subcutáneas, simétricas, de color rojizo oscuro, de 2 a 3 cm de diámetro, de consistencia dura, algunos nódulos ulcerados, drenando un líquido ámbar opaco, se localizan preferentemente en la superficie extensora de las piernas⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

Exámenes de laboratorio

En algunos pacientes se puede encontrar hiperuricemia.

Histopatología

Histológicamente se caracteriza por una paniculitis lobulillar con necrosis de los adipocitos e infiltración por leucocitos polimorfonucleares⁽⁹⁴⁾. Se puede observar material eosinofílico amorfo en el tejido celular subcutáneo con presencia de granulomas a cuerpo extraño. Birrefringencia de cristales en las áreas correspondientes al material amorfo por microscopio de luz polarizada⁽⁹²⁾.



Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica de pacientes con gota o hiperuricemia y los hallazgos histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

La presencia de paniculitis en la gota es inusual, ha sido informado pocas veces en la literatura médica y debe considerarse a la gota dentro del diagnóstico diferencial de las paniculitis.

Tratamiento

Debido a su inusual presentación, no existe una terapia de elección. En algunos pacientes con gota e hiperuricemia se han empleado alopurinol, colchicina, antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, prednisona y cloroquina.

Paniculitis hemorrágica secundaria a émbolos ateromatosos

El embolismo por colesterol, se refiere a la oclusión de las arterias de pequeño y mediano calibre por cristales de colesterol, el cual conduce a la isquemia, infartación y necrosis del órgano suplido por los vasos afectados. La aterosclerosis es un prerrequisito necesario para que se produzca el embolismo⁽⁹⁶⁾.

Los enfermos con ateromatosis muy intensa, ocasionalmente pueden presentar émbolos de colesterol que se depositan en los vasos de la grasa subcutánea y producir una paniculitis.

Los émbolos por colesterol son más frecuentemente encontrados en la raza blanca que en otros grupos raciales, ocurre con más frecuencia en hombres en la relación 3.4:1, con factores de riesgo, fumadores, hipertensos, diabéticos, hiperlipemia e historia familiar. Mayor frecuencia entre los 66 y 72 años de edad⁽⁹⁶⁾.

Fisiopatología

La paniculitis por émbolos de colesterol a menudo es iniciado o desencadenado por un procedimiento vascular quirúrgico o una radiografía vascular invasiva, terapia trombolítica local o sistémica o un trauma local. Esto causa ruptura de la placa ateromatosa en las arterias proximales mayores liberando cristales de colesterol dentro de la corriente sanguínea. Los cristales migran distalmente hasta alojarse en las arteriolas pequeñas, donde provocan una respuesta inflamatoria, causando la formación de un trombo intravascular, proliferación endotelial y finalmente fibrosis del vaso. Este proceso puede conducir a la isquemia, infartación y necrosis del órgano afectado^(96,97).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas son hallazgos comunes en pacientes con embolismo por colesterol. La *livedo reticularis* es la más común, seguida de gangrena, acrocianosis, ulceración, nódulos y placas induradas, púrpura y petequia.

Tabla N° 4. Diagnóstico diferencial de la paniculitis calcificada (Calcifilaxis)

- Calcificación nodular benigna
- Ulceras de las piernas de origen vascular
- Síndromes vasculíticos
- Crioglobulinemia tipo 1
- Enfermedad por émbolos de colesterol
- Necrosis cutánea inducida por warfarina
- Coagulación intravascular diseminada
- Dermatopatía fibrosante nefrogénica
- Hiperoxaluria primaria
- Escleromixedema
- Enfermedades del tejido conectivo
- Panarteritis nudosa
- Enfermedad vascular periférica arterioesclerótica
- Síndrome antifosfolípido
- Pioderma gangrenoso
- Celulitis
- Infecciones profundas por hongos
- Fascitis necrotizante
- Otras paniculitis

Los nódulos o placas induradas (paniculitis), se presentan en aproximadamente el 10% de los pacientes con embolismo por colesterol; se caracterizan por nódulos o placas induradas, firmes, violáceas y dolorosas. Estas lesiones pueden aparecer sobre las piernas, muslos, dedos del pie o pies como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por una trombosis vascular focal con la presencia de colesterol dentro de la luz del vaso⁽⁹⁶⁾.

Histopatología

Histopatológicamente se observa hemorragia y necrosis del tejido subcutáneo acompañada de un intenso infiltrado inflamatorio con numerosos neutrófilos⁽¹⁾.

PANICULITIS EOSINOFÍLICA

La paniculitis eosinofílica es una inflamación reactiva del tejido celular subcutáneo caracterizada por un infiltrado inflamatorio celular, fundamentalmente de eosinófilos, descrita en una variedad de cuadros clínicos^(98,99). Burket y Burket, en 1985, sugirieron el término paniculitis eosinofílica⁽¹⁰⁰⁾.

Etiopatogenia

La paniculitis eosinofílica debe ser considerada como un proceso reactivo, ya que la mayoría de los pacientes tienen una condición sistémica asociada. Es una entidad poco frecuente, no se trata de un proceso específico, sino de un patrón histoló-



gico que puede ser debido a diversos procesos, como picadura de artrópodos, infecciones parasitarias, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, paniculitis lúpica, vasculitis leucocitoclástica, eritema nodoso, síndrome de Wells, síndrome hipereosinofílico, infecciones por estreptococo y otras bacterias, toxocariasis, gnathostomiasis, infecciones por *Fasciola* hepática, así como leucemias eosinofílicas, linfomas T y B, y en la anemia refractaria con exceso de blastos⁽⁹⁸⁾; Todos los cuales fueron diagnosticados previos a la aparición de la paniculitis eosinofílica.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de esta paniculitis es diverso, va desde lesiones nodulares –las más frecuentes–, pápulas y placas urticariformes, hasta vesículas, púrpura, pústulas y lesiones ulceradas. Las áreas más afectadas son los miembros inferiores, seguidos de los miembros superiores, tronco y cara⁽⁹⁹⁾.

Exámenes de laboratorio

En la paniculitis eosinofílica no se observa eosinofilia sanguínea ni elevación de la velocidad de sedimentación globular; sin embargo, existen otras entidades que se asocian a aumento de la VSG e importante eosinofilia sanguínea y medular, tales como el síndrome hipereosinofílico, síndrome de Wells o celulitis eosinofílica.

Histopatología

La histología es de una paniculitis septal o lobulillar, compuesto de linfocitos, macrófagos, en donde los eosinófilos predominan en el infiltrado inflamatorio, pudiendo ser dicho infiltrado focal o difuso.

Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica y la confirmación histopatológica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye eritema nodoso, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, síndrome de Wells, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), foliculitis eosinofílica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana, granuloma facial, picadura de artrópodos, gnathostomiasis, granulomatosis alérgica de Chur–Strauss, histiocitosis X y erupción por drogas. La mayoría de estos desórdenes se puede excluir sobre la base clínica e histopatológica.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones de paniculitis eosinofílica consiste en la aplicación de corticoides tópicos o intralesionales y en ocasiones orales; aunque la mayoría de las lesiones se suelen resolver espontáneamente en pocos meses.

PANICULITIS LOBULAR IDIOPÁTICA

Sinonimia: enfermedad de Weber-Christian, paniculitis nodular febril idiopática, paniculitis recidivante no supurativa, paniculitis nodular no supurativa, síndrome de Pfeifer-Weber-Christian

La paniculitis lobular idiopática, comprende un grupo de enfermedades de origen desconocido que clínicamente se caracterizan por presentar nódulos o placas inflamatorias subcutáneas de tamaño variable, que aparecen en distintas partes del cuerpo y, histológicamente muestran un foco inflamatorio primario localizado en los lóbulos de grasa⁽³⁾. El término enfermedad de Weber-Christian se ha usado clásicamente para referirse a la paniculitis lobular idiopática asociada a manifestaciones sistémicas y compromiso del tejido graso visceral^(13,102).

La primera descripción de paniculitis nodular fue realizada por Pfeifer, en 1892, al describir un paciente con lesiones en el tronco y extremidades. Gilchrist y Ketron, en 1916, reportan un caso similar, con histopatología de macrófagos cargados de lípidos (lipofagocitosis). En 1925, Weber describe el tercer caso, que denomina paniculitis nodular recidivante no supurativa. Christian, en 1928, presentó el cuarto caso y sugirió que el término febril se debe añadir al título de la enfermedad. Brill, en 1936, introduce el epónimo de enfermedad de Weber-Christian. Desde las primeras descripciones, numerosas características se han asociado con este síndrome. Milner y Mitchinson, en 1965, describieron un caso con compromiso sistémico amplio, acuñando el término de enfermedad de Weber-Christian sistémico⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾.

Epidemiología

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media, entre los 20 y 60 años y obesas, pero se ha descrito casos en neonatos y hay publicados unos 60 casos en menores de 12 años⁽¹⁰⁵⁾. Ocurre con mayor frecuencia en blancos, pero se ha descrito en ambos sexos y en todas las razas.

Etiología y patogenia

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se ha propuesto que es el resultado de una reacción mediada inmunológicamente frente a diversos estímulos antigénicos^(3,105). Se ha sugerido que por algún mecanismo se alterarían los antígenos del tejido adiposo provocando la formación de autoanticuerpos (leucoaglutininas circulantes), produciendo daño en el tejido celular subcutáneo. Los linfocitos T tendrían un papel importante en la patogenia de ésta enfermedad; se ha observado remisión de los brotes en relación a disminución de la población de linfocitos T y reaparición de las manifestaciones al normalizarse ésta. En los casos que comienza a temprana edad se ha postulado la existencia de una anomalía congénita que determina reacciones inflamatorias exageradas, tanto locales como generales, dirigidas principalmente contra el tejido graso, pero que pueden comprometer otros órganos⁽¹⁰⁵⁾.



Manifestaciones clínicas

Se han descrito dos formas clínicas: La paniculitis de Weber-Christian, y la enfermedad sistémica de Weber-Christian, con compromiso cutáneo y visceral.

La paniculitis de Weber-Christian, es una enfermedad crónica formada por brotes recurrentes de nódulos subcutáneos eritematosos, edematosos, en ocasiones dolorosos, de 1 a 3 cm de diámetro, pero pueden ser mucho más grandes, tienen una distribución simétrica y se presentan con mayor frecuencia en los muslos y las piernas, pueden aparecer en los brazos, el tronco y la cara. En varias semanas presentan una involución espontánea, dejando una cicatriz atrófica deprimida e hiperpigmentada. Nuevas lesiones aparecen a intervalos de semanas a meses. En ocasiones las lesiones evolucionan a abscesos, fluctúan y se abren al exterior, liberando un líquido oleoso de color amarillo castaño. En las fases agudas hay fiebre, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, artralgias y mialgias^(1,3).

La enfermedad sistémica de Weber-Christian implica compromiso sistémico. Las lesiones cutáneas están generalmente acompañadas por manifestaciones en función del órganos afectados, malestar general, fiebre, artralgias, mialgias y fatiga. El compromiso de la grasa intravisceral del hígado, bazo, miocardio o glándulas suprarrenales puede conducir a una necrosis focal y a la aparición de complicaciones potencialmente fatales. El compromiso hepático puede presentarse como hepatomegalia acompañada de dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Puede haber compromiso de la grasa perivisceral del pericardio, pleura, mesenterio y de la grasa epiploica. El compromiso de la médula ósea produce anemia, leucocitosis o leucopenia y dolor óseo. En casos severos la inflamación puede afectar órganos internos como los pulmones, corazón, hígado, bazo, huesos, riñones y las glándulas suprarrenales^(1,3,105,106).

El cuadro evoluciona en forma crónica y suele remitir espontáneamente a los 2 a 5 años, aunque puede producirse la muerte si la afectación sistémica es importante.

Exámenes de laboratorio

No existe hallazgos de laboratorio diagnósticos. Puede encontrarse aumento de la velocidad de sedimentación globular, leucopenia, menos a menudo leucocitosis, anemia moderada. Los niveles de amilasa y lipasa en el suero y orina son normales. Niveles de alfa-1- antitripsina son normales.

Histopatología

Histológicamente se caracteriza por presentar degeneración y necrosis de los adipocitos, el infiltrado inflamatorio se concentra principalmente en el área lobular del tejido celular subcutáneo. En el estadio inflamatorio inicial el infiltrado es mixto, compuesto de neutrófilos, linfocitos e histiocitos y adipocitos degenerados. La formación de abscesos esta ausente.

Esto evoluciona hacia un estadio macrofágico caracterizado por la presencia de histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas fagocitando la grasa. Finalmente las células espumosas son reemplazadas por fibroblastos, así como la reacción inflamatoria es reemplazada por fibrosis^(1,3,17).

Diagnóstico

Ante la ausencia de un marcador específico de laboratorio, el diagnóstico depende de la correlación de la historia clínica y los hallazgos histopatológicos. Una biopsia en la que se observa infiltrado casi por completo de histiocitos y células espumosas en plena lipofagia es una consideración importante para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye otras paniculitis, como la paniculitis pancreática, la paniculitis lúpica, el eritema indurado de Bazin y el síndrome de Rothmann-Makai. El historial, la presentación clínica y los cambios histopatológicos ayudan al diagnóstico diferencial.

Tratamiento

Se ha descrito buenos resultados con los agentes antiinflamatorios no esteroideos y corticoides durante la fase aguda. Los agentes fibrinolíticos (heparina), antipalúdicos, talidomida, tetraciclina, ciclofosfamida y ciclosporina se han reportado como efectivos en algunos casos⁽¹⁰⁵⁾.

Evolución y pronóstico

El pronóstico de la paniculitis lobular idiopática es muy variable. Es bueno en pacientes que presentan solo compromiso cutáneo, por otro lado en los casos asociados a compromiso visceral importante se puede producir la muerte. En las formas cutáneas es común que exista una evolución clínica caracterizada por frecuentes remisiones y exacerbaciones, con eventual remisión permanente luego de muchos años⁽³⁾.

LIPOGRANULOMATOSIS SUBCUTÁNEA

Sinonimia: síndrome de Rothmann-Makai, adiponecrosis subcutánea, paniculitis lipofágica de la niñez

La lipogranulomatosis subcutánea, es una rara variante de la enfermedad de Weber-Christian, que ocurre primariamente en niños, se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos sobre el tronco y las extremidades, sin compromiso visceral y manifestaciones sistémicas. Las lesiones eventualmente curan sin dejar cicatriz^(107,108).

Epidemiología

Esta entidad es muy rara, la mayoría de los pacientes afectados son niños, aunque se han reportados casos en adultos. No hay datos de su distribución geográfica, racial, ocupacional o influencias hereditarias.



Etiopatogenia

No se conoce su causa. Todas las causas implicadas en la enfermedad de Weber-Christian deben ser consideradas.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos ocurre en niños, aparecen nódulos subcutáneos eritematosos, pequeños, bien circunscritos, escasos en número, localizados en las mejillas, extremidades y tronco, no dolorosos, distribuidos simétricamente sobre la parte anterior de los muslos más frecuentemente que sobre las canillas. Las lesiones remiten espontáneamente en 6 a 12 meses. No hay sintomatología general ni manifestaciones viscerales⁽¹⁰⁹⁾.

Exámenes de laboratorio

No existe hallazgos de laboratorio diagnóstico para ésta entidad.

Histopatología

Desde el punto de vista histológico la lipogranulomatosis subcutánea es una paniculitis lobular, similar a la paniculitis nodular sistémica. El estadio inflamatorio de la paniculitis lipofágica de la niñez revela una paniculitis lobular con reemplazo de los lóbulos de grasa por histiocitos lipofágicos y células gigantes. No existe vasculitis⁽¹¹⁰⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico es solo clínico, debe ser considerada esta posibilidad, especialmente en niños en que se sospecha la enfermedad de Weber-Christian y tiene las siguientes características: Nuevas lesiones que no parecen en grupos, sino una o pocas a la vez, lesiones que no dejan cicatriz, y ausencia de síntomas sistémicos.

Tratamiento

No precisa tratamiento. La enfermedad remite espontáneamente sin dejar cicatriz. Se han empleado con buena respuesta tetraciclínas^(108,109). Los corticoides empleados oralmente también han sido beneficiosos.

LIPODERMATOESCLEROSIS

Sinonimia: Paniculitis esclerosante, dermatolipoesclerosis, paniculitis de estasis venoso, hipodermis esclerodermiforme o celulitis escleroatrófica

La lipodermatoesclerosis es un proceso inflamatorio crónico, caracterizado por una induración de la dermis, hipodermis y en ocasiones de la fascia superficial en la parte inferior de las piernas de individuos que en general sufren una enfermedad venosa crónica⁽¹¹¹⁾.

Epidemiología

Ocurre con mayor frecuencia en mujeres obesas de edad media.

Etiopatogenia

El mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, se postulan varias hipótesis patogénicas. Estos pacientes presentan insuficiencia venosa, isquemia arterial, tromboflebitis previa o linfedema crónico, con neovascularización, necrosis grasa y fibrosis. En éstos pacientes se observa una disminución de la actividad fibrinolítica, así como bajos niveles de proteína C y S.

Manifestaciones clínicas

La lipodermatoesclerosis se presenta como placas eritematosas, dolorosas, esclerodermiformes en los miembros inferiores, de mujeres de edad media. Se asocia a con patología venosa crónica.

Histopatología

En la histología se describe inicialmente un engrosamiento del septo panicular, con inflamación discreta y necrosis de los adipocitos en el centro del lóbulo de grasa; el septo se hace fibroso y se extiende al lóbulo; al final los adipocitos son reemplazados por una pseudomembrana, (paniculitis esclerosante) con fibrosis dérmica y subcutánea. Los vasos venosos están alterados, con luces estrechadas con hiperplasia y fibrosis intimal, algunos vasos arteriales muestran fragmentación y reduplicación de la capa elástica interna con fibrosis subintimal. Marcada desorganización de la dermis reticular e hipodermis debido a la intensa fibrosis. Se observa además necrosis grasa pseudomembranosa y pseudoquistes con un infiltrado inflamatorio mixto de disposición parchada⁽¹¹¹⁾.

Tratamiento

El mejor tratamiento es la compresión elástica de los miembros inferiores con una presión entre 20 y 40 mmHg. En casos difíciles, el estanozolol (fibrinolítico), y últimamente danazol es lo más usado en el tratamiento de la variedad crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pico M. Paniculitis. En Lázaro P. *Dermatología Texto y Atlas*. 3ª Ed. Madrid. Meditécnica SA. 2003;23:445-459.
2. Roustan G. Paniculitis. *Medicine* 2001;33:1723-1730.
3. Bondi E, Margolis DJ, Lazarus GS. Paniculitis. En Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*. 5ª Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2001:1341-1356.
4. Cordero A. *Biología de la piel: La hipodermis*. 1ª Ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1996:55-56.
5. Haake AR, Holbrook K. Estructura y desarrollo de la piel. En Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*. 5ta Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2001:74-118.
6. Aviles JA, Recate C, Suarez R y Col. Paniculitis subcutáneas em un hospital de tercer nivel: Estudio retrospectivo de 113 casos. *An Méd Interna*. 2004;21:8-12.
7. Demarchi M, Hernández MI, Poggio N y Col. Eritema indurado de Bazin. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2004;54:11-15.
8. Tincopa OW, Sánchez L. Tuberculosis cutánea. *Dermatol Peru*. 2003 ;13:195-217.



9. Pérez L, Muñoz C, Bemavides A y Col. Eritema indurado de Bazin. *Dermatol Pediatric Lat.* 2005;3:142-148.
10. Tincopa W, Jave-Morales B. Tuberculosis cutánea. Estudio clínico histopatológico y de frecuencia. *Dermatol Peru.* 1999;9:10-18.
11. López de Maturana D, Delpiano AM, Parcha C y col. Eritema indurado. Revisión de 40 casos. *Piel.* 1995;11:15-18.
12. Rojas H. Eritema indurado, vasculitis nodular y la etiología tuberculosa. ¿Hay algo nuevo?. *Rev Chilena Dermatol.* 2000;16:102-105.
13. Requena L, Sánchez Yus E. Paniculitis Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-361.
14. Jordaan HF, Schneider JW, Abdulla EA. Nodular tuberculide: A report of four patients. *Pediatric Dermatol.* 2000;17:183-188.
15. Daher E, Da Silva G, Furtado HC y col. Eritema indurado de Bazin e tuberculosis renal: Relato de uma associação. *Ver int Méd Trop S Paulo.* 2004;46:295-298.
16. Fernández de Moral R, Ereno C, Arrinda JM, et al. Erythema induratum of Bazin and active renal tuberculosis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:288-290.
17. Mc Nutt NS, Moreno A, Contreras F. Inflammatory diseases of subcutaneous fat. En *Lever's Histopathology of the skin.* 8th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997:429-455.
18. Burstein Z. La lepra (enfermedad de Hansen) CIE-10 a 30 parte II: reacciones leproticas y secuelas. *Rev Peru Med Exp Salud Públ.* 2005;22:151-153.
19. Reyes O. La reacción leprosa. Una revisión. *Derm Venez.* 2000;38:53-63.
20. Rada E, Aranzazu N, Convit T. Ciertos aspectos inmunológicos en los estados reaccionales en la enfermedad de Hansen. *Revision. Invest Clin* 2005;46:381-389.
21. Chiriboga L, Salinas ML. Hansenosis. Disponible en http://www.medicosecuador.com/librodermatología/capitulos/capitulo_8.htm.
22. Borges De Godoy L, Fröhlich PE. Talidomida –novas perspectivas para utilizacao como antiangiogenico. *Rev Assoc Méd Brás São Paulo.* 2003;49:96-102.
23. Sampaio EP. The influence on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis.* 1993;168:408-414.
24. Shannon EJ, Ejigu M, Haile M. Thalidomide's effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4+ cells in the peripheral blood. *Lepr Rev.* 1992;63:5-11.
25. ILEP. Tratamiento del eritema nodoso leproso. *Boletín Médico* 1996;9:1-4
26. Rea T, Modlin RL. Lepra. En *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 5ta Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2001:2443-2456.
27. Helmer KA, Fleischfresser I, Kucharski-Esmanhoto LD, et al. Fenómeno de Lucio (eritema necrosante) na gestação. *An Brás Dermatol.* 2004;79:205-210.
28. Fantóbal A, Amaro P. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. Primera parte. *Gastr Latinoam.* 2005;16:39-57.
29. Valera JM, Morales A. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Crohn. *Ver Hosp Clínico Univ Chile.* 2001;12:185-191.
30. Zevallos P, Ara M, Salsenc E y col. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Méd General.* 2002;42:188-197.
31. Avedillo MM, Bailador MC, Calvo ME y col. Enfermedad de Crohn. *Ver de la SEMG.* 2004;64:301-305.
32. Ortigosa L. Concepto actual y aspectos clínicos de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Colomb Méd.* 2005;36:16-24.
33. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:371-383.
34. Sardana K, Mendirata V, Koranne RV, et al. Lupus erythematosus profundus involving the ear lobe. *JEADV.* 2003;17:727-729.
35. Irgang S. Lupus erythematosus profundus: report of na example with clinical resemblance to Darier-Roussy sarcoid. *Arch Dermatol Syphilol.* 1940;42:97-108.
36. Tuffanelli DL. Lupus panniculitis. *Semin Dermatol.* 1985;4:79-81.
37. Winkelmann RK, Peter MS. L lupus panniculitis. *Dermatology Upd.* 1982:135-152.
38. Sánchez NP, Peter MS, Winkelmann RK. The histopathology of lupus erythematosus panniculitis *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:673-680.
39. Masias L, Cortez F, Garcia S. Placas induradas deprimidas em membros superiores. *Dermatol Peru.* 2004;14:211-214.
40. Wimmershoff MB, Hohenleutner V, Landthaler M. Discoid lupus erythematosus and lupus profundus in childhood: A report of two cases. *Pediatric Dermatol* 2003;20:140-145
41. Pei-Lin P, Hoonan S, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol.* 2002;41:488-490.
42. Odon RB, James WD, Berger TG. Enfermedades del tejido conectivo. En *Andrew's Dermatología clínica.* Madrid, Marban Libros SL. 2004;172-204.
43. Cabrera HN, Gatti CF. Enfermedades del tejido conectivo. *Gatti -Cardama Dermatología.* Buenos Aires. Ed El Ateneo. 22003:347-362.
44. Nousari HN, Kimyai-Asadi A, Santana HM et al. Generalized lupus panniculitis and antiphospholipid syndrome in a patient without complement deficiency. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:273-276.
45. Ghali FE, Reed AM, Groben PA et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:270-272.
46. Hollar CB, Jorizzo JL. Rheumatoid Arthritis. En *Sontheimer manifestatios of Rheumatic disease.* 2nd Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2004:153-158.
47. Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. En *Rook/Wilkinson/Ebling. Tex Book of Dermatology* 6th Ed. Oxford Blackwell Science LTD. 1998:2403-2435.
48. Gilaberte M, Pujol RM, Curell R, y col. Paniculitis pancreática. Revisión clinicopatológica de 6 casos. *Piel.* 1999;14:340-343.
49. Dahl PR, Su WPD, Cullimore KC et al. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:413-417.
50. Zellman GL. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:282-283.
51. Berman B, Contreas C, Smith B, et al. Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:359-364.
52. Kumakawa Z, Chavez De Paz P, Galarza C y col. Paniculitis pancreática. *Dermatol Peru.* 2004;14:204-207.
53. Forstrom L, Winkelmann RK. Acute generalized panniculitis with amylase and lipase in skin. *Arch Dermatol.* 1975;111:497-502.
54. Ball NJ, Adams SPA, Marx LH et al. Possible origino f pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:362-364.
55. Saponaro AE, Marini MA, Bertrán JL y col. Paniculitis por deficiencia de alfa 1 antitripsina. *Arch Argent Dermatol.* 2004;54:7-10.
56. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt. Alpha 1 antitrypsin deficiency – associated panniculitis: Case report and review of treatment options. *JEADV.* 2005;19:487-490.
57. Geraminejad P, DeBloom JR, Walling HW, et al. Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: The MS variant. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:645-655.
58. Odon RB, James WD, Berger TG. Enfermedades de la grasa subcutánea. En *Andrew's Dermatología clínica.* Madrid, Marban Libros SL. 2004:616-627.
59. Loche F, Tremeau-Martinage C, Laplanche G, et al. Panniculitis revealing qualitative alpha 1 antitrypsine deficiency (MS variant). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;9:565-567.
60. Crotty C, Winkelmann R. Cytophagic histiocytic panniculitis with fever, cytipenia, liver failure, and terminal hemorrhagic diathesis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:181-184.
61. Winkelmann R, Bowie E. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1460-1463.
62. Zoliner TM, Podda M, Ochsendorf FR, et al. Monitoring of phagocytic activity in histiocytic cytophagic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:120-123.
63. Craig AJ, Cualing H, Thomas G, et al. Cytophagic histiocytic panniculitis –a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:721-736.
64. Forstrom L, Wilkelman RK. Factitial panniculitis. *Arch Dermatol.* 1974;111:747-750.
65. Silverman AK, Gilbert SC, Watkons D, et al. Panniculitis in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:912-914.
66. Cohen BA. Disorders of the subcutaneous tissue. En: *Eichenfield LF, Frieden IJ, Estherly NB. Textbook of Neonatal Dermatology.* 1^a Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B Saunders. 2001;420-435.
67. Hurwitz S. *Clinical Pediatric Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders. 1993:7-44.



