

# Eritema nudoso y otras paniculitis

CASTELLANO CUESTA JA<sup>1</sup>, VELASCO PASTOR M<sup>2</sup>, ALFARO RUBIO A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología, <sup>2</sup>Servicio de Dermatología  
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Correspondencia: Dr. Juan Antonio Castellano Cuesta - Hospital Arnau de Vilanova - Valencia

✉ inca63@terra.es

## INTRODUCCIÓN

Las paniculitis son un grupo de enfermedades de etiología y pronóstico muy variados, que ponen a prueba la pericia del médico más avezado (Tabla 1). No en vano, la distinción clínica entre ellas muchas veces no es posible, aun para el médico experto. Incluso el diagnóstico diferencial histopatológico constituye una tarea ardua para el anatomopatólogo interesado en esta patología, ya que procesos de enorme trascendencia, como son los linfomas del tejido celular subcutáneo, podrían confundirse con otros más banales. Teniendo en cuenta estos hechos, se puede considerar a las paniculitis como una de las entidades imitadoras y, generalmente, se requerirá un equipo multidisciplinar para su correcto diagnóstico y tratamiento.

## ERITEMA NUDOSO

### Concepto

El eritema nudoso (EN) es la variante clínico-patológica más frecuente de paniculitis. Consiste en una reacción cutánea que puede asociarse con una amplia variedad de enfermedades o situaciones clínicas (infecciosas, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes sistémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, uso de determinados fármacos, embarazo y neoplasias, entre otras). Característicamente, se manifiesta por la aparición de nódulos y placas sobreelevadas, eritematosas, calientes y dolorosas, localizadas en la zona pretibial y con una distribución simétrica. Inicialmente, los nódulos son de color rojo brillante, pero en pocos días se vuelven de color rojo claro o púrpura y, finalmente, toman una apariencia

**TABLA 1**

### CLASIFICACIÓN DE LAS PANICULITIS

#### Septales con vasculitis

- Vasculitis leucocitoclástica
- Panarteritis nodosa sistémica
- Panarteritis nodosa cutánea
- Tromboflebitis superficial migratoria
- Calcifilaxis

#### Septales sin vasculitis

- Eritema nudoso
- Paniculitis migratoria nodular subaguda
- Necrobiosis lipoídica diabeticorum
- Paniculitis esclerodérmica
- Morfea profunda
- Fascitis eosinofílica
- Síndrome eosinofilia-mialgia
- Nódulo reumatoideo
- Granuloma anular subcutáneo
- Xantogranuloma necrobiótico
- Enfermedad de Whipple

#### Lobulillares con vasculitis

- Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)
- Enfermedad de Behçet
- Eritema nodoso leproso
- Fenómeno de Lucio
- Enfermedad de Crohn

#### Lobulillares sin vasculitis

*Físicas:* A frigore, traumática, facticia y química.

*Infecciosas:* bacterias piógenas, tuberculosis, micobacterias atípicas, sífilis, lepra, micosis subcutáneas y profundas.

*Enzimáticas:* Asociada a enfermedad pancreática, déficit de  $\alpha$  1-antitripsina.

*Inmunológicas:* lúpica, dermatomiositis, artritis reumatoide, hipocomplementemia, sarcoidosis subcutánea, síndrome de Sweet subcutáneo, paniculitis lipoatrófica.

*Neoplásicas:* Linfomas, leucemias, paniculitis histiocítica citofágica.

*Asociadas a depósitos:*

- De grasa (propias de los niños): Esclerema neonatorum, necrosis grasa del recién nacido, paniculitis postcorticoides.

- De calcio: Paniculitis calcificada en la insuficiencia renal (calcifilaxis).

- De ácido úrico: Paniculitis gotosa.

- De medicamentos: Meperidina, pentazocina, otros.

- De colesterol: Paniculitis hemorrágica por émbolos de colesterol.