68. Shou-Mei K, Bissonette J, et al. Atlas en color y síntesis de dermatología pediátrica. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá: McGraw-Hill- Interamericana. 2004:44-45.
69. Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of Pediatric Dermatology 3th ed. St Louis, Missouri: Mosby. 2002:298-321
70. Ruiz-Maldonado R. Enfermedades de la piel del neonato. En: Ruiz-Maldonado R, Parish LCh, Beare JM. Tratado de Dermatología Pediátrica. 1ª ed. México DF: Interamericana McGraw-Hill. 1992:57-77.
71. Irgang S. Sclerema neonatorum. *Cutis*. 1971;7:547-552.
72. Kellum RE, Ray TL, Brown GR. Sclerema neonatorum. *Arch Dermatol*. 1968;97:372-380.
73. García-Bravo B. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido. *Piel*. 1999;14:241-247.
74. Giovo ME, Chappuis JM, Pichichero G, y col. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido: A propósito de tres casos. *Arch Argent Dermatol*. 2005;55:149-155.
75. Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the Newborn: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:257-261.
76. Katz DA, Hueter C, Bogard P, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol*. 1984;120:157-158.
77. Fretzin DF, Arias AM. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Dermatol*. 1987;4:112-122.
78. Varan B, Gürakan B, Özbex N, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with anemia. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:381-383.
79. Burden AD, Kračhik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: A review of 11 cases. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:384-387.
80. Chen TH, Shewmake SW, Hansen DD, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol*. 1980;117:36-37.
81. Shou-Mei K, Bissonette J, et al. Atlas en color y síntesis de dermatología pediátrica. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá: McGraw-Hill- Interamericana. 2004:42-43.
82. Saxena AK, Nigam PK. Panniculitis following steroid therapy. *Cutis*. 1988;42:341-342.
83. Smith RT, Good RA. Sequelae of prednisone treatment of acute rheumatic fever. *Clin Res Proc*. 1956;4:156.
84. Silverman RA, Newman AJ, Levine MT, et al. Post steroid panniculitis: A case report. *Pediatr Dermatol*. 1988;5:92-93.
85. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. 1ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1978:779.
86. Fariña MC, De Sequera P, Soriano ML. Calcifilaxis. *Actas Dermosifiliogr*. 1997;88:333-336.
87. Raimond NA, Agost Carreño C, y col. Calcifilaxia en tres pacientes con insuficiencia renal Terminal. *Rev Argent Dermatol*. 1996;77(2):79-85.
88. Marrón B, Coronel F, López-Bran E, y col. Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido. *Nefrología*. 2001;21:596-600.
89. Mathur RV, Shortland JR, Vahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med J*. 2001;77:557-561.
90. Arsecularate G, Evans AT, Morley SM. Calciphylaxis –a topical overview. *J EADV*. 2006;20:493-502.
91. Vélez A, Moreno JC. Calcifilaxis. *Piel*. 2000;15:118-125.
92. Bulla F, Restrepo JF, Palma F y col. Panniculitis por gota. *Rev Colomb Reumatol*. 2000;7(4):391-395.
93. Zinder AA, Barsky S. Gouty panniculitis: a case report and review of the literatura. *Cutis*. 2005;76(1):54-56.
94. LeBoit PE, Schneider S. Gout presenting as lobular panniculitis. *Am J Dermatopathol* 11989;9(4):334-338.
95. Niemi KM. Panniculitis of the legs with urate crystal deposition. *Arch dermatol* 1977;113:655-556.
96. Hogan M, Rhim E. Cutaneous manifestation of cholesterol embolism. *eMedicine* 2006. <http://www.emedicine.com/derm/topic628.htm>.
97. Cros SS. How common es colesterol embolism?. *J Clin Pathol* 1991;44:859-861
98. Fernández-Angel I, Sánchez I, Ssánchez G, y col. Panniculitis eosinofílica: a propósito de um caso. *Rev Inter Dermatol Cosm*. 2002;5:408-410.
99. Rodríguez MA, Gonzáles F, Saenz AM, y col. Panniculitis eosinofílica. *Dermatol. Venez*. 2002;40:95-98.
100. Burket JM, Burket BJ. Eosinophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:161-164.
101. Sanalaska CP, De Lorimier AJ, Heldman LS. Eosinophilic panniculitis. *Pediatr Dermatol*. 1995;12:35-38.
102. Sharma AK, Sharma PR. Idiopathic lobular panniculitis (Weber Christian disease): A case report. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4(2):243-245.
103. Milner RDG, Mitchinson MJ. Systemic Weber-Christian disease. *J Clin Path*. 1965;18:150-156.
104. Wilkinson PJ, Harman RRM, Tribe CT. Systemic nodular panniculitis with cardiac involvement. *J Clin Path*. 1974;27:808-812.
105. Avendaño M, Quezada A, Benveniste S y col. Enfermedad de Weber-Christian. *Rev Chil Pediatr*. 1991;62(3):182-185.
106. Aronson IK, West DP, Variakojis D, et al. Fatal panniculitis *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:535-551.
107. Tursent U, Gunduz O, Kaya TI, et al, Rothmann-Makai syndrome with infiltrative ductal mammary cancer: Coexistence or association? *J EADV*. 2003;17(4):479-480.
108. Asano Y, Idezuki T, Igarashi A. A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. *Clin Exp Dermatol*. 2006;13(3):365-367.
109. Chan HL. Panniculitis (Rothmann-Makai), with good response to tetracycline. *Br J Dermatol*. 1975;92:351-354.
110. Winkelmann RK, McEvoy MT, Peters MS. Lipophagic panniculitis of childhood. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:971-978.
111. Vignare R, Panuncio A, Saralengui P y col. Estudios histopatológicos en la lipodermatoesclerosis asociada a hipertension venosa: Consideraciones fisiopatológicas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004;32(3):111-116.

AUTOEVALUACION N° 05

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña

- 1. Niño de 12 años de edad consulta al servicio de urgencias por un cuadro de dolor abdominal y articular que ha aparecido unos días después de una infección respiratoria de las vías altas. Al examen clínico, lesiones purpúricas palpables que afectan a las extremidades inferiores y glúteos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?**
 - a. Síndrome de Henoch- Schonlein.
 - b. Síndrome de Churg-Strauss
 - c. Enfermedad de Kawasaki
 - d. Poliarteritis nodosa
 - e. Sepsis meningocócica
- 2. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la dermatomiositis infantil?**
 - a. Vasculitis
 - b. Neoplasia
 - c. Calcificaciones
 - d. Afectación visceral
 - e. A y C
- 3. La afectación muscular de la dermatomiositis compromete predominantemente?**
 - a. Músculos cervicales
 - b. Cintura escapular
 - c. Músculos de las manos
 - d. Musculatura orbicular
 - e. Musculatura facial
- 4. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones clínicas cutáneas no es característica de la dermatomiositis?**
 - a. Rash heliotropo en párpados
 - b. Edema periorbital
 - c. Pitting ungueal
 - d. Cambios cutáneos poiquilodérmicos
 - e. Capilares dilatados periungueales y cutícula engrosada
- 5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta para el lupus eritematoso generalizado?**
 - a. Es la más frecuente
 - b. Se caracteriza por producción de autoanticuerpos
 - c. Generalmente afecta en forma simultánea varios órganos y sistemas
 - d. La glomerulonefritis proliferativa difusa confiere mal pronóstico
 - e. Siempre requiere tratamiento con corticoides.
- 6. La presencia de pápulas de Gottron sugiere:**
 - a. Lupus eritematoso cutáneo
 - b. Liquen plano
 - c. Neurofibromatosis tipo II
 - d. Dermatomiositis
 - e. Síndrome de CREST
- 7. La poiquilodermia de la base del cuello o 'signo del chal' es muy característico de:**
 - a. Dermatomiositis
 - b. Lupus eritematoso discoide
 - c. Esclerodermia
 - d. Lupus eritematoso cutáneo agudo
 - e. Lupus eritematoso profundo
- 8. No es una característica del síndrome de Thibierge-Weissenbach**
 - a. Calcinosis
 - b. Fenómeno de Raynaud
 - c. Esclerodactilia
 - d. Telangiectasias
 - e. Fibromas subungueales
- 9. No es un criterio diagnóstico de lupus eritematoso sistémico**
 - a. Rash malar
 - b. Rash discoide
 - c. Vasculitis
 - d. Fotosensibilidad
 - e. Úlceras orales
- 10. Los pacientes con dermatomiositis y presencia de anticuerpos antisintetasa tienen mayor riesgo de desarrollar:**
 - a. Afectación renal
 - b. Afectación pulmonar
 - c. Afectación digestiva
 - d. Fotosensibilidad
 - e. Afectación hematológica
- 11. No es un criterio diagnóstico de la enfermedad de Raynaud**
 - a. Alteración de la coloración de los miembros de naturaleza vasomotora provocada por frío o estrés.
 - b. Ausencia de enfermedad causal
 - c. Pulsos normales a nivel arterial
 - d. Permanencia de los síntomas por dos años o más
 - e. Unilateralidad de la enfermedad.



- 12. ¿Cuál de los siguientes hallazgos no es característico de la esclerodermia sistémica limitada?**
- Anticuerpos anti centrómero positivos
 - Anticuerpos Anti SCL-70 positivos
 - Afectación cutánea de predominio en zonas acrales
 - Fenómeno de Raynaud de largo tiempo de evolución
 - Desarrollo tardío de fibrosis pulmonar
- 13. La vasculitis leucocitoclastica se caracteriza por ser la piel el órgano blanco y la lesión más característica es:**
- Púrpura palpable
 - Rash macular eritematoso
 - Telangiectasias
 - Fenómeno de Raynaud
 - Calcificaciones cutáneas
- 14. Una paciente de 30 años de edad, sexo femenino, consulta por presentar fiebre, artritis, fotosensibilidad y una erupción malar eritematosa, maculosa con fina descamación y a la inmunofluorescencia directa muestra depósitos granulares de IgG, IgM y Clq a lo largo de la unión dermoepidérmica? Cuál es el diagnóstico más probable?**
- Artritis reumatoide
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Dermatomiositis
 - Erupción polimorfa solar
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo
- 15. El fenómeno de Raynaud es más frecuente en pacientes cuyo estudio serológico muestra positividad para el anticuerpo:**
- Anti SM
 - Anti U1RNP
 - Anti Ro
 - Anti La
 - Anticuerpo anticitoplasma
- 16. Un niño de 15 años de edad consulta al servicio de urgencias por presentar una erupción maculosa, papulosa y urticariana acompañada de fiebre, adenopatía, esplenomegalia, artralgiyas y anemia. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?**
- Enfermedad de Schönlein-Henoch
 - Urticaria
 - Esclerodermia generalizada
 - Artritis reumatoidea juvenil
 - Síndrome de Churg-Strauss
- 17. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos es más sugestivo de la dermatomiositis?**
- Anticuerpo JO-1
 - Anticuerpo anti Sm
 - Anticuerpo anti-Ro
 - Anticuerpo ss-DNA
 - Anticuerpo anti-RNP
- 18. En el lupus eritematoso sistémico, la exposición solar puede producir lo siguiente:**
- Lesiones nuevas
 - Exacerbación de las lesiones pre-existentes
 - Las lesiones de las zonas expuestas se extienden a zonas cubiertas
 - Se producen o agravan lesiones sistémicas
 - Todas las anteriores
- 19. ¿Cuál de los siguientes signos no es criterio para el diagnóstico de dermatomiositis?**
- Las manifestaciones cutáneas características
 - Debilidad muscular proximal
 - Fotosensibilidad
 - Elevación de enzimas musculares
 - Alteraciones electromiográficas de miopatía
- 20. ¿Cuál es la complicación más grave del lupus eritematoso neonatal?**
- Fotosensibilidad
 - Afectación pulmonar
 - Afectación renal
 - Afectación cerebral
 - Trastornos de conducción cardiaca
- 21. ¿Cuál es la característica cutánea más común de las vasculitis?**
- Nódulo eritematoso
 - Ampolla sobre una base eritematosa
 - Úlceras dolorosas
 - Púrpura palpable
 - Alteraciones pigmentarias
- 22. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos es un marcador de lupus eritematoso neonatal?**
- Anti Ro / ssA
 - Anti U1RNP
 - Anti Scl-70
 - Anti PM-Scl
 - Anti ss-DNA
- 23. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de elección en la dermatomiositis?**
- Pentoxifilina 400 mg tres veces al día.
 - Corticoides por vía oral 2 mg /kg/día
 - Metotrexato 1 mg / kg/ semanal
 - Ciclofosfamida 50 mg por día
 - Ciclosporina 2.5 a 5 mg / kg/día
- 24. En el lupus eritematoso discoide, en su forma clásica existen tres signos secuenciales infaltables. ¿Cuáles son?**
- Eritema, escamas y atrofia
 - eritema, liquenificación y escama
 - Escama, atrófia y esclerosis
 - Esclerosis, hipertrófia y úlcera
 - Queratosis folicular, hipertrófia y escama



- 25. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos está asociado al síndrome de CREST?**
- Anticuerpo anti i- Jo-1
 - Anticuerpo anti - nDNA
 - Anticuerpo anti - centrómero
 - Anticuerpo anti Ro / SSA
 - Anticuerpo anti La / SS - B
- 26. ¿Cuál es la complicación más frecuente en un paciente afecto de esclerodermia sistémica?**
- Afectación cardíaca
 - Afectación del sistema nervioso central
 - Afectación renal
 - Afectación pulmonar
 - Afectación medular
- 27. En relación al síndrome de Reiter, ¿Cuál de las siguientes aseveraciones no es cierta?**
- La shigella flexneri puede desencadenarlo
 - Las mujeres pueden tener cervicitis
 - Las articulaciones de los miembros inferiores se afectan con mayor frecuencia
 - Puede causar uveítis
 - Tiene una mala respuesta al tratamiento con sulfasalazina
- 28. ¿Qué diagnóstico le sugiere la aparición de eosinofilia en sangre periférica y mialgia en un paciente con antecedentes de ingesta de L-triptófano?**
- Dermatomiositis
 - Lupus eritematoso cutáneo subagudo
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - Síndrome eosinofilia mialgia
 - Esclerodermia sistémica progresiva
- 29. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos da mayor probabilidad de sospecha de daño renal?**
- Anticuerpo anti Ma
 - Anticuerpo anti Ro.ssA
 - Anticuerpo anti Ds-DNA
 - Anticuerpo anti JO-1
 - Ninguno de los anteriores
- 30. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación con la vasculitis?**
- Son procesos inflamatorios del árbol arterio-venoso, generalmente con necrosis de las paredes
 - La etiología supone que los mecanismos de lesión son multifactoriales no actuando cada uno independiente del otro
 - El síndrome Churg - Strauss se caracteriza por la presencia de vasculitis sistémica con compromiso pulmonar
 - La anatomía patológica en el Síndrome de Churg - Strauss muestra compromiso de pequeños vasos y granulomas extravasculares con eosinofilia
 - En las vasculitis de Schönlein - Henoch están afectadas las arteriolas de calibre mediano
- 31. No es criterio de diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch**
- Comienzo de la enfermedad después de los 20 años
 - Dolor abdominal (angina abdominal)
 - Hematuria micro- o macroscópica
 - Relación con una infección previa generalmente a estreptococos
 - Lesiones cutáneas de púrpura palpable
- 32. La livedo reticularis está asociada a:**
- Síndrome antifosfolípídico
 - Panarteritis nodosa
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Todas las anteriores
 - Ninguna de las anteriores
- 33. ¿Cuál de las siguientes entidades no es criterio de diagnóstico en la enfermedad mixta del tejido conectivo?**
- Miositis y compromiso pulmonar
 - Fenómeno de Raynaud
 - Hinchazón de manos / esclerodactilia
 - Títulos elevados de anti U1- RNP
 - Xeroftalmia y xerostomía
- 34. La dermatomiositis se caracteriza por:**
- Signos cutáneos de dermatomiositis sin compromiso muscular
 - Compromiso muscular sin signos cutáneos
 - Manifestaciones cutáneas de dermatomiositis y debilidad muscular progresiva
 - Manifestaciones cutáneas de dermatomiositis y alteraciones patológicas en la biopsia muscular
 - Manifestaciones cutáneas eritematosas, edema, signo de Gottron y alteraciones electromiográficas
- 35. Es falso en la relación entre la dermatomiositis y neoplasia maligna**
- Las neoplasias más frecuentes son de ovario en las mujeres y gástrico en los varones
 - Casi siempre se asocia a presencia de anticuerpos antisintetasa
 - No se observan en las polimiositis
 - La frecuencia varía de 30 a 50%
 - En las formas de dermatomiositis del adulto, pero no en la juvenil.
- 36. La terapia esteroidea sistémica en las colagenosis está indicada fundamentalmente en:**
- Nefritis lúpica severa
 - Lupus del sistema nervioso central
 - Artritis lúpica severa
 - Neumonitis aguda por lupus eritematoso sistémico
 - Todas las anteriores
- 37. No es cierto sobre el lupus eritematoso cutáneo crónico**
- Las lesiones usualmente son discoideas o numulares
 - En su fase inicial, máculas, pápulas o placas eritematosas de bordes bien definidos, recubiertas por una escama adherente
 - En su fase avanzada puede presentarse con vesículas y ampollas
 - Puede presentarse con hiperqueratosis folicular prominente, dando la apariencia de una superficie con tachuelas
 - Las lesiones generalmente se localizan en cara, cuero cabelludo, pabellones auriculares y parte superior del pecho



- 38. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos detectados en una paciente con lupus eritematoso debe alertar sobre el mayor riesgo de desarrollar lesiones neurológicas?**
- Anti MA
 - Anti histonas
 - Anti Sm
 - Anti – Ro
 - Anti JO-1
- 39. ¿Cuál de las siguientes vasculitis se caracteriza por afectación de vasos de mayor calibre?**
- Vasculitis de Shonlein-Henoch
 - Vasculitis de Wegener
 - Vasculitis de Churg-Strauss
 - Arteritis de células gigantes
 - Vasculitis leucocitoclásticas
- 40. La vasculitis es una:**
- Reacción de hipersensibilidad tipo I
 - Reacción de tipo II
 - Reacción por complejos inmunes de tipo III
 - Reacción de hipersensibilidad tardía tipo IV
 - No es una reacción inmunológica
- 41. ¿Qué anticuerpo sugiere el diagnóstico de lupus eritematoso subagudo?**
- Anti Ro
 - Anti Sm
 - Anti centrómero
 - Anti DNA
 - Anti RNP
- 42. Los anticuerpos anticentrómero positivos son un hallazgo característico de:**
- Lupus eritematoso subagudo
 - Morfea lineal
 - Morfea generalizada
 - Esclerodermia sistémica generalizada
 - Esclerodermia sistémica localizada
- 43. ¿Dentro de qué grupo de vasculitis inmunológica clasificaría las vasculitis de Schonlein-Henoch?**
- Tipo I, mediada por IgE
 - Tipo II, citotóxica
 - Tipo III, mediada por inmunocomplejos
 - Tipo IV, mediada por linfocitos T
 - No inmunológica
- 44. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a los estudios histopatológicos en el lupus eritematoso cutáneo?**
- Hiperqueratosis y atrofia epidérmica
 - Degeneración vacuolar de la capa basal epidérmica con engrosamiento de la capa basal
 - Inmunofluorescencia directa con depósitos de IgG, IgM y C3 en la unión intercelular
 - Infiltrado inflamatorio de linfocitos afectando la unión dermoepidérmica, perivascular y anexos cutáneos
 - Incotinencia pigmentaria
- 45. ¿Cuál de las siguientes vasculitis se caracteriza por un infiltrado inflamatorio granulomatoso con presencia de células multinucleadas en los vasos?**
- Arteritis temporal
 - Vasculitis de Wegener
 - Panarteritis nodosa
 - Poliangéitís
 - Vasculitis de Churg-Strauss
- 46. ¿Dentro de que grupo de vasculitis inmunológica clasificaría la vasculitis de Churg-Strauss?**
- Desconocida
 - Tipo IV, mediada por linfocitos T
 - Tipo III, mediada por inmunocomplejos
 - Tipo II, citotóxica
 - Tipo I, mediada por IgE
- 47. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos de relaciona con la enfermedad mixta del tejido conectivo?**
- Anti La
 - Anti Ro
 - Anti Sm
 - Anti RNP
 - Antifosfolípidos
- 48. ¿Cuál de los siguientes patrones de anticuerpos antinucleares se relaciona con la presencia de anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA)**
- Patrón periférico
 - Patrón nucleolar
 - Patrón homogéneo
 - Patrón moteado
 - Ninguno de ellos
- 49. ¿Cuál de los siguientes tratamientos es el más frecuentemente utilizado como inicial en el lupus eritematoso sistémico?**
- Prednisona a la dosis de 120 mg/día, vía oral
 - Prednisona a la dosis de 60 mg/día, vía oral
 - Cloroquina a la dosis de 250 mg/día, vía oral
 - Azatioprina 100 mg/día más prednisona 120 mg/día, vía oral
 - Ciclosporina a la dosis de 5 mg/kg/día
- 50. ¿Qué forma de vasculitis asocia vasculitis granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior?**
- Vasculitis de Wegener
 - Vasculitis de Churg-Straus
 - Vasculitis de Henoch-Shonlein
 - Arteritis de células gigantes
 - Poliangéitís microscópica.

PREGUNTAS DE PANICULITIS I^{RA} PARTE

DERMATOL PERÚ 2006; VOL 16(3) VOL. 16 (2): 36-61

Leonardo Sánchez Saldaña, Eliana Sáenz Anduaga, Héctor Kumakawa Sena, Elizabeth Thomas

1. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación con la hipodermis?**
 - a. Es la parte profunda de las tres estructuras de la piel
 - b. Se localiza entre la dermis reticular y la fascia muscular superficial
 - c. Actúa como aislante térmico y protector mecánico frente a traumatismos
 - d. Deriva embriológicamente del mesénquima, cuyas células dan origen a los adipocitos
 - e. En la hipodermis no hay anexos cutáneos.
2. **La paniculitis es una:**
 - a. Inflamación dermo-epidérmica
 - b. Inflamación focal que afecta predominantemente el tejido celular subcutáneo
 - c. Inflamación de la dermis reticular
 - d. Formación de placas eritematosas de localización superficial
 - e. Inflamación solo del septum del tejido celular subcutáneo.
3. **La paniculitis se presenta clínicamente como:**
 - a. Máculas violáceas que se ulceran
 - b. Placas eritematosas superficiales múltiples en las extremidades
 - c. Nódulos eritematosos o violáceos profundos de consistencia firme, usualmente dolorosas
 - d. Lesiones vésico – ampollares que evolucionan a úlceras
 - e. Todas las anteriores
4. **El diagnóstico de certeza de las paniculitis es fundamentalmente:**
 - a. Observación de las características clínicas
 - b. Sobre la base de la distribución de las lesiones
 - c. Observación clínica y distribución de las lesiones
 - d. Biopsia de la piel amplia y profunda de las lesiones iniciales
 - e. La biopsia amplia de las lesiones antiguas da el diagnóstico.
5. **¿Cuál de las siguientes entidades no es una paniculitis lobulillar con vasculitis?**
 - a. Paniculitis facticia
 - b. Eritema indurado de Bazin
 - c. Fenómeno de Lucio
 - d. Eritema nodoso leproso
 - e. Paniculitis asociada a la enfermedad de Crohn
6. **El eritema indurado de Bazin es:**
 - a. Una reacción inflamatoria que se presenta en la lepra lepromatosa
 - b. Una reacción inflamatoria nodular asociada a la tuberculosis
 - c. Reacción inflamatoria caracterizada clínicamente de úlceras necróticas
 - d. Una reacción inflamatoria en placas localizadas en la región pretibial
 - e. Una paniculitis septal sin vasculitis.
7. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación con el eritema indurado de Bazin?**
 - a. Esta relacionada con la tuberculosis
 - b. Es una enfermedad nodular que típicamente se localiza en las piernas de mujeres de edad media
 - c. El patrón histopatológico es de una paniculitis lobular con vasculitis
 - d. Se puede cultivar el micobacterium tuberculoso de las lesiones cutáneas
 - e. Para realizar el diagnóstico certero de EIB es fundamental la correlación clínico – patológico
8. **El eritema indurado de Bazin desde el punto de vista histopatológico es fundamentalmente una:**
 - a. Paniculitis lobulillar con vasculitis
 - b. Paniculitis lobulillar sin vasculitis
 - c. Paniculitis septal con vasculitis
 - d. Paniculitis septal sin vasculitis
 - e. Paniculitis lobulillar y septal
9. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación al tratamiento del eritema indurado?**
 - a. Para un tratamiento definitivo se deberá determinar la etiología del cuadro
 - b. Se utilizan fundamentalmente corticoides a la dosis de 60 mg por día
 - c. Está orientado fundamentalmente a la erradicación del bacilo tuberculoso con drogas anti TBC
 - d. También se sugiere el empleo de AINES
 - e. Como medidas generales se recomienda el reposo, vendaje y tratamiento de los factores predisponentes



10. El eritema nodoso leproso es:

- a. Una reacción inflamatoria aguda de origen inmunológico que se presenta en la lepra lepromatosa
- b. Una hipodermatitis septal sin vasculitis
- c. Una paniculitis septal que se presenta en pacientes multibacilares
- d. Proceso inflamatorio ulcero necrótico
- e. Proceso inflamatorio crónico de origen no inmunológico relacionado con la lepra tuberculoide

11. El eritema nodoso leproso se caracteriza por:

- a. Nódulos eritematosos dolorosos
- b. Lesiones más palpables que visibles
- c. Pueden reblandecerse, ulcerarse y supurar
- d. Dejar como secuelas cicatriz residual
- e. Todas las anteriores son ciertas

12. Las formas graves de eritema nodoso leproso puede acompañarse de:

- a. Alza térmica
- b. Mialgias y artralgias
- c. Neuritis
- d. Postración general
- e. todas las anteriores

13. El diagnóstico diferencial del eritema indurado debe ser fundamentalmente con:

- a. Lipogranulomatosis subcutánea de Rothmann - Makai
- b. Picadura de artrópodos
- c. Eritema multiforme termal
- d. Eritema nodoso
- e. Pernio nodular

14. El mecanismo etiopatogénico en el eritema nodoso leproso es:

- a. Modificación de la respuesta inmune celular
- b. Modificación de la respuesta inmune de tipo humoral con formación de complejos inmunes
- c. Una respuesta inflamatoria no inmunológica
- d. Una respuesta inflamatoria relacionada con una infección viral o bacteriana
- e. Una respuesta mediada primariamente por el complemento.

15. Un elemento recientemente implicado en la patogenia del eritema nodoso leproso es:

- a. IL - 1
- b. IL - 4
- c. IL - 6
- d. IL - 8
- e. TNF - alfa

16. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es una característica del eritema nodoso leproso?

- a. Lesiones eritematosas o eritemato pigmentadas de superficie lisa más palpables que visibles.
- b. Generalmente son lesiones dolorosas al tacto
- c. Pueden reblandecerse, erosionarse, ulcerarse o supurar

- d. Habitualmente son lesiones ulceronecroticas
- e. Las lesiones se distribuyen característicamente, iniciándose en las zonas de extensión de los miembros inferiores, para luego generalizarse.

17. El tratamiento de elección del eritema nodoso leproso grave es:

- a. Prednisona a la dosis de 30 a 60 mg / día.
- b. Clofazimina 300 mg / día.
- c. Cloroquina a la dosis de 500 a 750 mg / día
- d. Colchicina a la dosis de 1.5 a 2 mg / día
- e. Levamisol 1.5 gr/día en dos días consecutivos cada semana.

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el fenómeno de Lucio?

- a. Es una variante de la reacción leprosa
- b. Es mediada por inmunocomplejos que aparece en pacientes con lepra lepromatosa difusa generalizada
- c. Clínicamente se caracteriza por ulceraciones necróticas
- d. Histológicamente es una vasculitis necrotizante del plexo subpapilar
- e. Todas las anteriores son afirmaciones ciertas.

19. El tratamiento indicado en el fenómeno de Lucio es:

- a. Levamisol
- b. Cloroquina
- c. Talidomida
- d. Colchicina
- e. Todas las anteriores.

20. Las manifestaciones cutáneas en la enfermedad de Crohn se presentan en qué porcentaje de pacientes:

- a. En el 2% a 5 %
- b. En el 10% a 15%
- c. En el 15% a 20%
- d. En el 25% a 30%
- e. En el 50% .

21. La edad de ataque más común en la enfermedad de Crohn es:

- a. Entre los 15 a 40 años
- b. Entre los 5 y 15 años
- c. Entre los 60 a 70 años
- d. Entre los 50 y 70 años
- e. En menores de 15 años.

22. La paniculitis en la enfermedad de Crohn se caracteriza histopatológicamente por:

- a. Paniculitis septal con granuloma caseificante
- b. Paniculitis principalmente lobular con granuloma no caseificante
- c. Vasculitis leucocitoclástica de los vasos pequeños de la dermis reticular profunda
- d. Paniculitis septal no granulomatosa sin vasculitis
- e. Paniculitis principalmente lobular con granuloma caseificante.



23. Las lesiones de la calcifilaxis usualmente se presentan como:

- a. Dolorosas, simétricas, bien demarcadas, como úlceras que no curan.
- b. Dolorosas, asimétricas, mal definidas, como úlceras granulomatosas
- c. Livedo reticularis
- d. Úlceras en los pies con callosidades en los puntos de presión
- e. Son ciertas: a y c

24. La calcifilaxis en más probable que se presente en pacientes con:

- a. Enfermedad vascular obstructiva aguda
- b. Neuropatía periférica
- c. Coagulopatías
- d. Enfermedad vascular degenerativa crónica y calcificación microvascular
- e. En pacientes sin insuficiencia renal

25. La calcificación del tejido blando puede ser mejor estudiado por:

- a. Biopsia cutánea
- b. Citología por aspiración con aguja fina
- c. Xeroradiografía y análisis de difracción de rayos x
- d. Roentgenografía
- e. Todas las anteriores

26. El pobre pronóstico en la calcifilaxis está asociado con:

- a. Uremia
- b. Hiperparatiroidismo
- c. Sepsis
- d. Lesiones proximales
- e. Son c y d

27. El fenómeno de calcifilaxis puede estar relacionado a:

- a. Disminución de la tensión transcutánea de oxígeno en el sitio de la lesión
- b. Reacción de hipersensibilidad mediada por IgE
- c. Respuesta mediada por complejos inmunes
- d. Reacción de hipersensibilidad retardada
- e. Ninguna de las anteriores

28. La paniculitis lúpica se presenta más frecuentemente asociada a:

- a. Lupus eritematoso discoide
- b. Lupus eritematoso subagudo
- c. Lupus eritematoso sistémico
- d. Lupus eritematoso neonatal
- e. Ninguna de las anteriores

29. La paniculitis lúpica se presenta más frecuentemente en

- a. Varones en relación 4:1
- b. Mujeres en relación 4:1
- c. Niños
- d. Lactantes
- e. La tercera edad

30. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a la paniculitis lúpica?

- a. Tiene la misma distribución por edad, sexo que otras formas de la enfermedad
- b. Suele aparecer en personas entre los 30 y 60 años de edad
- c. La etiopatogenia es similar al lupus eritematoso cutáneo crónico o sistémico
- d. Puede ser la única manifestación clínica en más del 50% de los casos
- e. Es una variedad frecuente del lupus eritematoso sistémico.

31. La paniculitis lúpica puede estar asociada a:

- a. Artritis reumatoidea
- b. Síndrome de Sjögren
- c. Tiroiditis de Hashimoto
- d. Púrpura trombocitopénica
- e. Todas las anteriores

32. Las lesiones cutáneas en la paniculitis asociada a dermatomiositis se presentan típicamente como:

- a. Nódulos o placas induradas grandes, usualmente dolorosas
- b. Placas pequeñas, induradas, no dolorosas
- c. Pápulas y placas que se ulceran frecuentemente
- d. Úlceras bien circunscritas localizadas en las piernas
- e. Máculas eritematosas que suelen ulcerarse.

33. El patrón histopatológico de la paniculitis asociada a artritis reumatoidea es de:

- a. Paniculitis septal neutrofílica
- b. Paniculitis septal asociada con vasculitis linfocítica
- c. Paniculitis lobulillar neutrofílica
- d. Paniculitis lobulillar con vasculitis linfocítica
- e. Paniculitis mixta septal y lobulillar.

34. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en la paniculitis pancreática?

- a. Es la asociación de necrosis grasa subcutánea como fenómeno a distancia de una enfermedad inflamatoria o neoplásica
- b. La mayoría de los casos no esta asociada con elevación de las enzimas pancreáticas
- c. Los hombres son más afectados que las mujeres
- d. Un 80 % a 100% de los casos está relacionada con una pancreatitis o un carcinoma del páncreas
- e. La lipasa y amilasa que hidroliza la grasa a glicerol y ácidos grasos pueden ser los responsables de la necrosis grasa subcutánea.

35. La lesión más característica de la paniculitis pancreática es:

- a. Nódulo eritematoso subcutáneo sin tendencia a la ulceración
- b. Placa hiperqueratósica, liquenificada con tendencia a la ulceración
- c. Mácula eritematosa, dolorosa, sin tendencia a la ulceración
- d. Nódulo eritematoso subcutáneo con tendencia a la ulceración
- e. Úlcera granulomatosa, bien delimitada, bordes elevados, cortados en sacabocado



36. La paniculitis pancreática esta relacionado con:

- a. Reacción de hipersensibilidad retardada
- b. Respuesta mediada por complejos inmunes
- c. Respuesta mediada por IgE
- d. Enfermedad que manifiesta hipersensibilidad de tipo II
- e. Liberación de enzimas pancreáticas proteolíticas y lipofílicas a la circulación portal y linfática.

37. El blanco primario de la acción de la alfa I-antitripsina es la:

- a. Lipasa y amilasa
- b. Células endoteliales de los vasos sanguíneos
- c. Elastasa neutrofílica
- d. Ácidos grasos libres
- e. Glicerol

38. La paniculitis asociada a déficit de alfa I-antitripsina es una enfermedad:

- a. Asociada a déficit de alfa 1-antitripsina
- b. Por inmunocomplejos
- c. Manifestación de una hipersensibilidad citotóxica
- d. Asociada a diversos factores etiológicos
- e. Asociada con hipersensibilidad retardada

39. Ante una paniculitis severa grave con ulceración siempre debe solicitarse:

- a. Determinación de amilasa
- b. Determinación de lipasa
- c. Determinación de alfa 1-antitripsina
- d. Determinación de enzimas hepáticas
- e. Determinación de calcio y fósforo

40. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a la paniculitis por frío?

- a. Es una forma de paniculitis localizada que resulta de exposición al frío
- b. Se caracteriza por la aparición de nódulos o placas eritematosas en zonas descubiertas
- c. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es mucho más frecuentes en adultos
- d. Las lesiones suelen aparecer uno a tres días después de la exposición al frío
- e. La histopatología revela una paniculitis lobular con necrosis y un infiltrado celular mixto compuesto de neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

41. El tratamiento de la necrosis grasa traumática es:

- a. Corticoides tópicos
- b. Corticoides sistémicos
- c. Antiinflamatorios no esteroideos
- d. Antibióticos por vía sistémica
- e. No requiere tratamiento

42. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación a la paniculitis facticia?

- a. Es una paniculitis autoprovocada por la inyección de diversas sustancias que pueden producir una respuesta inflamatoria

- b. Las manifestaciones clínicas son variadas, dependiendo de la sustancia química aplicada
- c. Se presentan en pacientes con trastornos graves de la personalidad
- d. Suelen presentarse en sitios accesibles para la inyección del propio paciente
- e. Todas las anteriores son correctas

43. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en el esclerema neonatal?

- a. Aparece durante las 6 primeras semanas de vida en recién nacidos sanos
- b. Comienza después de las 24 horas de edad en lactantes gravemente enfermos
- c. Se presenta como endurecimiento y engrosamiento difuso de la piel y tejido celular subcutáneo
- d. Los lactantes están débiles, alertargados y se alimentan con dificultad
- e. El pronóstico es malo, la mortalidad ocurre en el 50% a 75%

44. El esclerema neonatal es debido a:

- a. Injuria hipóxica de la grasa por trauma local
- b. Lipólisis de la grasa debida a una sepsis
- c. Lesión de los adipositos por menaismo inmune mediado por linfocitos
- d. Disfunción del sistema enzimático comprometido en la conversión de ácido palmitato y esteárico saturado a ácido oleico no saturado
- e. Deficiencia de alfa 1-antitripsina

45. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en la necrosis grasa subcutánea del recién nacido?

- a. Es una afección benigna autolimitada que aparece en infantes aparentemente sanos
- b. Las lesiones empiezan dentro de las primeras dos semanas de vida
- c. Clínicamente se presentan como nódulos eritematosos violáceos pequeños, firmes, bien delimitados, de distribución simétrica
- d. Las áreas de preferencia son las nalgas, muslos, hombros, espalda, región malar, brazos y zonas con prominencias óseas.
- e. En los lactantes la mortalidad es alta

46. Los lactantes con necrosis grasa subcutánea del recién nacido raramente pueden presentar: excepto.

- a. Disturbios electrolíticos
- b. Hipoglicemia
- c. Hipercalcemia
- d. Trombocitopenia
- e. Anormalidad de los lípidos



47. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en la paniculitis post esteroidea.

- a. Se caracteriza por nódulos subcutáneos asintomáticos de 1 a 4 cm de diámetro
- b. Aparecen 1 a 13 días después de discontinuarse dosis altas de corticoide
- c. Se presentan con más frecuencia en adultos
- d. Las lesiones cutáneas se resuelven con rapidez si se restablece el tratamiento con corticoides
- e. Los cambios histológicos están limitados a la grasa subcutánea

48. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en la enfermedad de Weber-Christian?

- a. Comprende un grupo de enfermedades de origen desconocido que se caracterizan por nódulos o placas inflamatorias subcutáneas que aparecen en distintas partes del cuerpo
- b. Es debida a una deficiencia enzimática
- c. Resulta de una reacción mediada inmunológicamente frente a diversos estímulos antigénicos
- d. Las lesiones cutáneas están generalmente acompañadas por manifestaciones en función del órgano afectado
- e. En casos severos la inflamación puede afectar pulmones, corazón, hígado, bazo, hueso, riñones y glándulas suprarrenales.

49. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en la lipogranulomatosis subcutánea?

- a. Es una rara variante de la enfermedad de Weber-Christian
- b. Ocurre primariamente en niños
- c. Se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos eritematosos, pequeños, bien circunscritos sobre las mejillas, extremidades y tronco.
- d. No existe compromiso visceral ni manifestaciones sistémicas
- e. Todas son ciertas

50. La lipodermatoesclerosis es:

- a. Proceso inflamatorio que ocurre en niños, caracterizado por nódulos subcutáneos eritematosos no dolorosos sobre las mejillas o extremidades
- b. Brotes recurrentes de nódulos subcutáneos eritematosos, edematosos, en ocasiones dolorosos, simétricos, con mayor frecuencia sobre los muslos y piernas.
- c. Inflamación reactiva del tejido celular subcutáneo caracterizado por un infiltrado celular fundamentalmente eosinofílico
- d. Proceso inflamatorio crónico caracterizado por una induración de la dermis, hipodermis y en ocasiones fascia superficial en la parte inferior de las piernas de individuos con enfermedad venosa crónica
- e. Proceso caracterizado por nódulos o placas induradas, firmes, violáceas y dolorosas producidas por embolismo por colesterol.

RESPUESTAS DE AUTOEVALUACIÓN

RESPUESTAS DE LA AUTOEVALUACIÓN INFECCIONES CUTÁNEAS BACTERIANAS DERMATOL PERU 2006;16(1):93-96

01. c	11. e	21. c	31. a	41. b
02. d	12. a	22. c	32. b	42. a
03. b	13. e	23. d	33. c	43. e
04. a	14. e	24. e	34. a	44. d
05. d	15. c	25. e	35. d	45. b
06. b	16. b	26. c	36. b	46. e
07. d	17. d	27. b	37. c	47. c
08. e	18. b	28. a	38. d	48. b
09. a	19. e	29. e	39. e	49. d
10. e	20. a	30. d	40. c	50. a

RESPUESTAS CORRECTAS DE LA AUTOEVALUACIÓN 04 DERMATOL PERU 2006;16(1):32-35

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

HOJA DE RESPUESTAS

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA ENFERMEDADES DEL COLAGENO DERMATOL PERU 2006;16 (2): 131-135

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

AUTOEVALUACION PANICULITIS PARTE I DERMATOL PERU 2006;16 (2): 184 - 188

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

ENFERMEDAD DE STILL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

Still's Disease and Adult Still's Disease at Dos de Mayo National Hospital

Carlos Galarza^{1,4}, Ericson Gutiérrez^{1,4}, Willy Ramos^{1,4}, Lucia Bobbio^{2,4}, Patricia Chávez de Paz^{2,4}, Martha Uribe^{1,4}, Rosario Macetas⁴, Maybebe Mendoza⁴, Alfonso Gómez⁴, Denisse Gonzales³, Deny Gámez⁵, Oscar Ruiz^{3,4,6} y Alex G. Ortega-Loayza^{1,4}.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de la enfermedad de Still en el Hospital Nacional Dos de Mayo. **Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que incluyó pacientes con enfermedad de Still atendidos en el Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM (Sede Hospital Nacional Dos de Mayo) desde Marzo 1998 hasta Julio del 2006 diagnosticados de acuerdo a los criterios de Yamaguchi. **Resultados:** Se presentaron 7 casos de enfermedad de Still, tres de los cuales correspondieron a enfermedad de Still del adulto. Seis pacientes fueron mujeres y uno varón, la edad promedio fue de $24,7 \pm 15,2$ años (12 a 53 años) y el tiempo de enfermedad promedio de 3,8 meses. Se encontraron lesiones maculopapulares eritematosas, cuya ubicación fue: abdomen, espalda y miembros inferiores (5 pacientes), miembros superiores (4 pacientes), tórax (3 pacientes) y el rostro (2 pacientes). Las lesiones fueron pruriginosas en 3 pacientes. El estudio histopatológico de piel demostró dermatitis perivascular superficial. **Conclusiones:** La enfermedad de Still es una entidad clínica de presentación rara y con notorio compromiso sistémico y cutáneo.

Palabras clave: Enfermedad de Still, rash maculopapular, artralgias

Dermatol Peru. 2006;16(2):134-8

ABSTRACT

Objective: To determine the histopathology, epidemiological and clinical characteristics of the Still's disease at Dos de Mayo National Hospital (HNDM). **Patients and methods:** Descriptive, retrospective and transversal study. Patients with Still's disease were seen in the Dermatology teaching division of the San Marcos University (HNDM) from March 1998 to July 2006. **Results:** Seven patients with Still's disease were diagnosed according to Yamaguchi criteria, 3 of them were adult-onset Still's disease. Six patients were female and one male. The average age was $24,7 \pm 15,2$ years (12 to 53 years) and the average of disease duration average was 3,8

months. We found maculopapular and erythematous lesions on the inferior abdomen, back and lower extremities (5 patients), upper extremities (4 patients), thorax (3 patients) and on the face (2 patients). The lesions were itchy in 3 patients. The histopathologic study of skin showed superficial perivascular dermatitis. **Conclusions:** Still's disease is a clinical entity of rare presentation and with well-known systemic and cutaneous involvement.

Key words: Still's Disease, maculopapular rash, arthralgias

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still (ES) es una entidad poco frecuente y de etiología desconocida, que se caracteriza por picos febriles, en horario vespertino o nocturno, mayores o iguales a 39°C ^(1-6,7). Se presenta también un rash evanescente de color rosado-salmón, consistente en máculas eritematosas, generalmente observados en tronco y extremidades proximales, y manifestaciones sistémicas como poliartalgias u oligoartalgias, adenomegalia, hepatoesplenomegalia y serositis^(1-6,8).

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2. Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM. Lima, Perú.

3. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

4. Facultad de Medicina UNMSM. Lima Perú

5. Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

6. Servicio de Hematología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Fecha de recepción: 10 de agosto de 2006. Fecha de aceptación: 21 de agosto de 2006.

La ES fue descrita originalmente por el Dr. G. Still, en 1897. Actualmente se le considera como la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil^(2,9). Se presenta antes de los 16 años, afecta principalmente niños de 2 a 5 años, no encontrándose predominio por algún sexo^(2,10). La ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywaters, en 1971, y más frecuente entre los 20 y 35 años de edad. Hoy en día ambas entidades se consideran una misma enfermedad^(10,11).

La fisiopatología es desconocida, las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad tipo HLA B17, B18, B35 y DR2, los cuáles fueron asociados con un riesgo relativo de 2,1 a 2,9^(1,12-14).

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, se acompaña de una intensa reacción inflamatoria por lo que se le atribuye a una infección como el agente desencadenante. Algunos estudios sugieren infecciones virales como rubéola, citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes 6, hepatitis B, adenovirus y parvovirus B19 como desencadenantes de la ES en pacientes genéticamente predispuestos. Otros estudios proponen a infecciones bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus*, y *Borrelia burgdorferi* en la patogenia de la enfermedad⁽¹⁾.

Los objetivos de este estudio son determinar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de la enfermedad de Still en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyeron a los pacientes diagnosticados con enfermedad de Still que se presentaron en el Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM sede Hospital Nacional Dos de Mayo, entre los años 1998 y 2006.

El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios de Yamaguchi, para lo cual se requirió que los pacientes cumplan 5 o más criterios de los cuales al menos dos sean criterios mayores, (fiebre > 39° por más de una semana, artralgias más de dos semanas, rash típico y leucocitosis >10 000 x mm³ con más del 80% de granulocitos) acompañados de los criterios menores (odinofagia, linfadenopatía y/o esplenomegalia, elevación de enzimas hepáticas, factor reumatoideo (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA) negativos).

Además, se realizaron las pruebas necesarias para excluir otras patologías (infecciones, neoplasias malignas y enfermedades reumatológicas): hemograma completo, velocidad de sedimentación (VSG), hemocultivo, examen completo de orina, urocultivo, cultivo de secreción faríngea, pruebas de función hepática y renal, aglutinaciones, antiestreptolisina, VDRL, mar-

cadore para hepatitis B, hepatitis C, parvovirus B-19, VIH, ANA y FR, ultrasonografía de abdomen, radiografías de articulaciones comprometidas y estudio histopatológico de piel.

Las características clínicas, epidemiológicas y pruebas de laboratorio fueron revisadas e incluidas en el análisis, se elaboró una base de datos utilizando el programa SPSS V13.0 para Windows. Se realizó estadística descriptiva considerando frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rango. Los cálculos se realizaron con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se presentaron 7 casos de enfermedad de ES, dos menores de 16 años y 5 mayores o iguales a 16 años, el promedio de edad fue de 24,7 ± 15,2 años (rango 12 a 53 años), 6 pacientes fueron mujeres y uno varón, todos nuestros pacientes fueron mestizos, el tiempo de enfermedad tuvo un promedio de 15,3 ± 17,1 semanas (rango 1 a 48 semanas).

Manifestaciones clínicas

La forma de inicio de la enfermedad fue fiebre en tres pacientes, poliartritis en dos, cefalea en uno y rash en otro paciente.

La fiebre estuvo presente en todos los pacientes y fue superior a 39 °C a predominio vespertino, el promedio del tiempo de duración de la fiebre fue de 5,8 ± 5,3 semanas (rango 1 a 16 semanas). Artralgias y mialgias fueron vistas en todos los pacientes, estos síntomas fueron más marcados en los picos febriles, cuatro pacientes tuvieron artritis (57%) de estos, tres presentaron poliartritis y uno monoartritis.

El 100% de los pacientes presentó lesiones maculopapulares eritematosas y el 14,3%, lesiones eritematovioláceas. La ubicación más frecuente de las lesiones fue en abdomen, espalda y miembros inferiores (5 pacientes). Tabla 1.

La odinofagia estuvo presente en 5 pacientes (71%). El cultivo de secreción faríngea y el dosaje de antiestreptolisina O, fueron negativos en todos los casos. Linfadenopatías presentes en el examen físico en cuatro pacientes (57%); la región

Tabla 1. Ubicación del rash maculopapular en los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM.

Ubicación	Frecuencia	Porcentaje
• Abdomen	5	71,4
• Espalda	5	71,4
• Miembros inferiores	5	71,4
• Miembros superiores	4	57,1
• Tórax	3	42,9
• Rostro	2	28,6

Tabla 2 Manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje
• Fiebre	7	100,0
• Rash típico	7	100,0
• Artralgias	7	100,0
• Odinofagia	5	71,4
• Artritis	4	57,1
• Linfadenopatías	4	57,1
• Hepatomegalia	4	57,1
• Esplenomegalia	1	14,3
• Derrame pleural	1	14,3
• Glomerulonefritis	1	14,3

cervical se vio afectada en el 100% de casos, seguidas por la región axilar e inguinal (3 pacientes). Todas estas fueron móviles no adheridas a planos profundos y dolorosas sólo en un caso. Hepatomegalia fue observada en 4 pacientes (57%), en un paciente se presentó derrame pleural exudativo unilateral derecho, en el cual no se encontraron gérmenes, en este mismo paciente se diagnosticó glomerulonefritis mesangial tipo IgA. Tabla 2.

Histopatología

El estudio histopatológico de piel demostró dermatitis perivascular superficial en el 100% de casos.

Hallazgos de laboratorio

Anemia (Hb < 10 g/dL) fue observada en 4 pacientes (57%), leucocitosis (> 10 000 por mm³) en 5 casos (71%) siendo mayor de 15 000 por mm³ en dos de ellos, la VSG estuvo elevada en todos los pacientes; estas manifestaciones remitieron después que la enfermedad fue controlada. Los niveles de ferritina sérica fueron elevados (> 200 mg/dL) en 5 pacientes (71%), dos presentaron IgM para parvovirus B-19 en el límite normal superior, sin embargo, la IgG tomada posteriormente fue negativa.

DISCUSION

La sintomatología de la ES es muy variada por ser sistémica, lo que no permite determinar el diagnóstico desde el inicio. Las manifestaciones más comunes son fiebre, que se presentó en el 100% de los pacientes, de inicio agudo, entre 39 y 40 °C, intermitente, principalmente de tipo vespertino, aunque un 20% puede presentar dos episodios febriles al día, con rápido retorno de la temperatura generalmente a niveles basales^(1,4).

En todos los pacientes observamos un rash maculopapular eritematoso, que se presentó principalmente en el abdomen, espalda y miembros inferiores (71%). Este suele observarse

en los picos febriles y generalmente es de tipo macular o maculopapular, de color rosado salmón, morbiliforme, frecuentemente observado en el tronco y extremidades, pudiendo ocurrir en cara, palmas o plantas. El rash es descrito generalmente como no pruriginoso, sin embargo, en nuestra serie hubo prurito en 4 pacientes (43%). Es más característica su migración natural, una sola lesión raramente persiste por más de una hora, este rash puede ser provocado por el rascado o frotado de la piel (fenómeno de Koebner) o puede ser provocado durante el baño caliente o por estrés psicológico^(1,5,6,14,15).

La histopatología de las lesiones evidenció infiltrados perivasculariales de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares sin haber demostrado la presencia de inmunoglobulinas y/o complemento^(1,13).

Las artralgias y mialgias fueron apreciadas en todos nuestros pacientes y se detectó artritis en cuatro de ellos. Las artralgias/artritis afecta de 94 a 100% de los pacientes, sigue generalmente un patrón poliarticular simétrico y migratorio, al inicio, con posterioridad se fija. Predomina en las rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, principalmente las interfalángicas distales. Los pacientes suelen referir rigidez matutina. El líquido articular es de tipo inflamatorio, mostrando predominio de polimorfonucleares y la biopsia sinovial evidencia una sinovitis crónica con infiltrado de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas^(6,16,17).

Las mialgias pueden ser generalizadas y severas, y su intensidad aumenta durante los episodios febriles^(17,14).

Apreciamos odinofagia en 5 pacientes (71,4%), esta fue descrita por primera vez por Bujack y cols⁽¹⁴⁾ y se presenta en un 70 a 90% de los pacientes; al examen destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

Se presentó linfadenopatías en 4 pacientes (57,1%); éstas se han descrito en otros reportes entre el 50 y 70% de los pacientes, suelen ser de consistencia blanda y móviles. La región cervical es la más afectada, seguida de la región inguinal y axilar como lo apreciamos en nuestra serie. La biopsia, en la mayoría de los casos, es inespecífica mostrando células plasmáticas, infiltrados de linfocitos y polimorfonucleares con signos de hiperplasia reactiva⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La esplenomegalia se presenta en un 40 a 65% de los pacientes y junto a las adenopatías pueden simular la presentación clínica del linfoma, sobre todo en aquellos pacientes con adenopatías intraabdominales y retroperitoneales.