*Otras:* Paniculitis lobular idiopática (enfermedad de Weber-Christian), paniculitis eosinofílica, enfermedad de Rothman-Makai, lipogranulomatosis subcutánea, lipodermatoesclerosis, paniculitis esclerosante postirradiación.

amarillenta, azulada o verdosa, simulando el aspecto de una equimosis profunda. Los nódulos no se ulceran y curan

sin dejar atrofia ni cicatriz. Habitualmente, regresan de forma espontánea en unas pocas semanas. Desde el punto de

vista histológico el EN es el prototipo de una paniculitis de predominio septal, sin vasculitis. Los septos de la grasa subcutánea están engrosados e infiltrados por células inflamatorias que se extienden a las áreas periseptales de los lobulillos grasos. La composición de dicho infiltrado inflamatorio varía con el tiempo de evolución de la lesión. Un hallazgo histopatológico característico son los granulomas radiales de Miescher, los cuales consisten en pequeños agregados nodulares de histiocitos dispuestos radialmente alrededor de una hendidura central con forma variable. El tratamiento del EN debe ir dirigido a la enfermedad causal, si ésta puede identificarse y el reposo en cama suele ser el único tratamiento necesario<sup>1,2,3,4</sup>.

### Epidemiología

El EN tiene una incidencia muy variable (de 5 a 25 casos por 100.000 habitantes/año), de unas regiones a otras. En los adultos es más frecuente en las mujeres (ratio 5:1), sin embargo, en los niños la incidencia es similar en ambos sexos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, su máxima incidencia ocurre entre los 30 y 50 años. La etiología y características epidemiológicas pueden ser variables de unas zonas geográficas a otras, dependiendo de la prevalencia de las diferentes enfermedades causales, sobre todo las de origen infeccioso y la sarcoidosis. Se ha descrito una mayor incidencia en invierno y primavera, quizá en relación con la aparición de infecciones de vías respiratorias altas.

### Etiología

Entre el 30% y el 50% de los casos de EN son idiopáticos. Requena y Sánchez Yus han recogido recientemente más de 150 causas diferentes de eritema nudoso secundario<sup>4</sup>. Aunque la etiología es pues muy variada (Tabla 2), en nuestro medio, la mayoría de las veces se debe a infecciones faríngeas por *Streptococcus β hemolítico del grupo A*, infecciones intestinales por diferentes microorganismos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia o Campylobacter*), tuberculosis, fármacos (sobre todo los antibióticos betalactámi-

cos, sulfamidas y anticonceptivos orales), sarcoidosis y embarazo. No obstante, teniendo en cuenta la diversidad etiológica y la potencial gravedad de algunas de las enfermedades que lo provocan, es preciso realizar una valoración adecuada de todos los pacientes que permita diagnosticar o descartar los casos más graves precozmente<sup>1-15</sup>.

### Infecciones

Las infecciones faríngeas o de otra localización producidas por *Streptococcus β hemolítico del grupo A* son una de las causas detectables más frecuentes de EN. Las lesiones cutáneas suelen aparecer dos o tres semanas después del episodio de faringitis.

Las infecciones del tracto intestinal (*Salmonella enteritidis y typhimurium*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica o Campylobacter jejuni*) se han convertido en los últimos años en una de las principales etiologías del EN, tanto en nuestro medio<sup>11</sup> como en otros países europeos (por ejemplo, Francia y Suecia), en detrimento de la tuberculosis. Las infecciones por *Yersinia enterocolitica* pueden producir enterocolitis, síndrome pseudoapendicular, sepsis, linfadenopatías, artritis reactivas, alteración de la función hepática y EN. En la brucelosis puede aparecer EN o una paniculitis lobular con o sin vasculitis. El diagnóstico puede establecerse mediante aglutinaciones, prueba de Rosa de Bengala, hemocultivos, cultivo de la lesión cutánea o de la punción aspirativa de la médula ósea.