Nosotros encontramos hepatomegalia en 4 pacientes (57,1%), reportada entre 30 y 45% por otros autores, y las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los casos y su significado es incierto⁽¹⁴⁾. Las biopsias hepáticas realizadas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplasmática⁽¹⁴⁾.

Tabla 3. Cuadro de resumen de manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Still en el HNDM, de acuerdo a los criterios de Yamaguchi.

Pacientes	Criterios de Yamaguchi									
	Sexo	Edad	Criterios mayores			Criterios menores				
			Fiebre > 39° ≥ 1 sem.	Artralgias ≥ 2 sem.	Leucocitosis > 10 ⁴ , ≥ 80% granulocitos	Rash	Odinofagia	Linfadenopatía o esplenomegalia	Disfunción hepática	FR y ANA
• 1	F	12	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	–
• 2	F	12	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	–
• 3	F	16	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	–
• 4	F	16	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	–
• 5	F	30	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	–
• 6	F	34	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	–
• 7	M	53	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	–

La serositis (pleuritis o pericarditis) se presenta en 9 a 24% de los pacientes, a veces acompañada de derrame pleural o pericárdico en poco volumen, aunque existen casos publicados de taponamiento cardiaco tanto en la forma infantil como en la adulta. En nuestra serie solo un paciente presentó derrame pleural (14%)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Cinco de los pacientes (71,4%) presentaron una elevación marcada de leucocitos (> 10 000). En la literatura se reporta que este fenómeno se presenta entre el 80 y 90%. Hubo ane-

mia normocítica normocrómica en 4 pacientes (57,1%), y la velocidad de sedimentación fue elevada en todos los casos. El factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares fueron negativos en todos los casos, sin embargo en algunos casos se pueden presentar títulos bajos y transitorios. La trombocitosis con cifras de plaquetas superiores a 40 000/ μ L es frecuente, sin embargo no lo observamos en nuestros pacientes.

Los niveles de ferritina estaban elevados (> 200 μ g/dL) en 5 pacientes (71,4%). Se han reportado niveles de ferritina extraordinariamente elevados (> 10 000 μ g/dL)⁽⁸⁾. A su vez, se ha observado que en la mayoría de los pacientes, la ferritina sérica mantiene correlación con la actividad de la enfermedad, aunque sus detractores refieren que es inespecífica y que se encuentra también elevada en otras enfermedades infla-



Figura 1. Paciente mujer de 34 años con lesiones maculoeritematosas circinadas geográficas diseminadas en miembros inferiores y abdomen.



Figura 2. Paciente varón de 53 años con lesión maculopapular eritematoviolácea, localizada en codo



Figura 3.
Rash cutáneo maculopapular. Arriba, paciente mujer de 30 años. Abajo, paciente varón de 53 años;

matorias. También puede usarse el porcentaje de ferritina glicosilada, el cual se encuentra en niveles bajos durante la fase activa de la enfermedad, sin embargo los mecanismos por los cuales aumenta la ferritina sérica y disminuye el porcentaje de ferritina glicosilada no son del todo claros, se presume que pueden estar relacionados con una respuesta hepática o a un exceso de hemofagocitosis por macrófagos activados. Recientes observaciones sugieren que la interleuquina 6 podría inducir la síntesis de ferritina⁽¹⁹⁻²²⁾.

Otros hallazgos menos frecuentes, < 50%, son: albúmina sérica menor de 3,5 mg/dL, anemia con tests de hemólisis negativos, transaminasas elevadas transitoriamente⁽⁵⁾.

Debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y a la ausencia de un test de diagnóstico específico, el diagnóstico se hace por exclusión, siendo consideradas las siguientes condiciones previamente: infecciones víricas como hepatitis, rubéola, parvovirus, coxsackie, citomegalovirus; endocarditis, tuberculosis y enfermedad de Lyme, desórdenes granulomatosos como la hepatitis granulomatosa, sarcoidosis idiopática, y la enfermedad de Crohn. También se debe descartar vasculitis, poliarteritis nodosa, arteritis granulomatosa de Wegener o de Takayasu, leucemia, entre otras. No existe un consenso interna-

cional para el diagnóstico de la enfermedad de Still, el más aceptado es el de Yamaguchi⁽¹⁶⁾, que tiene una sensibilidad 93,5%.

La evolución habitual de esta enfermedad es en forma de brotes que pueden estar separados incluso por años, las recidivas varían en frecuencia y gravedad. Se considera incurable, sin embargo en 75% a 80% de los casos remite por completo al llegar la pubertad, los ataques suelen durar unas semanas y son intermitentes durante toda la infancia. En general, los síntomas se pueden controlar mediante tratamiento. El peor pronóstico se da para los pacientes con inicio poliarticular y artritis de las articulaciones proximales (hombro y cadera) y cuando han habido episodios en la infancia que han requerido tratamiento con corticoides^(2-6, 11,20,23).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-72.
2. Arguedas O. Artritis idiopática juvenil: Una actualización. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 2004;39:24-33.
3. Repiso M, Elizondo MJ. Enfermedad de Still del adulto en Atención Primaria. *Semerger.* 2002;28:242-44.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89-93.
5. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:76-80.
6. Louthrenoo W, et al. Adult onset Still's disease: Clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheum.* 2001;7:301-7.
7. Pouchot J, Vinceneux P. Clinical and biological manifestations of adult-onset Still's disease. *Presse Med.* 2004;33(15):1012-8.
8. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.
9. Len C, Feraz M, y col. Escala EPM-ROM pediátrica: urna escala reducida para avaliação da amplitude de movimento articular de pacientes coro artrite reumatoide juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 1999;139:151-5.
10. Singh YN, Adya CM, Kumar A, y col. Adult-onset Still's disease in India. *Br J Rheumatol.* 1992;31:417-9.
11. Uppal SS, Pande I, Kumar A. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1995;34:429-34.
12. Murray KJ, Moroldo M, Donnelly P. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1843-53.
13. Prahald S, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2335-8.
14. Holgado S, Valls M, Olive A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:32-7.
15. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592-7.
16. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424-30.
17. Schanberg LE, Sandstrom MJ. Causes of pain in children with arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:31-53.
18. Jeon YK, Paik JH, Park SS. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol.* 2004;57:1052-6.
19. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.
20. Vignes S, et al. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:347-50.
21. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001;28:322-9.
22. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol.* 1997;24:1645-8.
23. Woo P, Southwood TR, Prieur AM. Randomized, placebo-controlled, cross-over trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57.

QUERATOSIS ACTÍNICA Y PRESENCIA DE P53: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Actinic keratosis and P 53. Histopathologic findings

Fernando Arévalo-Suárez¹, Alejandro Alfaro-Lozano²

RESUMEN

La queratosis actínica es una lesión premaligna cuyo riesgo de degeneración neoplásica se calcula en 10 a 20%, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer y por lo tanto la alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53 y bcl-2. Realizamos un trabajo transversal descriptivo en todos los casos diagnosticados como queratosis actínica durante los años 2000 a 2005 y medimos la positividad para p53, mediante técnicas de inmunohistoquímica, en 5 casos con infiltrado inflamatorio severo y en 5 casos con infiltrado inflamatorio leve. El tipo histológico de queratosis actínica más frecuente fue el atrófico (50%), se observó elastosis en 46,15% de la queratosis actínica tipo atrófico y en 25% de la queratosis tipo hipertrófico, la inmunorreactividad para p53 se encontró en 80% de los casos con infiltrado inflamatorio severo y en ninguno de los casos con infiltrado inflamatorio leve. Nuestros hallazgos se corresponden con la teoría que sostiene que la respuesta inflamatoria facilitaría alteraciones en el control del ciclo celular que son la base molecular para el posterior desarrollo de una neoplasia.

Palabras clave: Queratosis actínica, p53, inflamación, elastosis.

Dermatol Peru 2006;16(2):139-42

ABSTRACT

Actinic keratosis is a premalignant lesion whose risk of malignant degeneration is calculated in 10 to 20%, some authors have pointed out that presence of inflammation is associated with progression of actinic keratosis to carcinoma, and therefore with mutations of genes involved in cellular cycle as p53 and bcl-2. We carried out a descriptive transversal study in all cases of actinic keratosis whose diagnosis was made in Hospital Dos de Mayo during the period 2000-2005, the presence of p53 was measured with immunohistochemistry in 5 cases with severe inflammatory response and in 5 cases with mild inflammatory response. Atrophic actinic keratosis was the most frequent type (50%), elastosis was found in 46,5% of atrophic actinic keratosis and in 25% of hypertrophic; 80% of cases with severe inflammatory response showed immunoreactive p53 and none of cases with mild inflammatory were immunoreactive. These findings agree with the theory which maintains that inflammatory response would promote alterations in cell cycle, which is the first step in the development of neoplasia.

Key words: Actinic keratosis, p53, inflammation, elastosis.

1. Médico Residente 3º año. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos de Mayo.

2. Médico asistente patólogo. Servicio Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos Mayo

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2006. Fecha de aceptación: 25 de agosto de 2006.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias epidérmicas ocupan el cuarto lugar en frecuencia de los tumores en nuestro país⁽¹⁾, siendo el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide los tipos más comunes dentro de este grupo de neoplasias^(1,2). La queratosis actínica es reconocida como una lesión preneoplásica epidérmica, cuyo riesgo de degeneración maligna se estima en 10 a 20%, en aquellos pacientes que no reciben tratamiento⁽³⁾, estando habitualmente asociada al desarrollo de carcinoma epidermoide, pero recientemente algunos autores han planteado su posible participación en la aparición del carcinoma basocelular^(2,4).

La queratosis actínica es clasificada histológicamente en cinco grupos: hipertrófica, atrófica, pigmentada, bowenoides y acantolítica⁽⁵⁾. La forma hipertrófica se caracteriza por presentar una marcada ortoqueratosis alternando con paraqueratosis, mostrando generalmente una epidermis con hiperplasia tipo psoriasiforme y leve papiloma-



tos. La queratosis solar tipo atrófica presenta una epidermis adelgazada y carece de red de crestas, las atipias predominan en la capa basal, siendo la hiperqueratosis usualmente leve. La queratosis tipo bowenoide es casi indistinguible de la enfermedad de Bowen, la de tipo acantolítico presenta lagunas por encima de las células atípicas de la capa basal similar a lo encontrado en la enfermedad de Darier, pudiendo contener algunas células acantolíticas; en la queratosis tipo pigmentada la melamina es excesiva en la capa basal, y ocasionalmente los queratinocitos atípicos también están melanizados.

Aproximadamente el 50% de las queratosis actínicas muestran sobreexpresión de la ciclina D y positividad para p53⁽⁶⁾. El gen p53 es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Algo más del 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen⁽⁷⁾; es un supresor tumoral que participa en la apoptosis, control de la proliferación celular y en la respuesta de la piel al daño solar, si el ADN en una célula epidérmica tiene un daño irreparable, la proteína p53 puede inducir la muerte celular. Sin embargo, si la luz UV causa una mutación en el gen p53 volviéndolo no funcional, la célula dañada puede seguir reproduciéndose y degenerar en una neoplasia. Las técnicas de inmunohistoquímica detectan acumulaciones de p53 que indican indirectamente presencia de mutaciones del p53^(7,8), aunque la correlación entre acumulación de p53 y mutaciones en el gen medidos con otras técnicas puede variar. Según Carpenter y col. la positividad inmunohistoquímica para p53 se incrementa a medida que las lesiones neoplásicas epidérmicas van progresando e incluso puede detectarse antes que la atipia nuclear sea evidente⁽⁹⁾, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer y por lo tanto las alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53 y bcl-2.

Teniendo en cuenta que el fototipo de piel de nuestra población es diferente a la occidental, se entiende que el comportamiento biológico de los tumores epidérmicos, como la queratosis actínica, en nuestra población puede presentar características biológicas propias y quizás diferentes a lo reportado en otros países, por lo que es necesario que sean estudiadas.

El objetivo del presente trabajo es describir las características histológicas de las queratosis actínicas diagnosticadas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el periodo 2001-2005 y comparar la presencia del p53 en un grupo de pacientes con queratosis actínica con leve o con severo infiltrado inflamatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un trabajo transversal descriptivo realizado en 26 casos diagnosticados como queratosis actínica, durante los años 2001 al 2005, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo. Se definió como queratosis actínica a aquella biopsia de piel que presentara cambios displásicos en la capa basal de la epidermis sin antecedente conocido de exposición a psoralenos, radiación UV o arsénico, los casos de queilitis actínica no fueron incluidos, las siguientes variables fueron tomadas en consideración: edad, sexo, localización, tipo de lesión clínica, tipo histológico de queratosis actínica, elastosis, grado de reacción inflamatoria e inmunorreactividad para p53.

El tipo de lesión clínica se catalogó en pápula, mácula, placa, erosión, según la descripción encontrada en la solicitud enviada al servicio; el tipo histológico se clasificó en hipertrófico, atrófico, pigmentado, bowenoide y acantolítico; la intensidad de la actividad de inflamatoria se catalogó como leve, moderada y severa según la densidad del infiltrado inflamatorio encontrado en la dermis; la presencia de elastosis fue clasificada como ausente, focal o extensa, según se encontrase fibras elásticas degeneradas en toda la extensión de la lámina (elastosis extensa) o solo en algunos campos (focal), la presencia de p53 alterado fue medida mediante técnicas de inmunohistoquímica en 5 casos con inflamación leve y en 5 casos con severo infiltrado infamatorio. La medición se realizó con anticuerpos monoclonales, considerándose como positivo aquellas células con tinción nuclear dorada.

La información clínica fue extraída del banco de datos del sistema del servicio de Anatomía Patológica y archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Dos de Mayo (HN2M); los cortes histológicos fueron revisados, a fin de precisar las variables histológicas descritas. Los resultados se evaluaron con estadística descriptiva, y para medir la significancia estadística de la diferencia en la presencia de p53, se usó la prueba de Fisher, con ayuda del programa SPSS 13.0.

Tabla 1. Tipos histológicos de queratosis actínica. HN2M 2001-2005

	N	%
• Bowenoide	2	7,6
• Atrófica	13	50,0
• Hipertrófica	8	30,7
• Pigmentada	3	11,5
• Acantolítica	0	0,0
Total	26	100,0

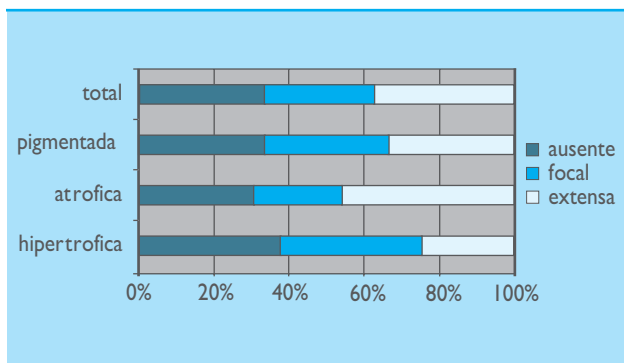


Figura 1. Proporción de grados de elastosis según los tipos histológicos de queratosis actínica. HN2M 2001-2005.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 60,5 años y la relación mujer/varón, de 1,8 a 1. La frecuencia de la localización de la lesión fue como sigue: cara, 76,9% (20); manos, 11,5% (3); cuero cabelludo, 7,6% (2); otras regiones, 7,6% (2). Cabe resaltar que las algunas lesiones presentaron más de una localización. Por ejemplo, todas las lesiones encontradas en las manos presentaban simultáneamente lesiones en cara.

El tipo histológico más frecuentemente hallado fue el tipo atrófico (50%). Tabla 1.

Cuando se relacionó el grado de elastosis con el tipo de patrón histológico, se encontró presencia de elastosis extensa en 46,5% de la queratosis actínica tipo atrófico, en 25% de queratosis actínica hipertrofica y en 33,3% de la tipo pigmentada (Figura 1).

Se midió la expresión de p53 en 5 casos con reacción inflamatoria severa y en 5 casos con respuesta inflamatoria leve, la proteína p53 se expresó con mayor frecuencia cuando el compromiso inflamatorio fue severo, siendo esta diferencia significativa según la prueba no paramétrica de Fisher (Tabla 2, Figura 2).

Tabla 2. Expresión de p53 según el compromiso inflamatorio leve o severo. HN2M 2001-2005.

	p53+		p53-		Total
	N	%	N	%	
• Severa	4	80	1	20	5
• Leve	0	0	5	100	5

P= 0,048 Prueba de Fisher

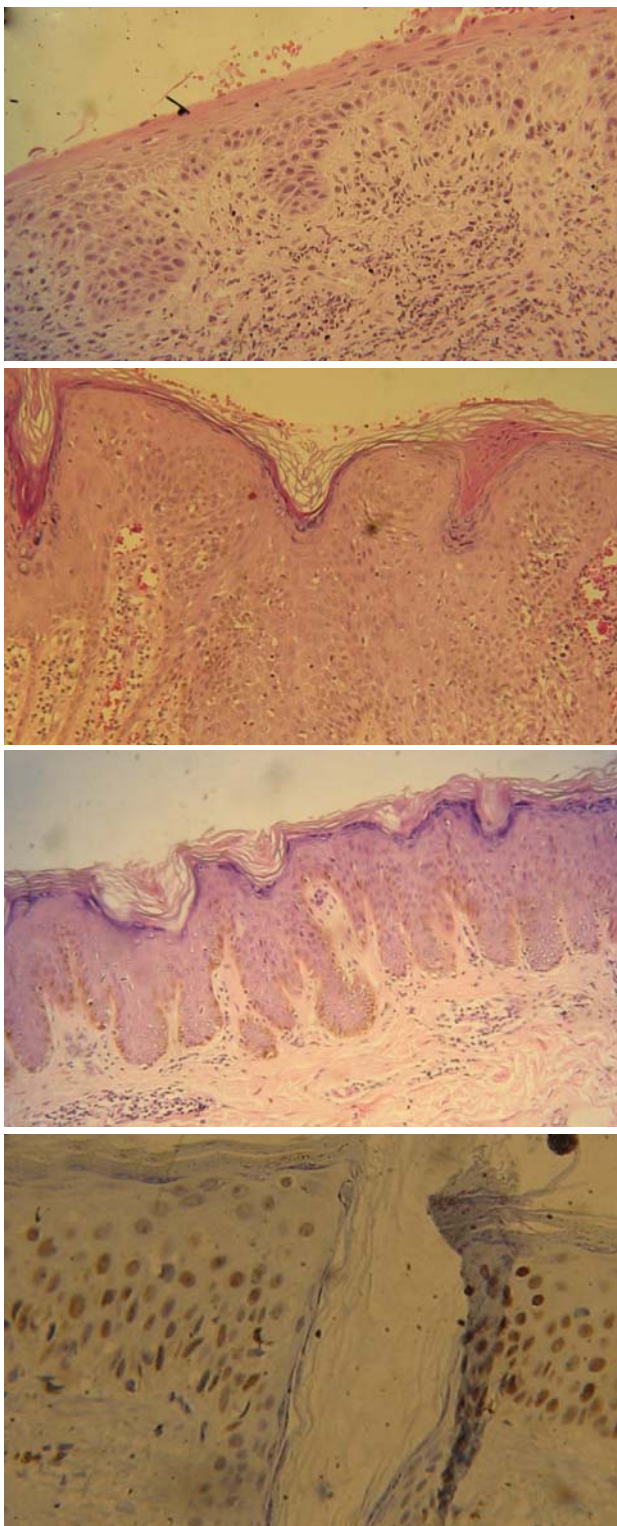


Figura 2. 05-3671: Hiperqueratosis actínica tipo atrófica, HE 200X; 03-1377: Queratosis actínica hipertrofica, HE 200X; 02-3200: Patrón pigmentado, HE 200X. 04-4284: Respuesta inflamatoria severa e inmunorreactividad para p53 positiva, obsérvese la coloración dorada nuclear que indica la positividad, 200X.



DISCUSIÓN

La edad promedio hallada fue de 60,8 años, Navarro y col.⁽²⁾ reportaron también una mayor incidencia de queratosis actínica en el grupo etáreo de 60 a 69 años, mientras que en Australia las queratosis actínicas afectan al 60% de la población de más de 40 años⁽¹¹⁾; la relación hombre/mujer encontrada fue de casi 2 a 1, sorprendentemente una mayor frecuencia en el género femenino, a diferencia de lo reportado por Navarro y col.⁽²⁾, quienes encontraron una relación hombre/mujer de 3 a 2 aproximadamente, consideramos que dado que las lesiones propias de la queratosis actínica no son generalmente dolorosas y suelen manifestarse en el área facial, las mujeres tenderían a darles más importancia que los varones, particularmente en el tipo de población que atiende el Hospital Nacional Dos de Mayo.

La queratosis actínica se presentan clínicamente como lesiones eritematoescamosas circunscritas en piel expuesta, siendo la cara, cuero cabelludo, manos y antebrazos las localizaciones de predilección⁽¹²⁾, en nuestro trabajo encontramos una mayor frecuencia de casos en la región facial (76,9%), y fueron descritos como pápulas o como placas. Los cambios dérmicos de la queratosis actínica incluyen elastosis y un, generalmente, leve infiltrado inflamatorio crónico; la elastosis es un cambio degenerativo que indirectamente mide el daño que ejercen los rayos UVA y UVB a través de la activación de metaloproteasas^(13,14), la elastosis se presentó en diferentes proporciones en los diferentes tipos histológicos, siendo de 46,15% en la queratosis actínica tipo atrófica y de 25% en la queratosis tipo hipertrófica, es posible que la intensidad del daño solar se relacione con la aparición de un determinado tipo histológico de queratosis actínica, pero son necesarios trabajos de mayor alcance estadístico para probar este supuesto. La queratosis actínica atrófica fue el tipo histológico reportado con más frecuencia, seguido de la hipertrófica, este hallazgo también fue observado por Navarro, quien además propone una relación de la queratosis atrófica con el carcinoma basocelular⁽²⁾.

Encontramos una mayor inmunorreactividad de p53 en aquellos casos con infiltrado inflamatorio severo, el infiltrado inflamatorio crónico se ha asociado a un mayor riesgo de progresión maligna. Al respecto Okada y col. demostraron en células tumorales de ratones una mayor capacidad de progresión maligna en presencia de radicales de oxígeno liberados durante un proceso inflamatorio⁽¹⁵⁾. Berhane y col. midieron la expresión de p53 y bcl-2 en un grupo de casos de queratosis actínica⁽¹⁶⁾, encontrando una mayor expresión de ambos marcadores tumorales en aquellos casos con un mayor compromiso inflamatorio, y sostienen que ciertas citoquinas liberadas durante el proceso inflamatorio promueven el crecimiento de células tumorales y la neovascularización, facilitando de esta manera el desarrollo del tumor. Sin embargo es importante tener en cuenta que el incremento de la proteína p53 detectado por inmunohistoquímica, puede deberse a una acumulación de copias mutantes del mismo, pero también puede existir una sobre expresión de la proteína p53 nativa como respuesta a la presencia de otros genes alterados por el daño lumínico del ADN, lo que igualmente se interpreta como evidencia de trastornos a nivel del ciclo celular⁽⁶⁾. En conclusión nuestros hallazgos se explicarían con la teoría que sostiene que la respuesta inflamatoria facilita alteraciones en el control del ciclo celular que son la base molecular para el posterior desarrollo de una neoplasia, pero hacen falta trabajos de mayor alcance estadístico para corroborar esta afirmación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumakawa Z, Peching G. Prevalencia de neoplasias cutáneas en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Período enero 2002- diciembre 2003. *Folia Dermatol.* 2004;15(3):161-6.
2. Navarro F, Beltrán G, Saettone A. Lesiones displásicas y neoplásicas de la epidermis y su relación con las radiaciones actínicas. Estudio clínico-patológico multicéntrico. Lima julio 97-junio 99. *Dermatol Peru.* 2002; 12:16-20.
3. Pinkus H, Mehregan AH. Premalignant skin lesions. *Clin Plastic Surg.* 1980; 7:289-300.
4. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, et al. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Act Cir Bras.* 2006;21(2):66-73.
5. Weedon, *Skin Pathology ed. London: Harcourt Health Sciences.* 1998:643-644.
6. Mc Nutt NS, Saenz-Santa María C, Volkenadt M. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch Dermatol.* 1995;131:796-800.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional de Robbins SL.* Sexta Edición. Madrid: Ed. McGraw Hill. 1999:308-309.
8. Bartek J, Iggo R, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. *Oncogene.* 1990; 5:893-9.
9. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Elyah D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol.* 1988;8:531-9.
10. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE. Nuclear Morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin, cancer. *Epidemiol Biomark Prev.* 2004;13(12):1996-2002.
11. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994; 131:455-64.
12. Lever. *Histopathology of the Skin.* 8ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997 pp.701-705.
13. Cavarra E, Fimiani M, Lungarella G, Andreassi L. UVA light stimulates the production of cathepsin G and elastase-like enzymes by dermal fibroblasts: a possible contribution to the remodeling of elastotic areas in sun-damaged skin. *Biol Chem.* 2002;383(1):199-206.
14. Ohnishi Y, Tajima S, Akiyama M. Expression of elastin-related proteins and matrix metalloproteinases in actinic elastosis of sun-damaged skin. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(1):27-30
15. Okada F, Nakai K, Kobayashi T, et al. Inflammatory cell-mediated tumor progression and minisatellite mutation correlate with the decrease of antioxidative enzymes in murine fibrosarcoma cells. *Br J Cancer.* 1999; 79:377-85.
16. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):810-5.

UTILIDAD DE LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Use of direct immuno fluorescence on connective tissue diseases

Marcela Leyva-Sartori¹, Víctor Delgado-González²

RESUMEN

La inmunofluorescencia directa es útil en el estudio de las enfermedades del tejido conectivo. Sin embargo, la utilidad precisa de esta prueba no está definida. En este artículo revisaremos las aplicaciones de este examen y ofreceremos algunas recomendaciones al respecto.

Palabras clave: Tejido conectivo, Inmunofluorescencia directa

Dermatol Peru. 2006;16(2):148-50

ABSTRACT

Direct immunofluorescence is helpful in the workup of connective tissue diseases. Although, the real usefulness about this test is not clear. In this article we will check the application of this test and offer some recommendations.

Key words: Connective tissue, direct immunofluorescence

INTRODUCCIÓN

El uso de la inmunofluorescencia directa (IFD) desde hace aproximadamente 40 años es casi imprescindible en el estudio de enfermedades ampollares, siendo su utilidad más limitada en el caso de patologías del tejido conectivo.

LUPUS ERITEMATOSO

La IFD ayuda a confirmar el lupus eritematoso ante la sospecha clínica y/o histológica, sobretodo cuando el diagnóstico diferencial puede comprender otros diagnósticos.

Lupus eritematoso discoide

En este caso los depósitos inmunes se encuentran en forma característica en la unión dermoepidérmica y generalmente son Ig G e Ig M. También se pueden observar los cuerpos citoides, que son queratinocitos basales degenerados ubicados en la dermis papilar, a quienes se unen las inmunoglobulinas M y A con mayor frecuencia y en menor número de casos Ig G y complemento^(1,2).

Se han descrito diferentes patrones entre ellos lineal, granular y otro más desordenado. En el patrón lineal se observa una banda continua que puede variar en grosor, en el granular los depósitos no son continuos pudiendo ser gruesos o finos y en el desordenado hay una disposición gruesa irregular a lo largo de la unión dermoepidérmica⁽²⁾.

La positividad de la prueba depende del lugar donde se tome la biopsia, del tiempo postratamiento y de la duración de la lesión. Si la biopsia se realiza de la lesión se reporta positividad entre 60 y 94% de los casos, si se realiza de piel sana expuesta al sol, entre 0 y 10% y de piel sana no expuesta entre 0 y 10% de los casos. Los depósitos inmunes a nivel de la unión dermoepidérmica se han descrito en otras entidades como dermatomiositis, esclerosis sistémica, vasculitis leucocitoclástica, artritis reumatoidea, penfigoide ampollar,

1. Médico Residente de Dermatología 3º año UNMSM – Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
2. Médico asistente Dermatopatólogo del Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen
Recibido: 21 de agosto 2006
Aceptado: 29 agosto 2006



herpes *gestationis*, epidermólisis bulosa adquirida, dermatitis herpetiforme, dermatosis ampollar Ig A lineal, porfiria cutánea tarda, seudoporfiria, lupus profundo, rosácea, hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria^(1,2,4). Sin embargo el depósito de Ig G es más específico de lupus eritematoso discoide.

Otra de las aplicaciones de la IFD en esta entidad la vemos en los casos de alopecia cicatricial, en los que la histología no es concluyente puesto que este examen es sensible y específico en los casos de lupus eritematoso⁽⁵⁾.

En general se recomienda que el mejor lugar para biopsia en caso de requerir IFD para el diagnóstico de lupus eritematoso discoide, sea una lesión antigua, no tratada y de un área no expuesta habitualmente al sol⁽²⁾.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Aquí los depósitos inmunes pueden estar presentes a lo largo de la unión dermoepidérmica y en los queratinocitos basales⁽⁵⁾. También se pueden encontrar los cuerpos citoides⁽²⁾.

Los depósitos inmunes más frecuentes son Ig G e Ig M y los patrones de depósito son similares al lupus eritematoso discoide. Se describe un patrón único para lupus eritematoso cutáneo subagudo que consiste en una fluorescencia granular en el citoplasma y núcleo de los queratinocitos basales, reportada en todos los casos de la serie publicada por Kathleen y col., pero Parodi y col. lo observaron solo en el 3% de sus casos⁽⁶⁾.

La IFD es positiva en las lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo del 54% a 100% de los casos^(2,3,6). En piel no lesionada y expuesta al sol, y en piel no lesionada y no expuesta al sol la positividad varía entre 0% y 10% para cada caso^(2,3).

Lupus eritematoso sistémico

Los depósitos inmunes en el lupus eritematoso sistémico pueden estar presentes a nivel de la unión dermoepidérmica, en dermis papilar como cuerpos citoides, en las paredes de los vasos sanguíneos superficiales o en los núcleos de los queratinocitos epidérmicos⁽²⁾.

Los depósitos inmunes que se encuentran con mayor frecuencia a nivel de la unión dermoepidérmica son Ig G, Ig M, Ig A y C3. En general, la IFD es positiva en piel lesionada entre 50 y 100%, en piel no lesionada expuesta al sol entre 73 y 90% y en piel no lesionada no expuesta al sol entre 26 y 92% de los casos diagnosticados de lupus eritematoso sistémico^(2,7,8).

El hallazgo de inmunoglobulinas y complemento a nivel de la unión dermoepidérmica mediante IFD en piel no lesionada ha sido denominada "test de banda lúpica" (Figura 1). Aunque para algunos puede darse incluso en piel lesionada, en el sentido estricto de la definición se considera la no afectada. El test de banda lúpica fue descrito por primera vez en 1963⁽⁷⁾ y se convirtió en una prueba de valor diagnóstico des-

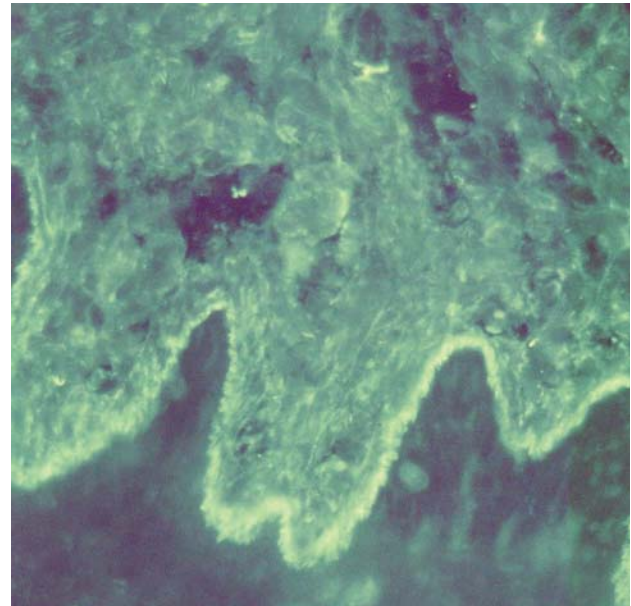


Figura 1. Test de banda lúpica

de entonces, sin embargo aún no se sabe con exactitud el origen de las inmunoglobulinas presentes en la unión dermoepidérmica, sugiriéndose una activación específica de algunas subclases de ellas en esta enfermedad más que una activación policlonal de las células B⁽⁸⁾.

El test de banda lúpica es útil en casos en los que los hallazgos clínicos y de laboratorio no sean concluyentes. Para Zecebic y col. su utilidad se extiende como marcador de severidad de enfermedad, en especial cuando se encuentran tres inmunoglobulinas positivas⁽⁹⁾.

La prevalencia de alguno de los inmunorreactantes varía de acuerdo a las publicaciones, por ejemplo Zecebic y col. reportan que el 42,3% de los casos fueron positivos solo para Ig M; Alahlafi y col. 33,3% solo para Ig G, pero Cardinali y col. reportan en su serie de casos que C3 fue el inmunorreactante aislado de mayor prevalencia. Así mismo, Alahlafi y col. reportan la positividad de dos reactantes o más en el 40,7% y Zecebic en el 50% de los casos, similar a lo publicado por Mutasani y Adams quienes mencionan un 58%^(2,8-10).

VASCULITIS

La vasculitis leucocitoclástica cutánea ha sido estudiada con IFD desde 1965⁽¹¹⁾. Sin embargo, su utilidad específica radica en el diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein, la cual es una forma de vasculitis leucocitoclástica descrita en niños con compromiso sistémico (gastrointestinal, renal y articular) además del cutáneo. Lo característico de la púrpura de Henoch-Schönlein en la IFD es la presencia de depósitos



granulares de Ig A en las paredes de los vasos de la dermis superficial (Figura 2). La Ig A1 es la subclase de Ig A predominante en esta entidad. Las características de estos depósitos son similares a los encontrados en los glomérulos renales, sugiriendo que la púrpura de Henoch-Schönlein es principalmente mediada por este tipo de inmunoglobulina y que la patogénesis del compromiso cutáneo y renal es similar^(2,12).

En la publicación de Sais y col, en las vasculitis leucocitoclásticas se demuestra depósito de inmunorreagentes en el 84,3% de casos. Los depósitos en los vasos dérmicos están conformados por C3 en el 80,4%, Ig A en 64,7%, Ig M en 49% e Ig G en el 42,2% de los casos. Barnadas y col. demuestran también depósitos de C3 en el 92%, de Ig A en el 82%, de Ig M en el 56% e Ig G en el 20% de los casos. En ambos trabajos la inmunoglobulina observada con mayor frecuencia fue Ig A, pero solo el 5,2% de los pacientes tuvieron diagnóstico final de púrpura de Henoch-Schönlein; sin embargo la fisiopatología de esta entidad se debe a depósitos inmunes de este tipo por lo que la IFD es útil en los casos de sospecha clínica para esta caso específico^(11,13).

Existían algunas controversias acerca de si la muestra para IFD se debería obtener de piel lesional o perilesional, al respecto Barnadas y col. demuestran mayor número de resultados positivos en piel comprometida con diferencias estadísticamente significativas con respecto al segundo caso⁽¹¹⁾.

Uno de los factores que influyen en que la IFD sea negativa es que las lesiones sean muy antiguas, la destrucción y remoción de las inmunoglobulinas depositadas en la pared de los vasos dérmicos se da en menos de 48 horas, por ello las muestras deben tomarse de aquellas lesiones de menos de 48 horas de antigüedad^(13,14).

No hay correlación entre los resultados de la IFD y la evolución o compromiso sistémico de la vasculitis⁽¹³⁾.

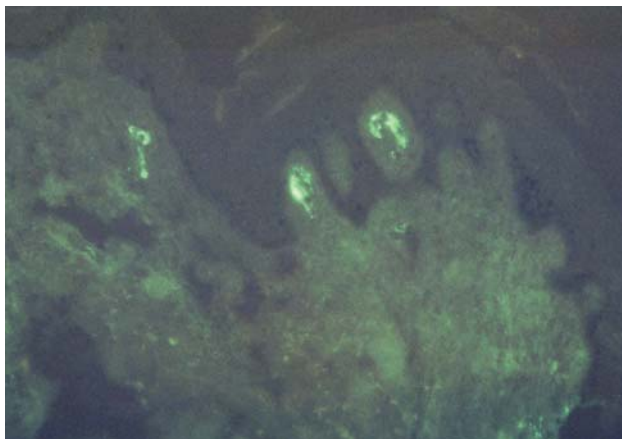


Figura 2. IFD positiva en vasos de dermis superficial

Otras enfermedades del tejido conectivo

La utilidad de la IFD en la enfermedad mixta del tejido conectivo, en esclerosis sistémica, morfea y dermatomiositis es cuestionada y posee escaso valor⁽²⁾.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a lo revisado podemos concluir que la utilidad de la IFD en lupus y vasculitis no está claramente establecida. En líneas generales, el test de banda lúpica se debe reservar para los casos en que los datos clínicos y de laboratorio no sean concluyentes y esta prueba inclinaría la balanza hacia el diagnóstico definitivo. En el caso de las vasculitis, la mayor utilidad de la IFD está en el diagnóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein, puesto que el mecanismo fisiopatológico radica en los depósitos de Ig A, pero tener en cuenta que la muestra es mejor tomarla de piel lesionada con menos de 48 horas de evolución. En nuestro medio, los recursos económicos son limitados, por tanto, debemos seleccionar solo las pruebas que serán realmente de utilidad.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Carmen Asato Higa, patóloga de la Clínica San Pablo y ex jefa del Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, por las fotos proporcionadas para este artículo de revisión, que son parte de su archivo personal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dahl MV. Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1983;119:1010-7.
2. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:803-22.
3. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, et al. Clinical, Histologic and Immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1992;99:251-7.
4. Monroe EW. Lupus band test. *Arch Dermatol.* 1977;113:830-4.
5. Trachsler S, Trüeb RM. Value of Direct Immunofluorescence for Differential Diagnosis of cicatricial alopecia. *Dermatology.* 2005;211:98-102.
6. Parodi A, Caproni M, et al. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus: a review by the Italian group of immunodermatology. *Dermatology.* 2000;200:6-10.
7. Burnham TK, Neblet TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1963;41:451-6.
8. Alahlafi AM, Wordsworth P, Wojnarowska F. The distribution of Ig G subclasses in the lupus band suggests disease-specific alteration in subclass switching rather than polyclonal B-cell activation. *Exp Dermatol.* 2004; 29:288-92.
9. Zecebic RD, Pavlovic MD, Stefanovic D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:358-60.
10. Cardinali C, Caproni M, Fabbri P. The composition of the lupus band test (LBT) on the sun-protected non-lesional (SPNL) skin in patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE). *Lupus* 1999;8:755-60.
11. Barnadas MA, Pérez E, Gich I, et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *In J Dermatol.* 2004;43:19-26.
12. Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ, et al. Ig A1 is the major Ig A subclass in cutaneous blood vessels in Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol.* 1999; 141:859-61.
13. Sais G, Vidaller A, Jucglá A, et al. Prognostic Factors in Leukocytoclastic Vasculitis. A clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol.* 1998; 134:309-15.
14. Cochrane CG, Weigle WO. The cutaneous reaction to soluble antigen-antibody complexes. A comparison with the Arthus phenomenon. *J Exp Med.* 1958; 108:591-604.

SÍNDROME DE PARRY ROMBERG

Parry Romberg Syndrome

Carlos Galarza^{1,2}, Ericson Gutiérrez¹, Willy Ramos¹, Rosario Macetas³, Maybe Mendoza³, Alfonso Gómez³, Martha Uribe¹, Alex Ortega¹, Marco Castañeda⁴, Deny Gámez⁵

RESUMEN

El síndrome de Parry Romberg es una entidad clínica que se caracteriza por una hemiatrofia facial progresiva que produce alteraciones estéticas, funcionales, psíquicas, sociales y en ocasiones de evolución fatal. Presentamos dos casos, el primero inicialmente diagnosticado con esclerodermia lineal a los 8 años de edad. La segunda inicia enfermedad a los 2 años con placa alopecica en región frontal. Los pacientes progresan a síndrome de Parry Romberg en dos años. En ambos se encontró hemiatrofia facial izquierda, epilepsia, hemiatrofia cerebral ipsilateral y en el segundo caso uveítis, IgM y cultivo positivo para *Borrelia sp.* Los pacientes fallecieron por status epiléptico. La teoría de la alteración de la primera etapa de la embriogénesis podría explicar el compromiso de tejidos derivados de diferentes capas embrionarias, sin embargo se propone a la *Borrelia* como desencadenante para la rápida progresión de la enfermedad.

Palabras Clave: Síndrome de Parry Romberg, Epilepsia, *Borrelia*.

Dermatol Peru 2006;16(2):151-4

ABSTRACT

Parry Romberg syndrome is a clinical entity characterized by progressive facial hemiatrophy with aesthetic, functional and social alterations of occasional fatal outcome. We present two cases; the first was diagnosed of lineal scleroderma at 8 years old and the second with alopecic plaque in frontal region at 2 years old. They progressed to Parry Romberg syndrome in two years. In both we found left facial hemiatrophy, epilepsy, ipsilateral cerebral hemiatrophy; uveitis, IgM and positive culture of *Borrelia* in the second case. The patients died with epileptics status. The theory of alteration of first stage of embryogenesis may explain the compromise of tissues derived from different embryologic cap, nevertheless some propose infection with *Borrelia* as accelerator of the progression of the disease

Key words: Parry Romberg syndrome, epilepsy, *Borrelia*

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

3. Facultad de Medicina UNMSM. Lima, Perú

4. Servicio de Neurología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

5. Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

Fecha de recepción: 25 de julio de 2006. Fecha de aceptación: 10 de agosto de 2006.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Parry Romberg (SPR) fue descrito por Parry en 1815 y Romberg en 1846⁽¹⁻²⁴⁾, esta anomalía es poco frecuente, por lo general comienza en las dos primeras décadas de la vida⁽¹⁾. Afecta mayormente a las mujeres en una proporción de 1.5/1⁽²⁾ y la prevalencia se ha estimado en 1/700 000⁽³⁾. Este síndrome se caracteriza por presentar atrofia hemifacial de la piel, tejido subcutáneo, músculos faciales, cartílago y algunas veces de las estructuras óseas de la cara y el cráneo, en un 5% de los pacientes la atrofia es bilateral⁽¹⁾.

El daño puede limitarse a una zona de inervación del trigémino⁽⁴⁾, pero puede extenderse y afectar el cuello, hombro, brazos, tronco y llegar a la pierna del mismo lado en un 10% de los pacientes⁽¹⁾. Se ha planteado que esta enfermedad es progresiva, pero puede detenerse en cualquier momento.

Las causas no se conocen pero se postulan varias teorías: la más reciente es la que propone una alteración en el primer estadio de la embriogénesis del sistema nervioso central⁽⁵⁾, otra teoría postula que el SPR resultaría de un estado de hi-



peractividad del sistema nervioso simpático cervical en presencia de un proceso inflamatorio⁽²³⁾. Otras plantean que se pueden presentar después de infecciones por virus y *Borrelia*⁽⁶⁾, neuritis del trigémino⁽²⁴⁾ o por traumas⁽⁷⁾.

Las lesiones pueden presentar hiperpigmentación o hipopigmentación⁽⁷⁾. El lado anormal de la cara suele estar delimitado del lado sano, por una zona paramedial deprimida en la frente, la lesión tiende a seguir las líneas de Blaschko⁽³⁾ las cuales pueden ser diagonales o verticales, éstas son llamadas lesiones 'en coup de sabre' y son clasificadas como una forma de esclerodermia lineal que afecta la cabeza. También existe alopecia que compromete las pestañas, atrofia ipsilateral de la lengua, procesos inflamatorios del ojo y diplopía. El síntoma ocular más común es el enoftalmos progresivo⁽⁸⁾.

Un gran número de asociaciones neurológicas se han reportado con este síndrome. En un estudio realizado por Stone⁽²⁵⁾ en 205 pacientes demostró que el 80% fueron mujeres, los síntomas neurológicos más comunes fueron migraña o dolor facial en 52%, depresión o ansiedad en 46%, problemas oculares como uveítis 46% y epilepsia 11%.

Inigo y col⁽¹⁴⁾ proponen la siguiente clasificación del SPR basada en el compromiso de la piel, tejidos subcutáneos y hueso y según el compromiso de los territorios del nervio trigémino: leve, atrofia de la piel y tejido subcutáneo, que afecta solo el territorio de una de las ramas sensitivas del nervio trigémino, sin compromiso óseo; moderado, afecta dos territorios del nervio trigémino, sin compromiso óseo; severo, afecta los tres territorios del nervio trigémino, con compromiso óseo.

A continuación presentamos dos casos diagnosticados con síndrome de Parry Romberg que se presentaron en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre los años de 1995 y 2005.

CASO 1

Varón, de 20 años de edad, natural de Quillabamba (Cusco), con residencia en Huaycán (Ate-Vitarte), tercero de primaria, con trabajos eventuales. Nació de parto eutócico y sin alteraciones en el periodo pre- y postnatal. Su desarrollo psicomotor fue de características normales (Figura 1A). Los trastornos dermatológicos se iniciaron a la edad de 8 años, con desprendimiento fácil del cabello, en la línea media de la región Frontal siendo diagnosticado de esclerodermia lineal (Figura 2B). Luego en forma progresiva se produjeron cambios consistentes en hemiatrofia facial izquierda, con extensión a la región parietal sagital.

A los 10 años presentó su primera crisis convulsiva, con pérdida del estado de conciencia y contracciones tónico clónicas generalizadas. Las crisis remitieron en los 3 meses siguientes con la administración de carbamazepina. Posteriormente



Figura 1. Progresión de la enfermedad. A: A los 5 años sin lesiones. B: A los 9 años, con diagnóstico de esclerodermia lineal a C. A los 20 años, con atrofia hemifacial marcada.

volvió a presentar crisis convulsivas. La frecuencia de las crisis aumentó a seis por mes en el período de 1995-1998 y de presentación diaria al 2000.

Al examen físico el paciente presentó considerable hemiatrofia facial, con impresión de hundimiento de las estructuras óseas de la hemicara izquierda, la piel brillante, adherida a estructuras óseas y atrofia de la piel del ala de la nariz, los labios y el mentón ipsilateral. Existía franca alopecia con extensión lineal medial frontoparietal vecina a la sutura lambdoidea (Figura 1C). La exploración neurológica reveló un buen estado de vigilia, moderado defecto cognitivo, las pupilas isocóricas de 3 mm y normorreactivas. Los exámenes de laboratorio fueron normales

La investigación con resonancia magnética (RM), reconstructiva del macizo facial y del cráneo permitió mostrar la extensa atrofia de la piel, el tejido celular subcutáneo, la musculatura facial, el cartílago y los cornetes de la nariz,

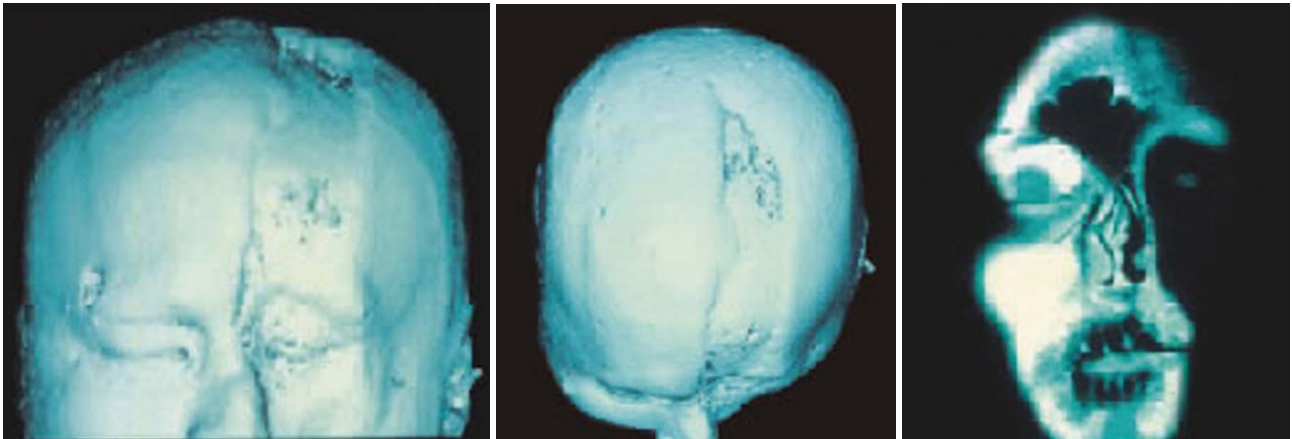


Figura 2. Imágenes del R.M. Donde se muestran la hemiatrofia facial frontal (A), con extensión parietal (B) y compromiso de los tejidos cartilaginosos y óseos (C)

extendiéndose el proceso atrófico hasta la región frontoparietal medial (Figura 2). Además mostró severa atrofia de la duramadre en la convexidad frontoparietal, y en el parénquima cerebral se observó la presencia de una extensa formación macroquística en el seno de la sustancia blanca del polo de la quinta circunvolución temporal, con extensión a la región occipital, y dilatación marcada del ventrículo correspondiente. □

Tuvo que ser tratado por crisis epilépticas subintrañas y finalmente en los primeros meses del año 2001, ingresó en status epiléptico, se utilizó diazepam intravenoso y amital sódico, aún así, falleció en paro cardiorrespiratorio, después de 10 años de epilepsia.

CASO 2

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad, natural y procedente de Cusco, nacida de parto eutócico, sin antecedentes patológicos pre ni postnatales, inicia enfermedad a los dos años con caída fácil de cabello en la zona frontal media, progresivamente presenta zona de esclerodermia en la región central de la frente, luego se agrega zonas de esclerodermia en toda la hemicara izquierda. Además, la madre refiere que presentó pérdida progresiva de la visión concomitante al cuadro descrito. A los 6 años de edad inicia convulsiones tónico clónicas generalizadas, motivo por el cual es hospitalizada en diversas oportunidades en el Servicio de Pediatría.

Al examen físico, piel tibia elástica turgente, lesión de esclerodermia localizada en hemicara izquierda (Figura 3), alopecia cicatricial, al examen oftalmológico presento uveítis y midriasis bilateral, con pérdida casi total de la visión del ojo izquierdo.

Recibió tratamiento anticonvulsivante con carbamazepina

controlando los síntomas por 4 años. A los 11 años las crisis convulsivas se hicieron constantes y presentó status epiléptico refractario a diazepam intravenoso y amital sódico, llevándola a paro cardiorrespiratorio.

Los exámenes auxiliares demostraron: serología Elisa para borrelia, Ig M, 1/640; ANA 1/16 con patrón homogéneo; Ig A, 145; Ig G, 2 000; Ig M, 470; C3, 53 mg/dL. VDRL, anticuerpo antifosfolípido lúpico y células LE negativos. EEG, anormal. Biopsia de lesión cutánea, esclerodermia; cultivo de lesión cutánea positivo a *Borrelia sp.*

La TAC cerebral demostró atrofia cerebral difusa a predominio del hemisferio izquierdo.



Figura 3. Lesión de esclerodermia lineal en hemicara izquierda y alopecia cicatricial.



DISCUSIÓN

El SPR en la infancia se ha relacionado con síntomas neurológicos, en particular la epilepsia focal^(10,11) que puede llegar a ser refractaria a múltiples drogas, como en nuestros pacientes. La investigación del encéfalo en los pacientes que padecen de epilepsia en el SPR, mediante RM, ha permitido constatar la presencia de quistes encefalomalácicos, considerando estos hallazgos como trastornos disgenésicos del cerebro⁽¹⁵⁾.

Nuestros dos pacientes presentaron atrofia cerebral ipsilateral, el cual es uno de los hallazgos imagenológicos más frecuentes en el SPR^(9,10), podemos encontrar también dismorfia meningo-cortical⁽⁹⁾, cambios en la sustancia blanca^(9,11-13), infarto cerebral focal en cuerpo calloso⁽¹³⁾, atrofia de la duramadre y leucoencefalopatía quística cerebral, entre otros⁽¹⁶⁾.

La presentación clínica del SPR puede ser similar a un tipo de esclerodermia lineal denominada 'en coup de sabre' y es posible la coexistencia de ambas enfermedades, esto puede hacer más difícil su diferenciación clínica⁽¹⁷⁾. La literatura reporta la posibilidad de que la esclerodermia lineal (EL) de ubicación facial, con el tiempo podría evolucionar a un SPR. Blaszczyk⁽¹⁷⁾ observó varios pacientes con EL cuando eran niños y que después de varios años progresaron a SPR. Este fenómeno lo apreciamos en nuestros pacientes, que fueron diagnosticados con EL facial de niños y dos años después presentaron el SPR.

La asociación entre la infección por *Borrelia* y el SPR ha sido sugerida en la literatura. Sahin⁽⁶⁾ demuestra una paciente diagnosticada con enfermedad de Lyme en la niñez, que progresó posteriormente a SPR, en ella se encontró anticuerpos IgM, IgG e inmunofluorescencia indirecta positivos, pero el cultivo para *Borrelia* fue negativo y no mostró manifestaciones neurológicas⁽⁶⁾. Baskan reporta otra paciente de 8 años con diagnóstico de SPR, también con títulos positivos para *Borrelia*⁽¹⁸⁾.