La tuberculosis primaria es otra causa importante de EN, sobre todo en los países en vías de desarrollo. En nuestro país aún constituye un grupo etiológico destacable. Los nódulos cutáneos pueden aparecer incluso antes de hacerse positiva la reacción de Mantoux. También se han descrito casos de EN inducidos por la realización de la propia prueba de Mantoux o por la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG). Además, el EN puede ocurrir en personas con una reacción de Mantoux positiva pero en las que no se detecta foco de infección tuberculosa. Estos casos también precisan trata-

miento tuberculostático estandarizado. El eritema indurado de Bazin se observa más raramente que el EN tuberculoso<sup>12</sup>; es una paniculitis lobulillar, con vasculitis, reactiva a una infección tuberculosa a distancia (se describe más adelante en el apartado de otras paniculitis). Las micobacterias atípicas (*Mycobacterium marinum*, *M. chelonae*, *M. terrae*, *M. goodii*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. xenopi* y *M. simiae*) pueden producir también diferentes tipos de paniculitis, además de infecciones de partes blandas, artritis, tenosinovitis y abscesos fistulizados.

Las micosis profundas producidas por *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis* son propias del oeste y suroeste de Estados Unidos, pero podrían aparecer en nuestro país en personas que hayan viajado a zonas endémicas.

La infección por parvovirus B19 también puede inducir la aparición de EN, pero son más frecuentes otras lesiones cutáneas como el eritema infeccioso, las lesiones purpúricas y el edema en guante y calcetín.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* también puede ser el origen de un EN.

El EN leproso es un término inadecuado para describir una vasculitis por depósito de inmunocomplejos, que ocurre exclusivamente en pacientes con lepra multibacilar, especialmente en las formas lepromatosa (LL) y borderline lepromatosa (BL)<sup>6</sup>. La mayoría de las veces se desarrolla cuando el tratamiento de la enfermedad resulta en la muerte masiva de bacilos de la lepra. Las lesiones cutáneas pueden ser nodulares, necróticas, pustulosas o hemorrágicas y afectan la cara con frecuencia, hecho que no suele ocurrir en el EN. Los casos más graves originan fiebre, neuritis, ulceraciones cutáneas, linfadenopatías, iridociclitis, orquitis, artritis, dactilitis, periostitis y afectación renal. El cuadro clínico suele ser subagudo o crónico, habitualmente con una duración de 6 a 18 meses. Desde el punto de vista histológico afecta inicialmente la dermis, y una vez se

extiende al tejido celular subcutáneo, los vasos sanguíneos de los lobulillos grasos se ven dañados por un proceso de vasculitis, necrosis fibrinoide y trombos intraluminales. Con tinciones especiales pueden observarse bacilos (*Mycobacterium leprae*) muertos y degenerados o antígenos de los mismos. En las lesiones se observa depósito de inmunocomplejos, complemento, infiltrado predominante de linfocitos T CD-4, TNF-alfa e IL-6. El tratamiento consiste en talidomida, corticoides y/o clofazimina.

Por otra parte, una gran variedad de microorganismos pueden originar una paniculitis lobulillar sin vasculitis, por invasión microbiana directa del tejido celular subcutáneo, que no debe ser confundida con el EN verdadero. Es conocida con la denominación de paniculitis infecciosa o séptica.

**Fármacos**

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos suponen entre el 5% y el 25% de todos los casos de EN. Se ha descrito una amplia variedad de medicamentos como agentes etiológicos, pero los más frecuentemente reconocidos son los antibióticos betalactámicos, sulfamidas, bromuros, yoduros, antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales. Ante la sospecha fundada de que un fármaco sea el desencadenante del EN, debe ser suspendido y no volver a reintroducirse con finalidad diagnóstica.

La retirada o reducción de los corticoides raramente puede producir en los niños una paniculitis lobulillar sin vasculitis (paniculitis postcorticoidea), que se manifiesta habitualmente por placas paniculíticas localizadas en las mejillas, por lo que no suele confundirse con el EN.

**Causas hormonales**

El EN ocurre en el 4,6% de las mujeres embarazadas, probablemente como resultado de la producción de estrógenos y del desequilibrio de la relación estrógenos-progestágenos. Asimismo, el embarazo supone aproximadamente el 2% de las causas de EN. Tanto la terapia hormonal sustitutiva como los anticonceptivos orales han sido implicados

**TABLA 2**

<b>ETIOLOGÍA DEL ERITEMA NUDOSO</b>
<b>Idiopática:</b> 30%-50%.
<b>Embarazo</b>
<b>Bacterias:</b> <i>Streptococo betaemolítico</i> , estafilococos, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , tuberculosis, vacunación con BCG, micobacterias atípicas, yersiniosis, salmonelosis, shigelosis, brucelosis, rickettsiosis (fiebre Q, fiebre botonosa mediterránea), leptospirosis, tularemia, bartonelosis (enfermedad por arañazo de gato, <i>-Bartonella henselae-</i> ), sífilis, lepra, enfermedad de Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> ), meningococia, gonococia, chancroide, infecciones por <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Chlamydia</i> (linfogranuloma venéreo y psitacosis) y <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Pasteurella pseudotuberculosis</i> , entre otras.
<b>Hongos:</b> Coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, esporotricosis, nocardiosis, mucormicosis, aspergilosis, dermatofitosis ( <i>Trichophyton</i> ).
<b>Virus:</b> Mononucleosis infecciosa, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, HIV, sarampión, varicela, poxvirus (nódulo del ordeñador y enfermedad vírica de Orf).
<b>Parásitos:</b> Protozoos (amebiasis, giardiasis, toxoplasmosis), cestodos (teniasis), nematodos (ascaridiasis), hidatidosis, tricomoniasis.
<b>Fármacos:</b> Penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino, sulfonamidas, sulfonilureas, cotrimoxazol, estreptomina, minociclina, nitrofurantoína, bromuros y yoduros, anticonceptivos orales (etinilestradiol, noretinodrel), progesterona, sales de oro, salicilatos, codeína, azatioprina, propiltiouracilo, barbitúricos, hidantoína, fenacetina, carbamacepina, IECAS, ARA II, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de la aromatasa, factor estimulador de colonias granulocíticas, fluoxetina y parocetina, entre otros.
<b>Enfermedades malignas:</b> Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias, carcinoma de células renales, carcinoma de cérvix, sarcomas, carcinoma pelviano postradioterapia, carcinoide, carcinoma gástrico, colorrectal, pulmonar, hepático y pancreático.
<b>Otras:</b> Sarcoidosis (síndrome de Löfgren), enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis), enfermedad celíaca, enfermedad de Behçet, síndrome de Reiter, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, panarteritis nodosa, síndrome de Sweet, enfermedad de Still del adulto, acné fulminans, síndrome de Sjögren, nefropatía Ig A, hepatitis crónica activa, mastitis granulomatosa.

como factores etiológicos, pero desde hace dos décadas, con la comercialización de fármacos con dosis fisiológicas de estrógenos, la aparición de la enfermedad ha disminuido.

**Sarcoidosis**

La sarcoidosis, aunque es una enfermedad relativamente rara en nuestro medio (tasa de incidencia anual de 1,36 casos

por 100.000 habitantes), puede ser la causa de hasta el 20% de los casos de EN. En ocasiones, éste se manifiesta en forma de placas cutáneas sobrelevadas, amplias, calientes, de color rojo púrpura, localizadas alrededor de los tobillos, en vez de los nódulos subcutáneos pretibiales característicos. Cuando se asocia con adenopatías hiliares y poliartritis o poliartralgias constituye el síndrome

de Löfgren, el cual suele ser de buen pronóstico, ya que tiende a ser autolimitado en seis a ocho semanas. Cursa habitualmente con fiebre y afecta a mujeres jóvenes entre los 20 y 30 años de edad. Las lesiones radiológicas y su extensión deben confirmarse mediante TAC torácica. Aparte del EN típico, también existe una forma de paniculitis lobulillar sin vasculitis, con presencia de infiltrados inflamatorios granulomatosos, no caseificantes, y células multinucleadas gigantes. Esta forma clínica se ha denominado sarcoidosis nodular subcutánea o sarcoide de Darier Roussy.