Se sugiere reactividad cruzada entre los antígenos propios del hospedero y de la *Borrelia*, este patógeno expresaría péptidos que son de similar estructura a los antígenos propios y esto podría producir respuestas autoinmunes⁽¹⁹⁾.

No hay grandes investigaciones sobre el tratamiento del SPR. La mayoría de los pacientes busca tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad, en estos casos la cirugía reconstructiva puede ser beneficiosa⁽¹⁴⁾. Se ha propuesto varios métodos, como los implantes autólogos^(14,20,21), biomateriales⁽²²⁾, injertos pediculados⁽²²⁾ y transferencia microvascular de injertos libres, pero la satisfacción de los pacientes con el resultado es moderada⁽³⁾. Cuando la enfermedad es severa el tratamiento incluye metotrexato, corticosteroides y ciclofosfamida⁽³⁾.

Los pacientes fallecieron por estatus epiléptico. En el primer caso, el paciente de sexo masculino murió a los 20 años de edad, y en el segundo caso, la paciente de sexo femenino a los 12 años. En esta última paciente, se encontró anticuerpos Ig M y cultivo de lesión cutánea positivos para *Borrelia sp.*

Ninguna de las teorías propuestas hasta ahora explica convincentemente ambos casos. La teoría de la alteración en las primeras etapas de la embriogénesis podría explicar el compromiso de tejidos derivados de diferentes capas embrionarias y el inicio temprano de las manifestaciones clínicas.

No sabemos cual es la participación de la *Borrelia* en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en el paciente varón, el cuadro clínico se instala progresivamente en un lapso mayor que en la otra paciente que tuvo una evolución de la enfermedad mucho más rápida y agresiva; ciertos autores sugieren que la infección por *Borrelia* podría actuar como un desencadenante para la aparición de la enfermedad, y para su rápida progresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aoki T, Tashiro Y, Fujita K. Parry-Romberg syndrome with a giant internal carotid artery aneurysm. *Surg Neurol.* 2006;65(2):170-3.
2. Berenguer B, Gallo H, Rodríguez P, y col. Trasplante libre de grasa para tratamiento de la enfermedad de Parry-Romberg infantil. *Cir Pediatr.* 2005;18:49-51.
3. Stone J. Parry-Romberg Syndrome. *Practic Neurol.* 2006;6:185-8
4. Terenzi V, y col. Parry Romberg Syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:97-102.
5. Olivares J, Casado A, Serrano P, et al. Parry-Romberg progressive facial hemiatrophy: Pathogenic and evolutionary considerations with regards to a case followed up in a long period of time. *Rev Neurol.* 1999;29:1032.
6. Sahin MT, Baris S, Karaman A. Parry-Romberg syndrome: a possible association with borreliosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):204-7.
7. Sommer A, et al. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: A case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:227-33.
8. Rudolph G, Haritoglou C, et al. Hemifacial atrophy (Parry-Romberg syndrome) with papillitis, retinal alterations and restriction of motility. *JAAPOS.* 2002;6:126-9.
9. Correa MB. Atrofia hemifacial. Revisión de la literatura. *Rev Cub Ortop.* 1997;12(2):102-7.
10. Paprocka J, et al. Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:409-15.
11. Taylor HM, Robinson R, Cox T. Progressive facial hemiatrophy: MRI appearances. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(7):484-6.
12. Fry JA, Alarellos A, Fink CW, et al. Intracranial findings in progressive facial hemiatrophy. *J Rheumatol.* 1992;19(6):956-8.
13. Cory RC, Clayman DA, et al. Clinical and radiologic findings in progressive facial hemiatrophy (Parry Romberg syndrome). *Am J Neuroradiol.* 1997;18(4):751-7.
14. Inigo F, et al. Restoration of facial contour in Romberg's disease and hemifacial microsomia: Experience with 118 cases. *Microsurgery.* 2000;20:167-72.
15. Shah JR, Juhász C, Kupsky WJ. Rasmussen encephalitis associated with Parry-Romberg syndrome. *Neurology* 2003;61:395-7
16. Castañeda M, Galarza C. Parry-Romberg syndrome associated with refractory epilepsy, atrophy of the duramater and cystic leucoencephalopathy. *Rev Neurol.* 2003;37:941-5.
17. Blaszczyk M, et al. Progressive facial hemiatrophy: CNS involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol.* 2003;30:1997-2004.
18. Baskan EB, Kacar SD, Turan A, et al. Parry-Romberg syndrome associated with borreliosis: could photochemotherapy halt the progression of the disease? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(5):259-61.
19. Salpietro DC, Merlino MV, Bruglia S. Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with facial atrophy in a patient seropositive for B. burgdorferi: a true case of molecular mimicry? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:570-2.
20. Kanchwala SK, Bucky LP. Facial fat grafting: The search for predictable results. *Facial Plast Surg.* 2003;19(1):137-46.
21. Mordick TG, et al. Soft-tissue reconstruction of the face: A comparison of dermal fat grafting and vascularized tissue transfer. *Ann Plast Surg.* 1992;29(5):390-6.
22. Vaienti L, Soresina M, Menozzi A. Parascapular free flap and fat grafts: combined surgical methods in morphological restoration of hemifacial progressive atrophy. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(3):699-711.
23. Moss ML, Crikkelair GF. Progressive facial hemiatrophy following cervical sympathectomy in the rat. *Arch Oral Biol.* 1960;1:254-8.
24. Drummond PD, et al. Trigeminal neuralgia, migraine and sympathetic hyperactivity in a patient with Parry-Romberg syndrome. *Cephalalgia.* 2006;26:1146-9.
25. Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology.* 2003;61(5):674-6.

MORFEA SEGMENTARIA CON PATRÓN DE BLASCHKO

Segmentary morphea with Blaschkco pattern

Eliana Sáenz-Anduaga¹, Leonardo Sánchez-Saldaña², Elizabeth Thomas-Gavelan³

RESUMEN

La esclerodermia localizada, también denominada morfea, es una enfermedad del tejido conectivo que involucra principalmente la piel y el tejido celular subcutáneo y cuya principal característica es la esclerosis hialina inflamatoria de la piel, puede llegar a comprometer estructuras profundas como la fascia, el músculo y el tejido óseo. Presentamos el caso de un paciente varón de 34 años de edad, que presenta lesiones en placas, induradas, eritemato-brunas, distribuidas en forma segmentaria en hemicuerpo izquierdo y un estudio histopatológico compatible con morfea.

Palabras claves: Morfea, esclerodermia localizada, patrón de Blaschko.

Dermatol Peru 2006;16(2):155-9

ABSTRACT

Localized sclerodermia, named also morphea, is a disease of connective tissue that compromised skin and subcutaneous cellular tissue and whose principal feature is the inflammatory hyaline sclerosis of skin that can also compromised deep structures like fascia, muscle and osseous tissue. We present the case of a 34 years old male with indurate plaques, erythematous, dark brown, in segmentary distribution on left side of the body and with a histopathology study compatible with morphea.

Key words: Morphea, localized sclerodermia, Blaschko patterns

INTRODUCCIÓN

La morfea o esclerodermia localizada (EL) es una enfermedad de curso crónico y origen desconocido, que involucra principalmente la piel y el tejido celular subcutáneo, se caracteriza por atrofia epidérmica y fibrosis dérmica (engrosamiento e induración de la dermis), tiene una distribución y formas variadas^(1,2). Es una enfermedad del tejido conectivo,

asintomática y generalmente autolimitada que puede dejar secuelas funcionales y estéticas importantes⁽¹⁾ cuando, en ocasiones, compromete estructuras profundas como la fascia, el músculo y el tejido óseo.

La morfea si bien comparte con la esclerosis sistémica los cambios fibróticos de la piel, presenta innumerables características clínicas, paraclínicas e histológicas propias, que sugieren que se trata de una enfermedad diferente a esta^(2,3).

Por años se relacionó la EL con la infección por *Borrelia burgdorferi*, asociación que sólo ha sido demostrada en países en que esta infección es alta⁽³⁾. Otros agentes propuestos como desencadenantes de morfea son el virus de la varicela, el de Epstein Barr o la radioterapia, antecedentes de traumatismo variable o esfuerzo físico notable⁽⁴⁾.

Las líneas de Blaschko reflejan el patrón migratorio celular que sucede a lo largo del desarrollo embrionario, resultan de la proliferación transversal desde la línea primitiva de células precursoras de la epidermis y su migración durante la embriogénesis temprana de la piel siguiendo patrones específicos⁽⁵⁾. Las líneas de Blaschko siguen una distribución característica en forma de V en la espina dorsal, una forma de S o remolinos en las zonas laterales y

¹ Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central

² Médico Consultor del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central

³ Médico Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central

Fecha de recepción: 12 de junio de 2006. Fecha de aceptación: 20 de junio de 2006.

anteriores del tronco y una distribución lineal en las extremidades^(6,7).

Numerosos desórdenes dermatológicos heterogéneos siguen característicamente estos patrones de las líneas de Blaschko. La morfea no es precisamente una entidad que se describa dentro del espectro clínico de enfermedades con lesiones que se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko⁽⁵⁾, sin embargo, muchas dermatosis pueden seguir este patrón y se han descrito casos de morfea lineal que siguen las líneas de Blaschko, hoy en día se saben que son indicativas de mosaicismo cutáneo, los cuales tienen generalmente presentación esporádica⁽⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 34 años de edad, natural y procedente de Junín, con un tiempo de enfermedad de un año, inicio insidioso y curso progresivo, inicia cuadro con lesión hipocrómica indurada en región lateral izquierda del tórax por debajo de axila que se extiende linealmente hacia cara anterior y posterior del mismo (Figura 1), seis meses después las lesiones se extienden hacia la parte inferior del tórax y abdomen llegando hasta la línea media de la región suprapúbica (Figura 2). Así mismo, compromete la cara interna del miembro superior izquierdo, desde la axila hasta el brazo (Figura 3) y cerca de la muñeca. No se afecta el segmento opuesto.

Concomitantemente presenta dolor en la articulación de la rodilla izquierda. Al examen preferencial se aprecian lesiones en placas eritemato-brunas infiltradas, induradas, con algunas áreas atróficas que afectan la cara interna del



Figura 1. Compromiso de la axila y parte anterior izquierda del tórax



Figura 2. Extensión de la parte posterior izquierda del tórax hacia el miembro superior y parte lateral del tórax y abdomen

miembro superior, cara anterior y posterior de tórax, abdomen y muslo izquierdo, siguiendo las líneas de Blaschko (Figura 4).

En los exámenes auxiliares, los perfiles hematológico y bioquímico y el examen de orina fueron normales; la velocidad de sedimentación globular, 8 mm/h; AAN y anti-ADN negativos; anticuerpo para *Borrelia burgdorferi*. Ig G 12,3. El estudio histopatológico de piel muestra una epidermis con hiperpigmentación de la capa basal, dermis esclerosada con marcada disminución de los anexos con extensión al panículo adiposo, focos de infiltración inflamatoria en algunos anexos en dermis media (Figura 5).



Figura 3. Afectación de la cara interna del brazo; se extiende linealmente de la axila a la muñeca.

COMENTARIO

Murray y Laxer⁽⁸⁾, al referirse a los aspectos históricos de la EL, refieren que probablemente Addison estuvo describiendo la EL en su monografía '*Keloid Scleriosis; Morphoes*', pero atribuyen a Wilson y Fagge la descripción clínica y separación de esta entidad de la esclerosis sistémica, y también señalan que recién en 1942, Klemperer determina que la EL es un desorden colágeno vascular o del tejido conectivo.

La esclerodermia es una enfermedad crónica de origen desconocido, caracterizada por la fibrosis del tejido conectivo y la obliteración de la microvasculatura de la piel y los órganos internos; en la esclerodermia localizada el proceso afecta de forma predominante o exclusiva a la piel y/o los tejidos subyacentes⁽⁴⁾. La esclerodermia localizada también llamada esclerodermia circumscripta o morfea⁽³⁾ es la forma más común de esclerodermia⁽⁹⁾ y afecta todas las edades⁽⁹⁻¹¹⁾, presentando un pico de incidencia entre los 20 y 40 años; según la forma clínica de EL puede darse un predominio en ciertos grupos étnicos. La esclerodermia lineal predomina en la infancia y la esclerodermia profunda en edad media de la vida cerca a los 50 años⁽⁴⁾; afecta a ambos sexos, pero existe un predominio en mujeres^(4,10).

Se han propuesto diversas clasificaciones para la EL, encontrándose vigente la clasificación propuesta por Peterson y col.,^(4,10) que data de 1995⁽²⁾, la misma que fue revisada incorporando y reconociendo diversas variantes clínicas de morfea. Esta clasi-

ficación considera 5 tipos de morfea: la morfea en placas (variantes: *lichen* escleroso y atrófico, morfea en placa, morfea *guttata*, atrofodermia de Pasini y Pierini y morfea queiloidea o nodular), la morfea generalizada, la morfea ampollar, la morfea lineal (variantes: esclerodermia lineal, morfea en golpe de sable y la hemiatrofia de Parry Romberg) y por último la morfea profunda (variantes: morfea subcutánea, fascitis eosinofílica, morfea profunda y la morfea panesclerótica discapacitante de la infancia). De estas formas clínicas, la esclerodermia localizada en placas es la forma más frecuente, adquiriendo importancia la morfea lineal por su localización primariamente en extremidades y por su mayor compromiso de atrofia prominente que puede comprometer el plano muscular e incluso periostio, dejando secuelas importantes en extremidades afectadas, constituyendo una importante morbilidad en la infancia⁽¹²⁾.

Si bien la etiología es desconocida, hay evidencias circunstanciales que apuntan a factores hereditarios, infecciosos, autoinmunes, químicos y traumáticos⁽¹⁰⁾ como factores desencadenantes para el desarrollo de la enfermedad. Se han descrito desde infecciones como sarampión, varicela, *Borrelia burgdorferi*, Epstein Barr; hasta inyección de vitamina K^(10,13,14), traumatismo o vacunación con BCG (bacillus Calmette-Guérin) y radioterapia, como precursores de morfea. La patogenia de la morfea no es bien conocida, sin embargo, existen tres alteraciones comunes a las diversas formas de la enfermedad⁽⁴⁾: cambios en la microvasculatura, factores autoinmunes (sustentado en la presencia de autoanticuerpos: ANA, antiADN de cadena sencilla, factor reumatoideo)⁽²⁾ y fibrosis cutánea, expresados en el estudio histopatológico. También se ha encontrado una sobreproducción de colágeno XVI en los fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica y esclerodermia localizada⁽²⁾.

La EL se considera una enfermedad autolimitada porque se caracteriza por un número significativo de remisiones espontáneas con una duración de 3 a 5 años^(15,16). Clínicamente se inicia con un eritema superficial o inflamación de la piel que se extiende y puede formar un halo de color lila o rojo con posterior aclaramiento central^(2,8,10). Se produce pérdida de pelo y anhidrosis con hipo o hiperpigmentación⁽¹⁾. La morfea generalizada es la forma más severa, con compromiso extenso de la piel, presentando placas grandes, múltiples y confluentes. La morfea en placas es superficial y confinada a la dermis y el panículo superficial; el subtipo morfea en placa compromete una o dos áreas⁽¹⁰⁾. La morfea ampollar se presenta como una ampolla subepidérmica tensa coexistiendo con la morfea en placa típica. La morfea lineal afecta principalmente las extremidades de manera unilateral en el 95% de los casos⁽⁸⁾, la morfea en golpe de sable compromete el cuero cabelludo y en ocasiones la cara, se pueden presentar dos fenotipos uno de aparición precoz (antes de los 12 años) con importante severidad y seropositividad y otro de aparición tardía, de curso más benigno y seronegatividad⁽²⁾; en este tipo se ha encontrado que la distribución de las lesiones tiende a

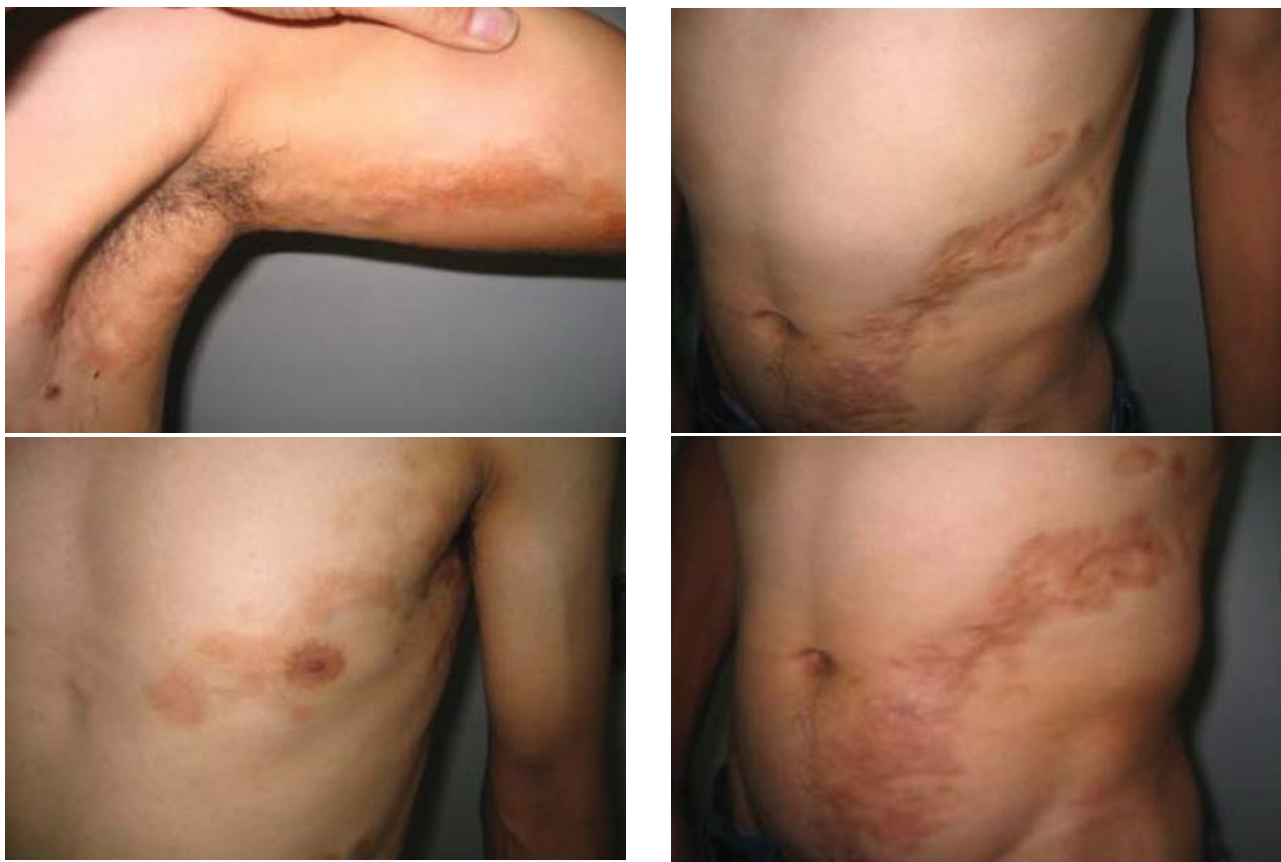


Figura 4. Las lesiones se distribuyen en un segmento siguiendo las líneas de Blaschko

seguir las líneas de Blaschko más que la de los dermatomas⁽²⁾, incluso unos autores describen tres casos de pacientes con esclerodermia frontoparietal con lesiones múltiples y cuya observación sugiere que la esclerodermia frontoparietal sigue las líneas de Blaschko⁽¹⁷⁾. La morfea profunda compromete la dermis profunda, tejido subcutáneo, fascia o músculo, donde las lesiones usualmente son difusas y de límites mal definidos^(4,10). Dentro de este contexto de la clasificación, la morfea segmentaria, descrita así por estar localizada en una gran extensión de un hemicuerpo, respetando el lado contralateral, se presenta bajo la forma clínica de morfea lineal y siguiendo las líneas de Blaschko.

Las características histológicas son similares en todos los tipos de morfea^(2,4), sin embargo pueden mostrarse variaciones según el estadio de la enfermedad y el sitio de biopsia⁽¹⁰⁾. Puede encontrarse una epidermis atrófica, pero fundamentalmente se presenta homogenización del colágeno que en estadios avanzados reemplaza los anexos, a lo que se acompaña un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, plasmocitos y escasos eosinófilos y se observa edema en la porción superficial de la dermis. Son claves diferenciales entre los diferentes subtipos la

profundidad y severidad del infiltrado^(2,4). La progresión de la enfermedad está dada por la desaparición de cambios inflamatorios reemplazándose por tejido conectivo hialinizado⁽¹⁰⁾.

Otros estudios realizados en esta enfermedad muestran eosinofilia tanto periférica como hística e hipergamaglobulinemia, hallazgos frecuentes en la EL, principalmente en las formas generalizada, lineal y fascitis eosinofílica. Habitualmente se encuentra ANA en 46 a 80% de los casos, otros anticuerpos detectados son antihistona en el 50 a 80% de los casos y factor reumatoideo en el 25 a 40%⁽⁴⁾.

Debe plantearse diagnóstico diferencial con entidades como el eritema anular y el eritema *migrans*, sobre todo en fases iniciales, las áreas despigmentadas pueden confundirse con vitíligo y nevo acrómico, las primeras placas pueden parecerse al eritema violáceo de la poliarteritis nodosa cutánea, las lesiones antiguas y deprimidas e hiperpigmentadas pueden confundirse con atrofodermia de Pasini y Pierini⁽⁴⁾. La presencia de lesiones maculares atróficas hiperpigmentadas de distribución unilateral (atrofodermias que siguen las líneas de Blaschko) plantea diagnóstico diferencial con atrofodermia lineal de Moulin y atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini^(18,19). Debe esta-

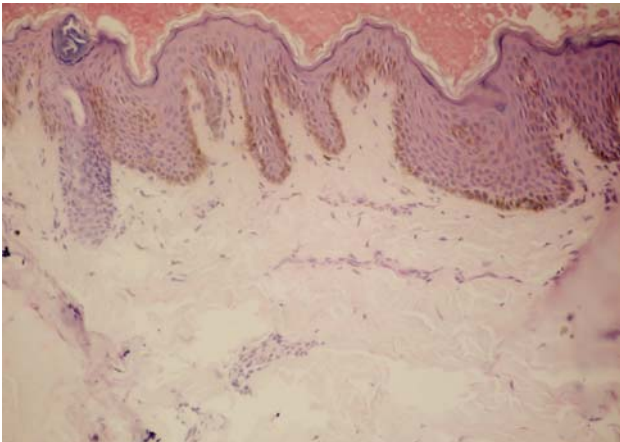


Figura 5. Homogenización del colágeno, ausencia de anexo e infiltración inflamatoria escasa.

blecerse el diagnóstico diferencial con esclerodermia sistémica, buscando otros signos como fenómeno de Raynaud, afectación de otros órganos internos o esclerodactilia. También con esclerosis cutáneas secundarias asociadas a fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y quemaduras, enfermedades metabólicas y genéticas, neoplasias, radioterapia, trastornos neurológicos, enfermedad injerto contra huésped⁽¹⁾.

En cuanto al pronóstico, se sabe que es un proceso autolimitado que progresa durante un período de tres a cinco años, pero la regresión no es completa, quedan lesiones residuales hipo e hiperpigmentadas, o pueden dejar secuelas limitantes y cosméticas considerables, la afectación de órganos internos y la progresión a formas sistémicas es extremadamente rara⁽⁴⁾. La posibilidad de autoinvolución de la enfermedad no permite evaluar la eficacia de las distintas propuestas terapéuticas.

Se ha descrito una larga lista de fármacos para el tratamiento de esclerodermia localizada, sin poder establecerse una opción terapéutica de elección. Aún no se han logrado resultados totalmente satisfactorios con ninguna de las opciones planteadas. Se han propuesto opciones de tratamiento tópicos en aquellos casos de lesiones en placas de pequeño tamaño con un número escaso de lesiones usándose calcipotrieno tópico en terapia oclusiva durante 3 semanas^(4,20) o corticoides tópicos potentes en oclusión o inyección intralesional con resultados variables. En la terapia sistémica se mencionan fármacos inmunomoduladores como cloroquina, hidroxiquina, salazopirina, sulfasalazina, difenilhidantoína, D-penicilamina, esta última podría señalarse como terapia de elección en EL, sin embargo no existen estudios controlados; existen controversias con el uso de corticoides orales. Se ha administrado calcitriol oral (1,25 dihidroxivitamina D₃)^(4,21,22). En morfea generalizada se ha usado metotrexato 15 mg/sem con buenos resultados, La ciclosporina 5 mg/kg/día, es eficaz en algunos casos pero ha fracasado en otros⁽⁴⁾. Como terapia nueva y esperanzadora, principalmen-

te en zonas extensas de EL, se ha usado fototerapia PUVA con 8 metoxipsoralenos (8MOP) en esclerodermia localizada^(10,23) o fototerapia UVA de banda angosta a bajas dosis que constituyen una modalidad efectiva y segura en tratamiento de EL⁽¹⁰⁾ y también fotoquimioterapia extracorpórea con relativo éxito. El abordaje quirúrgico (cirugía reparadora) se reserva a casos en que se presentan contracturas articulares o acortamientos tendinosos. Los retinoides (etretinato) se han empleado por su propiedad de inhibir *in vitro* la síntesis de colágeno. El interferón gama tiene propiedades inhibitorias sobre la actividad de los fibroblastos, sin embargo los estudios son poco prometedores. La terapia fotodinámica tópica^(10,24) con aplicación de un gel que contiene 3% de ácido 5-aminolevulínico seguido por irradiación, ha sido un tratamiento altamente efectivo en pacientes con enfermedad progresiva. Por último, la fisioterapia y rehabilitación son opciones importantes en el tratamiento de las secuelas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Romero B, Zegpi MS, Castillo C, et al. Morfea en Niños: Revisión bibliográfica y puesta al día. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75(2):166-72.
- Bohórquez MC, Restrepo JF, Iglesias A. Morfea generalizada vs. fascitis eosinofílica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reum.* 2002;9:316-21.
- Rowell NR, Goodfield MJD. The Connective Tissue Diseases'. In: Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology.* Oxford: Blackwell Science 1998:2501-20.
- Carrascosa JM. Esclerodermia localizada. *Piel.* 2000;15:272-9.
- García-Alix A, de Lucas R, Quero J. La piel como expresión de alteraciones neurológicas en el recién nacido. *An Pediatr.* 2005;62:548-63.
- <http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/blaschko/blaschko01.htm>. Atlas de Dermatología. Dermatitis de Blaschko.
- Torreló A. Hipopigmentaciones cutáneas. *Avances en Dermatología Pediátrica.* Disponible en: <http://www.sepeap.es/libros/avances/dermatologia/unidad11.pdf>
- Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(3):603-24.
- Weedon D. *Piel Patología.* Madrid: Marbán Libros SL. 2002:288-91.
- Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, et al. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol.* 2002;41:467-75.
- Odom RB, James WD, Benger TG. Esclerodermia. En: *Andrew's Dermatología Clínica.* Madrid: Marbán Libros SL. 2004:191-200.
- Lanchipa P, Sánchez L, Pancorbo J, et al. Morfea Lineal. *Dermatol Peru.* 2003;13:131-35.
- Alonso-Llamazares J, Ahmed I. Vitamin K1-induced localized scleroderma (morphea) with linear deposition of IgA in the basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2):322-4.
- Texier L, Gendre P, Gauthier O, et al. Scleroderma-like hypodermatitis of the buttock due to intramuscular injection of drugs combined with vitamin K1. *Ann Dermatol Syphiligr.* 1972;99:363-71.
- Pantoja L, Ortiz J, Santos ML, y col. Hemiatoftía corporal y lesiones cutáneas. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27:141-3.
- Peterson LS, Nelson AM, Daniel Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County. *J Rheumatol.* 1997; 24:73-80.
- Soma Y, Fujimoto M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2):366-8.
- Peching G, Galarza C, Kumakawa Z, et al. Atrofia de Blaschko. *Dermatol Perú.* 2005;15(1):66-9.
- Stanislaw A, Buechner, Theo Ruffli. Atrophoderma of Pasini and Pierini. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:441-63.
- Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:211-5.
- Elst AF, et al. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in seven children. *Pediatric Dermatol.* 1999;16:53-8.
- Hulshof MM, Pavel S, Breedveld FC, et al. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol.* 1994; 130:1290-3.
- Scharfetter-Kochanek K, Goldermann R, Lehmann P, et al. PUVA therapy in disabling pansclerotic morphea of children. *Br J Dermatol.* 1995; 132:830-1.
- Barrer S, Hables C, Landthaler M, et al. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Dermatol Venereol.* 2000;80:26-7.