#### *Enfermedades inflamatorias intestinales*

Los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, pueden presentar manifestaciones clínicas extraintestinales aproximadamente en el 50% de los casos. Las más frecuentes son las articulares (artritis, sacroilitis y espondilitis anquilosante), el EN, pioderma gangrenoso, vasculitis nodular, síndrome de Sweet, uveítis, tromboembolismo venoso y alteraciones hepatobiliares. Las manifestaciones extraintestinales, en general, son más frecuentes en las mujeres, en los pacientes corticodpendientes, en las formas de afectación colónica y durante los episodios agudos intestinales. El EN es más frecuente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, puede recaer y, en ocasiones, ha precisado del uso de corticoides e infliximab para su control. También se han publicado algunos casos aislados de EN asociado con enfermedad celíaca.

#### *Enfermedades autoinmunes sistémicas*

La enfermedad de Behçet se puede asociar con lesiones características de EN o, más frecuentemente, con paniculitis lobulillar o mixta (septo-lobulillar), acompañada de vasculitis leucocitoclástica o linfocítica prominente, hecho que asemeja estas lesiones a la vasculitis nodular y las diferencia del EN<sup>17,18</sup>. El síndrome de Sweet subcutáneo puede manifestarse como paniculitis lobulillar neutrofílica o como paniculitis septal

granulomatosa. Por otra parte, la concurrencia clínica de EN y síndrome de Sweet es relativamente frecuente. El lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, la policondritis recidivante<sup>19</sup> y la enfermedad de Takayasu, pueden asociarse a verdaderas lesiones histológicas de EN, si bien, con mayor frecuencia, lo hacen a otras lesiones paniculíticas lobulillares o vasculíticas que remedan al EN sin serlo.

#### *Neoplasias*

El EN puede asociarse a neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas) y más raramente a neoplasias de tejidos sólidos (carcinoma pancreático, colorectal, pulmonar, de células renales, del cérvix uterino, tumor carcinoide, feocromocitoma, etc...). Por su rareza, la mayoría de los casos descritos son casos clínicos aislados. En la enfermedad de Hodgkin, otras alteraciones cutáneas paraneoplásicas como el prurito, eccema y la micosis fungoides son más frecuentes que el EN. También puede ocurrir infiltración lobulillar linfomatosa, leucémica o metastásica de la piel simulando un EN. Por este motivo, cuando el anatomopatólogo estudia una lesión paniculítica debe mantener un índice de sospecha adecuado que le permita distinguir con certeza estos casos graves, en ocasiones difíciles de diferenciar desde el punto de vista histopatológico y prácticamente imposible desde el punto de vista clínico<sup>20</sup>.

#### **Patogenia**

El mecanismo íntimo de producción del EN y de otras paniculitis no se conoce, probablemente sea multifactorial. Podría tratarse de un proceso de base inmunológica mediado por autoanticuerpos, inmunocomplejos circulantes, activación del complemento, vasculitis o hipersensibilidad celular retardada. El depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento serían responsables de las lesiones histopatológicas.

Pueden concurrir factores reactivos (eritema nudoso, vasculitis nodular,

ciertas infecciones a distancia), infecciosos (paniculitis infecciosas), autoinmunitarios y vasculíticos (paniculitis lúpica, de la esclerodermia, dermatomiositis, artritis reumatoide, panarteritis nodosa y otras vasculitis), metabólicos (necrosis grasa de origen pancreático, necrosis grasa del recién nacido, esclerema neonatorum, paniculitis post-esteroides, deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, calcifilaxis), físicos (a frigore, traumáticas, facticias, químicas), neoplásicos (leucemias, linfomas, paniculitis histiocítica citofágica o tumores de tejidos sólidos) o paraneoplásicos (tromboflebitis migratoria superficial).

#### **Anatomía patológica**

Histológicamente, en el EN se observa una paniculitis septal aguda o granulomatosa, con algún grado de infiltración de la periferia de los lóbulos adiposos, pero respetando el resto del lóbulo. El infiltrado inflamatorio está constituido por neutrófilos, linfocitos, histiocitos y células gigantes de cuerpo extraño. Son característicos los nódulos radiales de Miescher, compuestos por grupos de macrófagos dispuestos alrededor de una hendidura con forma estrellada o de banana. También puede observarse inflamación de venas septales y hemorragia. Rara vez se observan hallazgos atípicos que pueden llevar a confusión diagnóstica: infiltrados de predominio neutrofílico con necrosis focal, vasculitis de arterias de mediano calibre o paniculitis lobulillar de predominio linfocitario<sup>21</sup>.

De acuerdo a estos hallazgos y según la clasificación de Ackerman y Ragaz se catalogan las lesiones en tempranas (incipientes), bien establecidas (activas) y tardías (regresión, fibrosis):

*Lesión temprana (incipiente):* Se caracteriza por ensanchamiento con edema e infiltrado inflamatorio de los septos; el infiltrado inflamatorio está constituido por neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histiocitos. Se observan ocasionales neutrófilos en la periferia de los lóbulos grasos. También es habitual la dilatación capilar y venular, así como la presencia

FIGURA 1

## NÓDULOS DE ERITEMA NUDOSO



FIGURA 2

## LESIONES DE ERITEMA NUDOSO



Figura 1.- Nódulos de Eritema nudoso en cara anterior de piernas

Figura 2.- Lesiones de eritema nudoso con evolución contusiforme

de infiltrado inflamatorio difuso en la dermis superficial y profunda, especialmente de linfocitos.

*Lesión establecida (activa):* El proceso inflamatorio se distribuye homogéneamente en las tres zonas. En los septos se aprecia fibrosis con denso infiltrado inflamatorio mixto, abundantes células gigantes multinucleadas, eosinófilos y escasos neutrófilos. Los lóbulos grasos quedan constreñidos por el compromiso septal y pueden mostrar fibrosis central, células espumosas e infiltración granulomatosa con células multinucleadas localizadas en la periferia del lobulillo. También aparece infiltrado inflamatorio difuso en la dermis.

*Lesión tardía (regresión, fibrosis):* Los septos presentan marcada fibrosis, algunos lóbulos quedan notablemente reducidos y obliterados. Se aprecian escasas células espumosas e histiocitos en los lóbulos. Asimismo, se pueden observar melanófagos en la superficie superior de la dermis.

### Manifestaciones clínicas

La erupción característica consiste en la aparición de comienzo repentino de nódulos eritematosos, dolorosos y simétricos en las zonas pretibiales<sup>22-24</sup>. De manera menos frecuente puede haber una afectación más extensa y aparecer nódulos en las caras laterales de las piernas, las rodillas, la cara extensora de los brazos, los muslos, e incluso la cara y el cuello<sup>25, 26</sup>. Los nódulos suelen tener un tamaño entre 1 y 5 cm de diámetro y es habitual que aparezcan de forma simétrica. Al inicio son de color rojo brillante y de contornos mal definidos, pero dejan un claro relieve sobrelevado en la piel afecta. Suelen ser muy dolorosos y están calientes a la palpación. Pueden ser confluentes formando placas eritematosas de diversos tamaños y afectar zonas amplias del tegumento.

En pocos días cambian de aspecto y se transforman en un color rojo claro o púrpura, a la vez que se hacen aplanados (Figuras 1 y 2). Al final, tienen una apariencia amarillenta o gris verdosa que recuerda el aspecto contusiforme de un

hematoma profundo. El hecho de que el color de las lesiones se modifique con el tiempo es una característica específica que permite realizar el diagnóstico del EN en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. Las lesiones nunca se ulceran y cuando se resuelven lo hacen sin dejar atrofia ni cicatriz. La erupción suele durar entre 3-6 semanas, aunque las lesiones pueden persistir más de ese tiempo. En general no suele recurrir, excepto en los casos idiopáticos o en los secundarios a infecciones estreptocócicas recidivantes<sup>22</sup>.