ERITEMA INDURADO DE BAZIN

Erythema induratum of bazin

Elizabeth Thomas Gavelán¹, Leonardo Sánchez-Saldaña², Eliana Sáenz-Anduaga³, Robert Zegarra-del-Carpio¹

RESUMEN

El eritema indurado de Bazin, es una enfermedad nodular crónica, recurrente asociada a una hipersensibilidad al bacilo tuberculoso, que típicamente se localiza en la cara posterior de las piernas de mujeres de edad media, y cuyo patrón histopatológico es una paniculitis lobular con vasculitis y presencia de granuloma tuberculoso. Presentamos el caso de una paciente de 18 años que acudió a la consulta por presentar placas eritematovioláceas en la cara interna y posterior de las piernas, de un mes de evolución. Se hace una breve revisión de esta entidad y se recalca la importancia del diagnóstico diferencial con patologías que se presentan como nódulos o placas inflamatorias en las piernas.

Palabras clave: Eritema indurado de Bazin, Tuberculosis nodular, Vasculitis nodular,

Dermatol Peru 2006;16(2):160-3

ABSTRACT

The erythema induratum of Bazin is a recurrent chronic nodular disease associated to a hypersensitivity to tuberculosis bacillus, that typically localizes in posterior aspects of legs of middle age women and with a histopathology pattern of lobular panniculitis with vasculitis and tuberculoid granuloma. A female patient 18 years old is presented with erythematous violaceous plaques at posterior and inner side of legs of one month of evolution. A brief review of this entity is made with especial emphasis on differential diagnoses.

Key words: Erythema induratum of Bazin, nodular tuberculosis, nodular vasculitis

INTRODUCCIÓN

El eritema indurado de Bazin (EIB) es una dermatosis nodular crónica y recurrente, relacionada con una hipersensibilidad al bacilo tuberculoso (tuberculide). Se caracteriza por una induración subcutánea no dolorosa con formación de nódulos o placas que a menudo se ulceran, localizadas en la cara pos-

terior de las extremidades inferiores, sobre todo en mujeres jóvenes, cuyo patrón histopatológico es el de una paniculitis lobulillar con vasculitis y presencia de granulomas tuberculoideos. El EIB fue descrito inicialmente por Ernest Bazin en 1861, como lesiones nodulares induradas, subcutáneas, ubicadas en la cara posterior de las piernas, en mujeres de edad media de la vida. Es un proceso común en nuestro medio y sobre todo en Europa.

El EIB y la vasculitis nodular (VN) han creado controversia por su similitud clínica e histopatológica; no obstante, a pesar de que se ha intentado separar ambos cuadros, existe en la actualidad una tendencia a considerarlas como una sola entidad. En general se utiliza el término de vasculitis nodular si la causa es desconocida, y si está relacionada con la tuberculosis se denomina EIB^(1,2).

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 18 años de edad, soltera, natural y procedente de Lima, que acude a la consulta externa de dermatología refiriendo enfermedad de un mes de evolución, de inicio insidioso y curso progresivo, con la aparición de un nódulo en el tercio inferior interno de la pierna izquierda que

1. Médico Residente de Dermatología del Hospital Militar Central

2. Médico Dermatólogo Clínica Privada

3. Médico asistente del Servicio de Dermatología Hospital Militar Central

Fecha de recepción: 2 de junio de 2006. Fecha de aceptación: 20 de junio de 2006.



Figura 1. Placa indurada en la pierna derecha, cara posterior



Figura 3. Nódulo eritematoso en tobillo derecho

aumenta de tamaño para formar una placa eritemato-violácea, la cual llega a ulcerarse con salida de secreción purulenta amarillenta espesa. Dos semanas después presenta otra lesión nodular que evoluciona a una placa de aproximadamente 4 cm de diámetro, eritemato-violácea, en la cara posterior y media de pierna derecha; otra lesión parecida en ambos tobillos y en el muslo izquierdo. La paciente recibió dicloxacilina como tratamiento sin mejoría alguna.

Antecedentes

Como antecedente patológico de importancia refiere un cuadro de similar presentación hace un año. Además presenta alergia de contacto a metales. Niega contacto con enfermos de tuberculosis.

Examen clínico

En la exploración física se observó la presencia de placas palpables, dolorosas, en la cara posteroinferior de las piernas derecha e izquierda (Figuras 1 y 2), ambos tobillos (Figura 3) y muslo izquierdo. Además se evidencia salida de secreción purulenta de la placa nodular de la pierna izquierda (Figura 2). Resto del examen clínico general no contributorio.

Exámenes auxiliares

Los examen de laboratorio hematológicos, bioquímicos y de orina se encuentran dentro de los parámetros normales. Velocidad de sedimentación globular, 20 mm; PPD, 15 mm. Radiografía tórax: incremento de la trama fibrointersticial a predominio izquierdo.



Figura 2. Placa ulcerada cara interna pierna izquierda

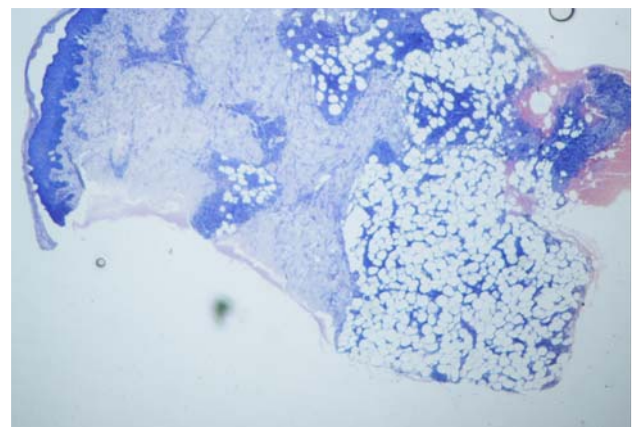


Figura 4. Infiltrado inflamatorio que afecta el panículo adiposa

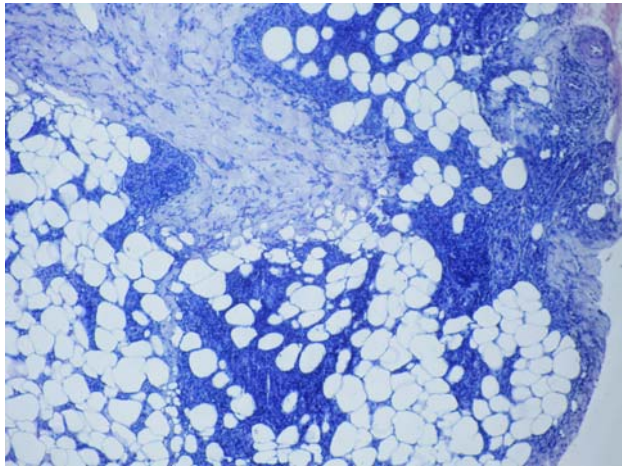


Figura 5. Infiltrado linfohistiocitario a nivel lobulillar

El estudio histopatológico mostró una paniculitis lobulillar con vasculitis e infiltrado linfohistiocitario con focos de necrosis (Figuras 4, 5 y 6). Coloración de Ziehl-Nielsen negativa.

COMENTARIO

El eritema indurado de Bazin, denominado también tuberculosis nodular profunda o vasculitis nodular, es considerado por muchos autores una vasculitis nodular producida por el bacilo tuberculoso. Se presentan en enfermas que padecen una tuberculosis que por fenómenos de hipersensibilidad tipo II, presentan lesiones nodulares a distancia. En ellas no se detecta la micobacteria.

El EIB es una condición frecuentemente reportada en Asia y Europa. Ocurre entre 0,066 y 0,15% de los pacientes dermatológicos⁽³⁾. En nuestro medio es una forma de presentación

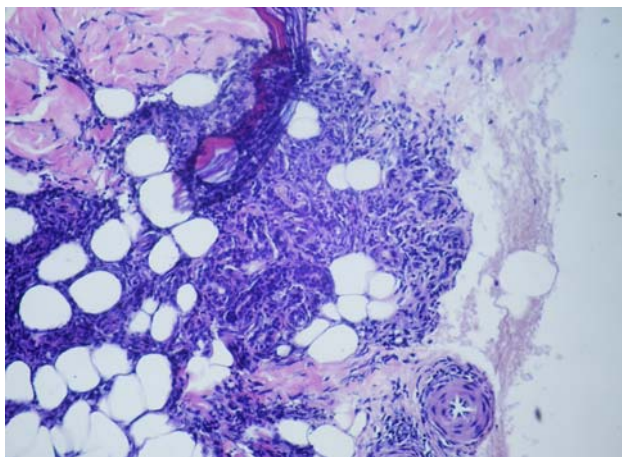


Figura 6. Paniculitis lobulillar con vasculitis con focos de necrosis.

común, se ha reportado una incidencia de 18,75% en el norte (Trujillo)⁽⁴⁾. Se presenta mayormente en mujeres de mediana edad^(5,6-9). Los hombres representan un 5 a 10% de los casos^(1,6,10).

El EIB se caracteriza clínicamente por la presencia en las pantorrillas de nódulos y/o placas induradas eritemato-violáceas, de contornos mal definidos, dolorosos y con frecuencia bilaterales, persistentes o recurrentes. Algunos se reblandecen determinando úlceras irregulares, superficiales, de bordes azulados, muy rebeldes, que al curar dejan cicatrices atróficas hiperpigmentadas, a diferencia del eritema nodoso^(5,6-9,11). Se han descrito presentaciones atípicas unilaterales o localizadas en brazos o muslos con mayor frecuencia en hombres^(1,6,10). Su evolución es crónica, con resolución lenta y recidivante a lo largo de años, con mayor intensidad en épocas frías, invierno y principios de primavera^(1,5,7,9,12).

En la histopatología se observa principalmente una paniculitis lobular que comparte muchas características con la vasculitis nodular⁽¹³⁻¹⁵⁾. En estadios iniciales se forman colecciones discretas de células inflamatorias a predominio de neutrófilos, luego se va produciendo una necrosis extensa de los adipocitos de los lóbulos, los cuales son fagocitados por los histiocitos, transformándose en células de aspecto espumoso. En las lesiones bien establecidas se observa un infiltrado granulomatoso compuestos de histiocitos, células epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos, adyacentes a las áreas de necrosis. Cuando se produce daño intenso de los vasos, se observa áreas extensas de necrosis caseosa y las lesiones muestran una histopatología de tuberculosis^(1,13,14,16,17). Las tinciones de Zielh-Nielsen no muestran presencia de la micobacteria. Por PCR se ha detectado con alta frecuencia (25% a 77%) ADN de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en sus lesiones cutáneas^(1,3,17-20).

Existía la controversia de si el EIB era o no una verdadera tuberculide, debido a que algunos autores lo consideraban solo como cuadros de vasculitis nodular que se podían presentar por diversas causas como lo hace el eritema nodoso, y que sólo se lo llamaría EIB cuando se encuentre asociado al MTB^(5,12). Hoy se clasifica al EIB, o vasculitis nodular de origen tuberculoso, dentro de las tuberculides. Esto implica que se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo retardada mediada por células T a la diseminación hematogena del MTB o fragmentos de este organismo, acompañándose de una hiperreactividad a la tuberculina (los linfocitos T de pacientes con EIB muestran una respuesta exagerada al PPD) y de una buena respuesta al tratamiento antituberculoso^(7,11,21,22).

El diagnóstico de EIB es hecho sobre la base de las características clínicas morfológicas, test de tuberculina positivo, evidencia circunstancial de tuberculosis en cualquier órgano del cuerpo, complementado con los hallazgos histopato-

lógicos y detección del ADN del micobacterium por PCR. El diagnóstico puede ser confirmado con la terapia antituberculosa⁽¹²⁾.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con patologías que presentan nódulos inflamatorios en las piernas tales como eritema nodoso (principal), la lipogranulomatosis subcutánea de Rothmann-Makai, poliarteritis nodosa, paniculitis subaguda nodular migratoria, vasculitis nodular y tromboflebitis idiopática recurrente, entre otras. En cada caso el examen histopatológico es útil^(12,23).

El tratamiento más importante para el EIB es la combinación de cuatro drogas tuberculostáticas dado por seis meses^(24,25). También se han utilizado, con resultados variables, los corticoides⁽²⁶⁾, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas⁽⁶⁾ y, con mejores resultados que con los anteriores, el yoduro de potasio^(8,27). Estos tratamientos alternativos deberían reservarse para los casos de vasculitis nodular no tuberculosa, ya que en el EIB de origen tuberculoso el tratamiento antituberculoso ha demostrado un menor número de recurrencias comparado con los otros tratamientos⁽²⁵⁾.

Consideramos que el abordaje de estos pacientes se ve facilitado, a la luz de los conocimientos actuales, al haberse comprobado la existencia de una relación causal con la tuberculosis en un subgrupo de pacientes con EIB, mediante detección de ADN de MTB por PCR en las lesiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Requena L, Sánchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:325-51.
2. López D, Delpiano A. Eritema Indurado. Revisión de 40 casos. *Piel*. 1995;11:15-18.
3. Jacinto SS, Nograles KB. Erythema Induratum of Bazin: Role of polymerase chain reaction in diagnosis. *Int J Dermatol*. 2003;42:380-1.
4. Tincopa O, Jave-Morales B. Tuberculosis cutánea. Estudio clínico, histopatológico y de frecuencia. *Dermatol Peru*. 1999;9:10-18.
5. Chen YH, Yan JJ. Eritema indurado: Estudio clinicopatológico de la reacción en cadena de la polimerasa. *J Formos Med Assoc*. 2001;100(4):244-9.
6. Bondi EE, Margolis DJ, Lazarus GS. Panniculitis. En: Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 5ª Ed. N. York: Mc GrawHill; 1999:1349-50.
7. Kuramoto Y, Alba S, Tagami H. Erythema induratum of Bazin as a type of tuberculid. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:612-6.
8. Förström L, Hannuksela M. Antituberculous treatment of erythema induratum of Bazin. *Acta Derm Venereol*. 1970;50:143-7.
9. Pierini LE, Abulafia J, Wainfeld S. Idiopathic lipogranulomatous hypodermatitis. *Arch Dermatol*. 1968;98:290-8.
10. Montgomery H, O'Leary PA, Barker NW. Nodular vascular diseases of the legs. *JAMA*. 1945;128:335-341.
11. Rademaker M, Lowe D, Munro D. Erythema induratum (Bazin's disease). *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:325-61.
12. Tincopa O, Sánchez L. Tuberculosis cutánea. *Dermatol Peru*. 2003;13:195-217.
13. Weedon D, Strutton G. Infecciones bacterianas y por rickettsias: Patrones histológicos. En: Weedon. *Piel. Patología* 1ª Ed. Madrid: Marbán Libros SL. 2002;519-542.
14. Hood A, Kwan TH, Mihn M, et al. Diseases of the subcutis. En: *Primer of Dermatopathology*. 3ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:487-511.
15. Schneider JW, Jordan HF. Erythema Induratum of Bazin. A histopathological study of 20 cases. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:172-85.
16. Jordan F, Schneider J. Nodular tuberculid: A report of four patients. *Ped Dermatol*. 2000;17(3):183-8.
17. Baselga E, Margall N, Barnadas M, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum-nodular vasculitis). *Arch Dermatol*. 1997;133:457-62.
18. Sol YJ, Goh CL. Utilidad clínica de la reacción en cadena de la polimerasa en el descubrimiento del Mycobacterium tuberculosis en diferentes tipos de tuberculosis cutánea y tuberculides. *An Acad Med Singapur*. 2001;30:3-10.
19. Degitz K, Messer G, Schirren H, et al. Successful treatment of erythema induratum of Bazin following rapid detection of mycobacterial DNA by polymerase chain reaction. *Arch Dermatol*. 1993;129:1619-20.
20. Degitz K. Detection of Mycobacterial DNA in the skin. Etiologic insights and diagnostic perspectives. *Arch Dermatol*. 1996;132:71-5.
21. Demarchi M, Hernández M. Eritema indurado de Bazin. A propósito de un caso. *Arch Argen Dermatol*. 2004;54:11-5.
22. Ollert MW, Thomas P, Korting HC, Schraut W, Braun Falco O. Erythema Induratum of Bazin. Evidence of T-lymphocyte hyperresponsiveness to purified protein derivative of tuberculin: Report of two cases and treatment. *Arch Dermatol*. 1993;129:469-73.
23. Pérez L, Muñoz C. Eritema indurado de Bazin. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005;3:142-8.
24. Lopez de Maturana D, Wagemann E, Amaro P, Ramonda P. Tratamiento antituberculoso en el eritema indurado. *Piel*. 1997;11:27-31.
25. Heinemann C, Katz M, Elsner P. Erythema induratum of Bazin and Poncet's disease-successful treatment with antituberculous drugs. *J Eur Dermatol Venereol*. 2003;17:334-6.
26. Lebel M, Lassonde M. Erythema induratum of Bazin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:738-42.
27. Schulz EJ, Whiting DA. Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br J Dermatol*. 1976;94:75-8.

PANICULITIS LÚPICA

Lupus panniculitis

Armando Betanzos-Huatta¹, Florencio Cortéz-Franco², Dina Carayhua-Pérez³, Marcela Leyva-Sartori¹, Lizbeth Rengifo-Pinedo¹, Marco Carbajal-Linares⁴

RESUMEN

La Paniculitis Lúpica es un proceso inflamatorio crónico y recurrente del tejido adiposo subcutáneo, en forma de nódulos o placas induradas, asociado o no a manifestaciones cutáneas o sistémicas del lupus eritematoso, con histopatología característica. Presentamos el caso de una paciente mujer sin antecedente de lupus eritematoso, con paniculitis extensa de pared abdominal asociado a dolor que llevan a postración y con signos de lupus sistémico.

Palabras Clave: Paniculitis lúpica, lupus eritematoso profundo, lupus eritematoso

Dermatol Peru 2006;16(2):164-67

ABSTRACT

Lupus panniculitis is an inflammatory, chronic and recurrent process of the subcutaneous fat tissue in form of nodules or indurated plaques, associated or not to cutaneous or systemic manifestations of lupus erythematosus, with relatively characteristic histopathology. We present the case of a woman patient without antecedent of lupus erythematosus, with widespread panniculitis of abdominal wall associated to pain that take to prostration and with signs of systemic lupus.

Key words: Lupus panniculitis, lupus erythematosus profundus, lupus erythematosus

INTRODUCCIÓN

La paniculitis lúpica, es definida como una complicación inflamatoria, crónica y recurrente del tejido adiposo subcutáneo en pacientes con lupus eritematoso^(1,2). Ocurre en 1 a 3% de pacientes con lupus cutáneo; 21 a 33% esta asociada a lupus discoide y 10 a 24% con lupus eritematoso sistémico. Es más frecuente en mujeres (4:1) entre los 30 y 60 años⁽³⁻⁵⁾.

Se describen factores precipitantes como traumatismos de la grasa subcutánea e inyectables. Puede aparecer antes, simultáneamente o después de otras manifestaciones de lupus eritematoso sistémico^(2,4). Se caracteriza por la presencia de nódulos profundos o placas induradas bien definidas, localizadas en la parte proximal de extremidades, cara, glúteos y más raramente en otras localizaciones^(2-4,6).

El diagnóstico definitivo es histológico, los datos más característicos son la presencia de paniculitis lobular y septal con infiltrado mixto a predominio linfocitario, presencia de plasmocitos, folículos linfoides, polvo nuclear, y necrosis grasa^(1,5,7). Los anticuerpos antinucleares suelen encontrarse en títulos bajos o ausentes⁽⁴⁾. El caso que se presenta corresponde a una mujer sin antecedente de lupus cutáneo ni sistémico que cursa con paniculitis lúpica de presentación inusual lo que permitió, durante el estudio, el hallazgo de criterios de lupus sistémico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 44 años, natural y procedente del Callao, ama de casa, con antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial en tratamiento (captopril, losartán), colecistectomía hace un año, infección urinaria a repetición. Acude con tiempo de enfermedad de 20 días, inicio insidioso y curso progresi-

1. Médico Residente de Dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión
2. Médico Dermatólogo Asistente del Hospital Nacional Daniel A. Carrión
3. Médico Anatomopatólogo Asistente del Hospital Nacional Daniel A. Carrión
4. Residente de Medicina Interna del Hospital Nacional Daniel A. Carrión
Fecha de recepción: 10 de Agosto de 2006. Fecha de aceptación: 29 de agosto de 2006.



Figura 1. Paciente obesa, en decúbito dorsal pasivo.



Figura 2. La línea entrecortada señala el límite superior del empastamiento abdominal.

vo, caracterizado por «endurecimiento» de pared abdominal, dos días después de haber recibido ampolla IM por infección de tracto urinario en zona de inyección, que posteriormente se extiende a hemiabdomen inferior con dolor asociado. Además, náuseas, vómitos, deposiciones líquidas 4 veces al día sin moco y sin sangre. El examen físico revela una paciente en buen estado general, lúcida, orientada, obesa, en decúbito dorsal pasivo (Figura 1). Abdomen batraciano, estrías antiguas, pared de hemiabdomen inferior de consistencia dura, no depresible, configurando empastamiento en placa de borde irregular infraumbilical, muy doloroso, no permite la maniobra de pinzamiento (Figura 2), ruidos hidroaéreos presentes, aumentados en frecuencia. Los exámenes auxiliares de inicio muestran leucocitosis ($10\,500$ por mm^3), anemia (hemoglobina $8,3$ g/dL; hematocrito $27,3\%$), plaquetas

$192\,000$ por mm^3 ; glicemia 99 g/dl; azoemia (urea, 75 mg/dL; creatinina, $1,71$ mg/dL); eritrosedimentación aumentada: VSG, 52 mm/h; VIH 1 y 2 no reactivos; transaminasa glutámico-oxalacética, 12 U/L; examen de orina con signos de infección y microhematuria (3-6 hematíes por campo) con urocultivo positivo (*E. coli* $> 100\,000$ UFC); hemocultivo, coprocultivo y cultivo de piel negativos. Radiografía de tórax con acentuación de la trama bronquial. En la ecografía abdominal se observa engrosamiento de la pared llegando a tener 75 mm. El estudio tomográfico muestra derrame pericárdico, derrame pleural laminar bilateral, incremento de la densidad del tejido celular subcutáneo y retardo de la excreción renal de la sustancia de contraste en relación a nefropatía. Los controles posteriores revelan normalización de la fórmula leucocitaria, acentuación de la anemia (hemoglobi-

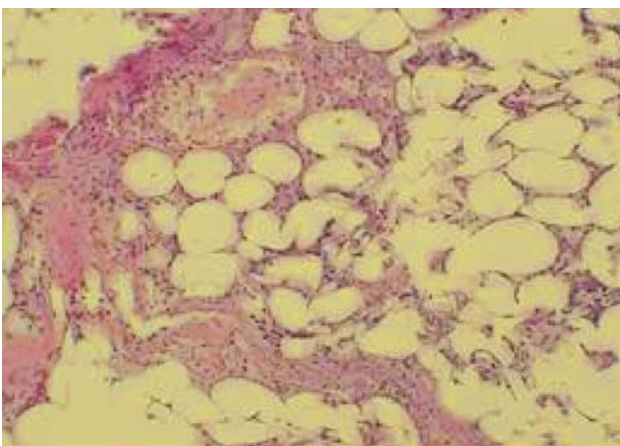


Figura 2. Epidermis sin alteraciones, dermis con escaso infiltrado PVS, bandas de colágeno gruesas y separadas.

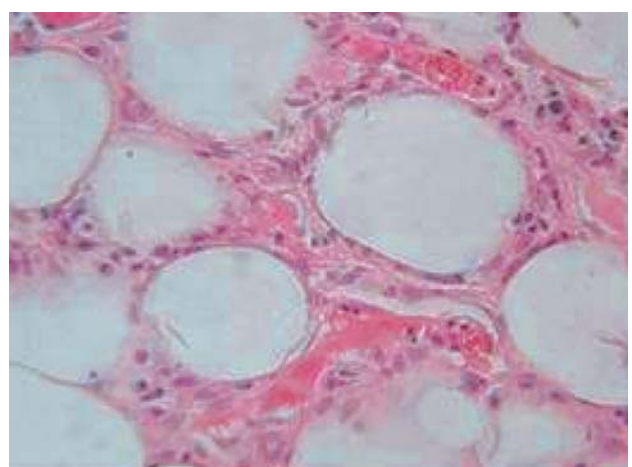


Figura 4. Paniculitis lobular y septal.

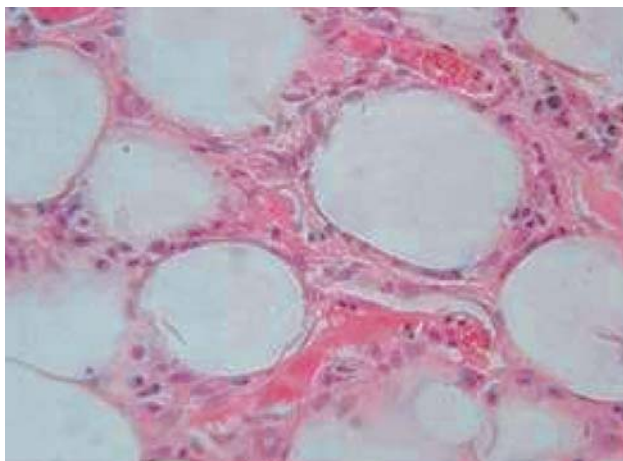


Figura 5. Infiltrado inflamatorio mixto, polvo nuclear

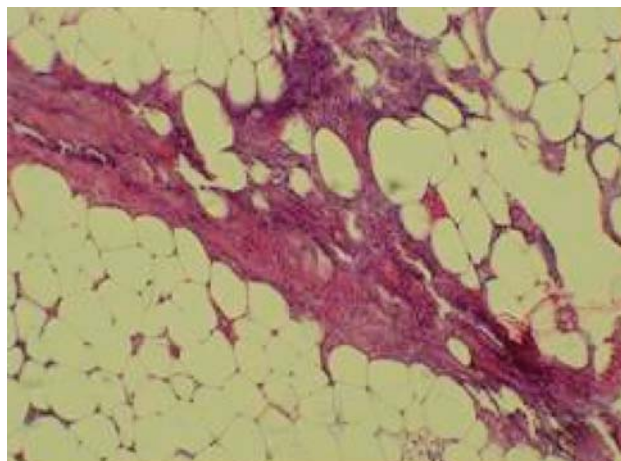


Figura 7. Necrosis septal y lobulillar

na 5 g/dl, hematocrito 17%), plaquetopenia (61 000 por mm³), evolución favorable de la azoemia y persistencia de signos de infección urinaria con microhematuria. Se complementa estudios, los que muestran hipoproteïnemia (4,1 g/dL; albúmina, 1,3 g/dL, y globulina, 2,8 g/dL), proteinuria 0,13 g/L (0,35 g/24h); bilirrubinemia y amilasemia en límites normales, DNA-DS 42,9 U/mL y ANA positivo 1/5120 patrón moteado grueso. En la histopatología, con la coloración habitual de hematoxilina-eosina, se observa epidermis sin alteraciones, dermis amplia, con escaso infiltrado perivascular superficial y bandas de colágeno gruesas y separadas, a mayor profundidad se encuentra paniculitis mixta con infiltrado celular a predominio linfohistiocitario, presencia de células plasmáticas, polvo nuclear y áreas de necrosis septolobulillar, no se evidencia vasculitis (Figuras 3 a 7).

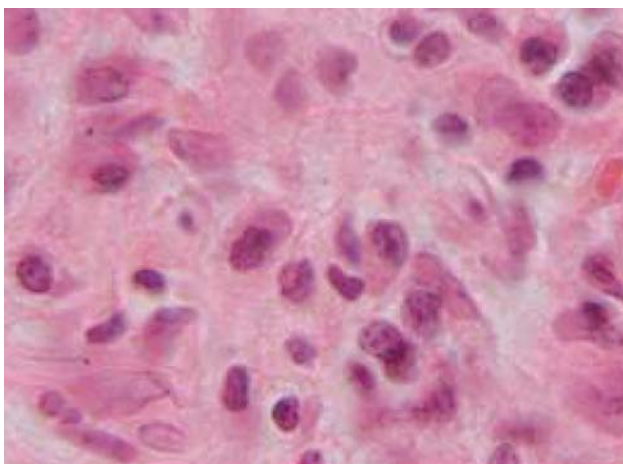


Figura 6. Infiltrado compuesto por linfocitos, histiocitos, polimorfonucleares, plasmocitos.

DISCUSIÓN

La primera asociación entre lupus eritematoso y nódulos subcutáneos fue descrita por Kaposi en 1883, posteriormente Samuel Irgang introdujo el término de lupus profundo (1940), más recientemente Tuffanely, Peters y Winkelmann han denominado a esta entidad como paniculitis lúpica^(7,8). La paniculitis lúpica o lupus eritematoso profundo, es una variante inusual de lupus cutáneo, definida como una complicación inflamatoria, crónica y recurrente del tejido adiposo subcutáneo que lleva a fibrosis^(1,2,6).

Se presenta en 1 a 3% de pacientes con lupus eritematoso cutáneo, 21 a 33% está asociada a lupus discoide y 10 a 24% a lupus eritematoso sistémico^(3,4,9). Aparece ocasionalmente en la infancia y es más frecuente en mujeres (4:1) entre los 30 y 60 años⁽⁵⁾. El trauma de la grasa subcutánea, inyectables, biopsias, son descritos como factores precipitantes, además se observó reactivación en zonas de cicatrices previas⁽²⁾. Puede aparecer antes, simultáneamente o después de otras manifestaciones de lupus eritematoso sistémico, 10 a 50% cumplen criterios para ser considerados portadores de LES, usualmente de curso moderado, la mayoría no desarrolla LES^(2,4,8). En nuestro caso no existen signos de lupus eritematoso cutáneo, sin embargo los hallazgos de serositis (derrame pleural, derrame pericárdico), alteración hematológica (anemia, plaquetopenia), anticuerpos antinucleares positivo, nefropatía (proteinuria), antecedentes de infección urinaria recurrente y tabaquismo, hacen suponer que está en el curso de un lupus eritematoso sistémico establecido.

Clínicamente se caracteriza por nódulos profundos o placas induradas bien definidos, de uno o varios centímetros,

a menudo dolorosos, cubiertos por piel normal o de lesiones de lupus eritematoso discoide, localizadas preferentemente en la parte proximal de extremidades superiores e inferiores, hombro, cara, glúteos y más raramente en el tronco, mama, grasa periparotídea y periorbital^(1,2,5,8). Presentaciones inusuales incluyen paniculitis que simula morfea, disposición lineal, asociada a lupus neonatal y formas generalizadas⁽⁶⁾. En su evolución dejan zonas deprimidas, atróficas, hiperpigmentadas y ocasionalmente ulceración^(10,11). No se reportaron casos de compromiso tan amplio de pared abdominal como el que se presenta, incluso llevando a la paciente a un estado de postración por la extensión de la paniculitis y fundamentalmente por el dolor asociado.

Los hallazgos histológicos son relativamente característicos. En más del 50% existen cambios de lupus discoide en epidermis y dermis (atrofia epidérmica, vacuolización de la basal, engrosamiento de la membrana basal, depósitos de mucina entre las bandas de colágeno e infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo). En la otra mitad, los cambios son confinados al tejido subcutáneo sin anomalías en dermis o epidermis, se presenta como una paniculitis mixta, mayormente lobular asociado a compromiso septal en el 82% de casos con infiltrado inflamatorio mixto predominantemente linfocitario, eosinófilos y células plasmáticas (91%)^(1,2,4,7). El infiltrado linfocítico suele agruparse en folículos linfoides que muestran un centro germinal y numerosos plasmocitos periféricos, este hallazgo no es patognomónico pudiendo encontrarse en morfea, eritema nodoso, paniculitis asociado con dermatomiositis y eritema indurado de Bazin^(1,7). La presencia de necrosis grasa es frecuente (69%), con hialinización posterior y eventual calcificación en fases tardías. El hallazgo de polvo nuclear (90%) se constituye en clave para el diagnóstico, puesto que es infrecuente en otras formas de paniculitis^(1,2). Las bandas de colágeno del septo aparecen hialinizadas y escleróticas conteniendo infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas. Además se describen vasculitis en pequeños vasos del lóbulo, necrosis hialina de la pared, mucina entre las bandas de colágeno y calcificación⁽⁷⁾. Nuestro caso no presentó cambios epidérmicos ni dérmicos, excepto bandas gruesas y separadas de colágeno en dermis. Los hallazgos en tejido subcutáneo fueron más específicos: paniculitis lobular y septal, infiltrado inflamatorio mixto linfocitario, eosinófilos, plasmocitos, polvo nuclear y necrosis grasa que confirman el diagnóstico a pesar de la ausencia de vasculitis y folículos linfoides que no son concluyentes por lo ya expuesto. El diagnóstico de certeza es histopatológico.

La inmunofluorescencia directa que muestra depósito lineal de IgM y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica puede ser de ayuda en casos inespecíficos, sin embargo, los depósitos de inmunocomplejos a nivel del pánículo adiposo son inconstantes. Serológicamente, los anticuerpos antinucleares suelen encontrarse en títulos bajos o ausentes y algunos autores sugieren que su presencia estaría en relación con una alta probabilidad de compromiso sistémico actual o durante su evolución^(2,4,12).

En cuanto al diagnóstico diferencial, debe realizarse fundamentalmente con el linfoma subcutáneo de células T *panniculitis-like*, eritema nodoso, eritema indurado de Bazin, paniculitis pancreática, paniculitis fría, paniculitis facticia, dermatomiositis y morfea profunda^(1,7,13).

El tratamiento incluye el uso de corticoides potentes bajo oclusión, pero frecuentemente son necesarios corticoides sistémicos o antimaláricos. También se reporta la efectividad de la dapsona y micofenolato mofetil^(10,14,15). Actualmente nuestra paciente recibe prednisona oral con buena respuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, Kerl H, Cerroni L. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol*. 2005; 32:396-404.
2. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):325-61.
3. Nitta Y. Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; 136:112-4.
4. Masías L, Cortéz F, García S. Placas induradas deprimidas en miembros superiores. *Dermatol Peru*. 2004;14(3):211-4.
5. Roustan G. Enfermedades del sistema inmune: Panniculitis. *Medicine*. 2001; 8(33):1723-30.
6. Nousari H, Kimyai-Asadi A, Provost T. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2):362-4.
7. Lamonedá C. Panniculitis en enfermedades del tejido conectivo: Lupus y esclerodermia. Tesis Doctoral Facultad de Medicina Universidad Complutense. 1992.
8. Mendiña M, Alaminos P, Benticuaga M, Ortego N, Callejas J, Parejo M. Hard skin with antiestetic depressions in young woman. *Arch Med*. 2005;1(3):15-17.
9. Saurit V, Campana R, Ruiz L, Ducasse C, Bertoli A, Agüero S, Alvarellos A, Caeiro F. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina*. 2003;63:283-7.
10. Callen J. Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management. *Austral J Dermatol*. 2006;47:13-27.
11. Garcia I, Roson E, Abalde M, Feal C, Cruces M. Coexistence of acquired localized hypertrichosis and lipoatrophy after lupus panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):799-800.
12. Adams B, Mutasim D. The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing. *Int J Dermatol*. 2000;39:887-891.
13. Lee J, Ahn S, Lee S. Facticial panniculitis induced by cupping and acupuncture. *Cutis*. 1995;55 217-8.
14. Morton S, Powell R. Management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical and Experimental Allergy*. 2001;31:686-93.
15. Werth V. Tratamiento actual del lupus eritematoso cutáneo. *Dermatology Online Journal*. 7(1):2.

RASH MACULOPAPULAR ERITEMATOSO, ARTRITIS, FIEBRE Y MENINGOENCEFALITIS EN ADULTO

Erythematous maculopapular rash, arthritis, fever and meningoencephalitis in adult patient.

Carlos Galarza^{1,3}, Ericson Gutiérrez^{1,3}, Rosario Macetas³, Maybe Mendoza³, Alfonso Gomez³, Willy Ramos¹, Alex Ortega¹, Martha Uribe^{1,3} Deny Gámez⁴,

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Enfermedad actual

Paciente de sexo femenino, 30 años, procedente de Lima, ama de casa, soltera, inicia enfermedad diez días antes del ingreso presentando cefalea global, dolor de garganta, cansancio, decaimiento y dolor de miembros inferiores. Dos días después se agrega fiebre y lesiones maculares eritematosas a nivel de tobillos y muslos. Luego presenta mialgias y artralgias generalizadas y el cansancio de torna más intenso. Dos días antes de su ingreso, refiere dolor muy intenso en manos, muñecas y tobillos que dificultan la deambulación acompañada de mialgias, fiebre y lesiones eritemato-papulares pruriginosas en piernas y tórax.

Examen clínico preferencial

Presencia de máculas eritematovioláceas diseminadas en todo el cuerpo, de patrón morbiliforme, asociadas a prurito. Muñecas y rodillas con signos de flogosis. Tobillo derecho con limitación para flexión y extensión. Adenopatías cervicales y submaxilares, móviles, no adheridas a planos profundos, dolorosas.

Exámenes auxiliares complementarios

Hemograma completo: leucocitos: 26520, eosinófilos: 2%, abastionados: 23%, segmentados: 66%, linfocitos: 6%, monocitos 3%, plaquetas: 368,000, VSG: 135 mm/h, PCR: 560 mg/l, Parvovirus B19, anticuerpos Ig M: 11.2 (V.N.: <10). Examen de orina: leucocitos 30-40 x C. Urocultivo,

antiestreptolisina, aglutinaciones, VDRL, serología, set de Brucella, ANA, FR, Hepatitis B, C, VIH, hemocultivo y cultivo de secreción faríngea: negativos. Ecografía abdominal: Hepatoesplenomegalia. Ferritina sérica: 2000 ìg /dL

Estudio anatomopatológico

Biopsia de piel tomada de miembro inferior derecho demuestra dermatitis perivascular superficial con eosinófilos compatible con reacción adversa a medicamentos.

Evolución

Al décimo día de hospitalización cursa con máculas y pápulas eritematovioláceas en extremo distal de dedos de pies que progresan en número y dimensiones en los siguientes días, posteriormente se agrega frialdad distal y confusión mental con episodios de agitación psicomotriz. Recibe pulsoterapia con metilprednisolona por tres días y evoluciona favorablemente del cuadro neurológico. Las lesiones dermatológicas remiten parcialmente y la paciente sale de alta. Se le realiza dosaje de IgG para Parvovirus B-19, un mes y medio después de iniciada la enfermedad con resultado negativo.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de rash maculopapular-eritematoso asociado a compromiso articular de aparición aguda, en una mujer adulta nos lleva a plantear los siguientes diagnósticos diferenciales: enfermedades del colágeno como las espondiloartropatías seronegativas, artritis psoriásica, artritis enteropática y síndrome de Reiter, los cuales pueden conducir a lesiones eruptivas cutáneas con compromiso articular⁽¹⁾. El rash maculopapuloeritematoso con compromiso articular también puede relacionarse a manifestaciones cutáneas de LES e incluso a las infecciones, sarcoidosis, el síndrome de Behçet, la colitis del ulcerativa crónica y la enfermedad de Crohn. En estos casos el compromiso articular disminuye o desapa-

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM (HNDM)

³ Facultad de Medicina UNMSM. Lima Perú

⁴ Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

Fecha de recepción: 14 de julio de 2006. Fecha de aceptación: 26 de julio de 2006.



Figura 1. Rash maculopapular eritematoso en paciente de 30 años.

rece en un lapso de pocas semanas a 6 meses⁽²⁾. La Enfermedad del suero es otro ejemplo de un reacción de hipersensibilidad que ocurre varios días después de la exposición a un componente sérico no propio o una droga y se manifiesta por una reacción dérmica tipo urticaria, fiebre, y artralgias⁽³⁾. En una reacción adversa a drogas el rash maculopapuloeritematoso es lo más común⁽⁴⁾, clínicamente, las lesiones aparecen a menudo primero en el tronco o en las áreas de presión o trauma y pueden extenderse a las extremidades de modo simétrico. Las lesiones son a menudo morbiliformes, rubeoliformes o escarlatiniformes y pueden imitar el exantema viral o bacteriano particularmente. El prurito y fiebre pueden estar presentes. El rash normalmente dura durante 1 a 2 semanas y desaparece una vez retirado el medicamento implicado⁽⁵⁾.

Las infecciones virales en la piel pueden invadir las articulaciones directamente o estimular una respuesta alérgica con erupción cutánea y dolor articular. Son ejemplos de erupciones cutáneas generalizadas con artralgias el sarampión y la rubéola pero raramente estos pacientes cursan con verdaderas artritis. Otros ejemplos de artralgia con respuesta inmune a infección incluye la vacuna contra viruela, e infecciones de hepatitis B, herpes simple y parvovirus⁽⁶⁾. La infección por Parvovirus B19 puede manifestarse en el adulto como un cuadro gripal o en forma de una poliartropatía y en ocasiones puede ser asintomático. La fase virémica ocurre una semana después de la exposición y se acompaña por malestar general, cefaleas, prurito leve, mialgias y escalofríos; hacia el final de esta fase, aparece la IgM específica; diez días después aparecen títulos de IgG. La fase postvirémica aparece aproximadamente en la tercera semana de exposición y se manifiesta como exantema cutáneo, prurito y poliartropatías⁽⁷⁾. En los adultos el rash se presenta primaria-



Figura 2. Máculas eritematovioláceas en extremo distal de los pies

mente en las superficies extensoras de los miembros inferiores, ocasionalmente puede observarse en plantas y palmas. La artralgia es más común en adultos y afecta mayormente a mujeres, típicamente se manifiesta como una poliartritis aguda, la cual daña preferentemente articulaciones periféricas⁽⁸⁾.

La enfermedad de Still (ES) es un desorden inflamatorio multisistémico, de origen desconocido, caracterizado por episodios de fiebre, rash cutáneo, artralgia/artritis y mialgia. El rash típico de la ES es macular o maculopapular, que suele observarse durante los episodios febriles. En la mayor parte de los casos se aprecia en el tronco y en las extremidades proximales aunque en ocasiones también la cara es afectada, el rash generalmente no es pruriginoso y muestra el fenómeno de Koebner. Se presentan también intensas artralgias generalmente de las grandes articulaciones (rodillas, muñecas, tobillos y carpos). Los ganglios linfáticos son móviles y blandos siendo los de la región cervical los más afectados. El dolor de garganta ha sido descrito como un dolor tipo quemazón constante localizado en el área de la faringe, suelen padecerlo hasta un 70% de los casos⁽⁹⁾.

DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

La biopsia de piel muestra dermatitis perivascular superficial con eosinófilos, compatible con reacción a drogas. En la reacción adversa a drogas, los cambios histopatológicos no son específicos. Existe un pequeño foco de espongirosis y cambio vacuolar sobre la capa basal. Un hallazgo característico es la presencia de queratinocitos apoptóticos poco comunes (cuerpos de Civatte) en la capa basal. Una paraqueratosis muy focal puede verse en las lesiones de cierta evolución⁽¹⁰⁾.

La dermis papilar a menudo se ve moderadamente edematosa y puede existir dilatación vascular. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto por linfocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y, menos frecuentemente algunas células plasmáticas; suele ser moderado y localizado alrededor de los plexos vasculares superficiales⁽¹⁰⁾.

En el Parvovirus B-19, los cambios histopatológicos son leves e inespecíficos. Existe una mínima dilatación vascular con discreto engrosamiento endotelial y un infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos, con variable fragmentación del colágeno y fibras elásticas. Las técnicas de anticuerpos monoclonales muestran al virus en las células endoteliales, un aspecto que se puede confirmar mediante microscopio electrónica⁽¹¹⁾.

En la ES, la histopatología se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto de la superficie de la dermis con invasión de linfocitos e histiocitos. La inmunohistoquímica es positiva algunas veces para el complemento e inmunoglobulinas^(9,12).

DIAGNÓSTICO

Dentro de las entidades clínicas presentadas, la infección por Parvovirus B19 y la ES, son las que más se acercan al diagnóstico de la paciente, aunque estas dos patologías podrían presentarse simultáneamente pudiendo ser la infección por Parvovirus B19 desencadenante de la ES, como lo demuestra Longo y col. en un paciente varón de 19 años al cual le encuentran títulos positivos para IgG y PCR para DNA de Parvovirus B19. En este caso la asociación entre el parvovirus B19 y la ES queda bien establecida⁽¹³⁾, sin embargo en nuestro caso la presencia de IgM en el límite inferior positivo, nos hizo pensar en una posible infección aguda por Parvovirus B19, sin embargo el posterior dosaje negativo de IgG, específica para esta entidad, alejó esta posibilidad.

Al descartar otras patologías y por las características clínicas, de laboratorio e histopatológicas y el cumplimiento de los criterios de Yamaguchi, se planteó el diagnóstico de ES del adulto.

COMENTARIO

No existe un consenso internacional para el diagnóstico de la ES del adulto, el más aceptado es el de Yamaguchi, que tiene una sensibilidad de 93,5%⁽¹⁴⁾ y que refiere criterios mayores: fiebre de 39°C o más de una duración superior a la semana, artralgias de una duración de 2 o más semanas, rash típico, macular o máculo-papular, rosado salmón, durante los picos febriles, leucocitosis (> 10,000/mm³) incluyendo >80% de granulocitos; y criterios menores: dolor de garganta, linfadenopatía y/o esplenomegalia, disfunción hepática (aumento de enzimas hepáticas, hepatomegalia), factor reumatoideo (FR) negativo y ANA negativo.

Nuestra paciente presentó siete criterios para el diagnóstico de ES, incluyendo los cuatro criterios mayores y entre los criterios menores, odinofagia, ANA y FR negativos.

Si bien es cierto la ES fue descrita en 1897 por el pediatra George W. Still en niños, la ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywaters en 1971 y actualmente es considerada por consenso como tal en pacientes mayores de 16 años. Esta enfermedad afecta característicamente a gente joven y tres cuartas partes de pacientes reportados están entre 16 y 35 años⁽¹⁵⁾. La fisiopatología es desconocida, las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad tipo HLA B17, B18, B35 y DR2 los cuales fueron asociados con un riesgo relativo de 2,1 a 2,9^(9,16).

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, se acompaña de una intensa reacción inflamatoria por lo que se le atribuye a una infección ser el agente desencadenante. Algunos estudios sugieren a las infecciones virales como rubéola, citomegalovirus,

virus Epstein Barr, virus herpes 6, hepatitis B, adenovirus y parvovirus B19 como desencadenantes de la ESA en pacientes genéticamente predispuestos⁽⁹⁾. Otros estudios proponen a infecciones bacterianas producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi* como importantes en la patogenia de la enfermedad⁽⁹⁾. La sintomatología es muy rica por ser sistémica, lo que no permite determinar el diagnóstico desde el inicio. Las manifestaciones más comunes son: la fiebre, que se presenta en 100% de los pacientes, de inicio agudo, entre 39 y 40°C, intermitente, principalmente de tipo vespertino aunque 20% puede presentar dos episodios febriles al día, con rápido retorno de la temperatura a niveles basales^(9,17,18). El rash evanescente típico es maculopapular, de color rosado salmón, generalmente observado en el tronco y extremidades, pudiendo ocurrir en cara, palmas o plantas, el rash generalmente es no pruriginoso (dos terceras partes) pero es más característico su migración natural; una sola lesión raramente persiste por más de una hora, este rash puede ser provocado por el rascado o frotado de la piel (fenómeno de Koebner) o puede ser provocado por el baño caliente o el estrés psicológico^(9,15,17,19). Las artralgias/artritis afectan al 94 a 100% de los pacientes, siguen generalmente un patrón poliarticular simétrico y migratorio, al inicio; con posterioridad se hace fijo. Predomina en las rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, principalmente las interfalángicas distales^(9,15,17,19). Las mialgias pueden ser generalizadas y severas, y su intensidad aumenta durante los episodios febriles; se ha descrito la elevación de enzimas musculares de forma transitoria^(19,20). La odinofagia fue descrita por primera vez por Bujack y col.⁽²¹⁾, se presenta en 70 a 90% de los pacientes, al examen destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos. Las adenopatías se han descrito en 50 a 70% de los pacientes, suelen ser de consistencia blanda y móviles; la región cervical es la más afectada⁽²²⁾. La esplenomegalia se presenta en 40 a 65% de los pacientes, la hepatomegalia, en 30% a 45% de los pacientes, las enzimas hepáticas se elevan en 70% de los casos y su significado es incierto⁽⁹⁾. La paciente presentó un episodio del compromiso del sensorio, entre las manifestaciones neurológicas de la ESA se describe meningoencefalitis y vasculitis cerebral⁽⁹⁾.

En los exámenes de laboratorio podemos evidenciar leucocitosis, VSG aumentada y la presencia de ANA y FR negativos que son característicos en la ES. Los niveles de ferritina sérica se elevan cinco veces más del límite superior normal⁽²³⁾, en nuestra paciente estuvieron elevados diez veces más; sin embargo algunos autores sugieren que este parámetro es inespecífico y se encuentra elevado en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. En cuanto al examen de orina se ha visto que los pacientes con ES del adulto pueden presentar alteraciones en el sedimento urinario; la proteinuria, coincidiendo con los picos febriles, es el hallazgo más frecuente.

Debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y a la ausencia de un test de diagnóstico específico, el diagnóstico se hace por exclusión, siendo consideradas estas condiciones: infecciones víricas como hepatitis, rubéola, infecciones por Parvovirus, Coxsackie, Citomegalovirus, endocarditis y tuberculosis; desórdenes granulomatosos como la hepatitis granulomatosa, sarcoidosis idiopática y la enfermedad de Crohn; y también se debe descartar vasculitis, poliarteritis nodosa, arteritis granulomatosa de Wegener o de Takayasu, leucemia, entre otras^(9,15,17,19,20).

La evolución habitual es en forma de brotes que pueden ser separados incluso por años, las recidivas varían en frecuencia y gravedad. En cuanto al pronóstico de esta enfermedad hasta el presente se considera incurable, sin embargo, en el 75% al 80% de los casos remite por completo. El peor pronóstico se da para los pacientes con comienzo poliarticular y artritis de las articulaciones proximales (hombro y cadera) y cuando requirió tratamiento con corticoides durante la infancia^(9,15,17,19,20).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136:896-907.
2. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, vol. 5, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002:4683
3. Yerushalmi J, y col. Serum sickness-like reactions. *Cutis* 2002; 69:395-7
4. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-70.
5. Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? *Curr Op Allergy Clin Immunol.* 2005;5:317-21.
6. Ray FK. Arthritis Associated with Dermatologic Conditions. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7(3):227-40.
7. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol.* 2000;31(4):488-97.
8. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, et al. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol.* 2000;50(5):307-16.
9. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):564-72.
10. Pichler WJ, Yawalkar N, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):229-38.
11. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol.* 2000;31(4):488-97.
12. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):1003-8.
13. Longo G, y col. Still's disease, severe thrombocytopenia, and acute hepatitis associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis.* 1998;26:994-5.
14. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
15. Holgado S, Valls M, Olive A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:32-7
16. Louthrenoo W, et al. Adult onset Still's disease: Clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheum.* 2001;7(5):301-7.
17. Repiso M, Elizondo MJ. Enfermedad de Still del adulto en Atención Primaria Semergen. 2002;28(5):242-44.
18. Mert A, Ozaras R, Tabak F, y col. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89-93.
19. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(2):76-80.
20. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(5):663-76.
21. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24(3):592-7.
22. Jeon YK, et al. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol.* 2004;57:1052-6.
23. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.



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