Es habitual la presencia de artralgias y fiebre de hasta 38-39° C y, en ocasiones, puede acompañarse de fatiga, mal estado general, cefalea, dolor abdominal, vómitos, tos y diarrea. A veces puede ocurrir epiescleritis o conjuntivitis flictenular. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son la presencia de linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y pleuritis.

En los niños, las lesiones de EN suelen durar algo menos de tiempo y se acompañan de artralgias con menor frecuencia que en los adultos<sup>24, 25, 26</sup>.

Se describen algunas variantes clínicas especiales como son el EN crónico, que incluye las entidades anteriormente denominadas como EN migrans o paniculitis nodular subaguda migratoria de Vilanova y Piñol<sup>27</sup>. Se trata de lesiones con una histología idéntica al EN pero con una evolución clínica diferente. Las lesiones aparecen en las piernas, pero son asimétricas y frecuentemente unilaterales. Se inician como un nódulo que experimenta un crecimiento centrífugo, regresando por el centro y adquiriendo una forma anular o arciforme. No presentan evolución contusiforme y curan sin dejar cicatriz, tan sólo una pigmentación y descamación transitorias. Son dolorosas aunque menos que las lesiones de EN clásico<sup>28</sup>. La duración puede oscilar de semanas a meses, y su comienzo se ha visto relacionado con el embarazo y el uso de anticonceptivos.

Aunque en la actualidad todavía está sometido a discusión, para algunos autores el eritema nudoso migratorio, la paniculitis subaguda nodular migratoria y el eritema nudoso crónico son variantes clínicas que representan un espectro evolutivo del EN<sup>28,29</sup>.

Otra forma clínica especial es el EN plantar. Se trata de una rara variante que aparece en niños y adultos jóvenes y que se caracteriza por la aparición de nódulos eritematosos y dolorosos en las palmas de las manos o en las plantas de los pies después de realizar una actividad física. A menudo es un proceso unilateral y suele durar pocos días<sup>30-33</sup>.

## Diagnóstico

### Sindrómico

Se basa en las características clínicas del propio EN. No suelen existir problemas diagnósticos porque las manifestaciones clínicas son bastante típicas. En caso de dudas se recurre al estudio biopsico. En diferentes estudios la realización de biopsia se lleva a cabo entre el 50 y el 100% de los pacientes, reflejando hábitos desiguales en la práctica clínica. En esta decisión es fundamental la opinión de un dermatólogo, dada la gran variedad de paniculitis que pueden remedar al EN. Algunos autores opinan que la

realización de la biopsia debe ser obligada, ya que la distinción clínica entre las diferentes paniculitis no es posible y algunos diagnósticos pueden ser de gran trascendencia.

### Etiológico

Dado el gran número de procesos que pueden originar el EN, es preciso optimizar su estudio para que éste resulte costo-eficaz. En una serie española de 106 pacientes (82 mujeres) diagnosticados de EN por biopsia, en el momento del diagnóstico, el 36,8% fueron idiopáticos. La sarcoidosis y las infecciones respiratorias no estreptocócicas fueron las enfermedades desencadenantes más frecuentes. Sólo un caso de los 35 pacientes con diagnóstico inicial de EN idiopático, tras un seguimiento de al menos 1 año, fue diagnosticado de EN secundario<sup>22</sup>.

El mejor modelo diagnóstico predictivo de EN secundario, en este estudio, incluyó una radiografía de tórax patológica, una historia previa de infección respiratoria no estreptocócica, y un cambio significativo en el título de antiestreptolisina O (ASLO) en dos determinaciones consecutivas, realizadas en un intervalo de 2-4 semanas. Asimismo, la presencia de sinovitis periférica, una prueba de Mantoux positiva y una historia de diarrea sugerían la presencia de EN secundario. Este modelo muestra alta sensibilidad y especificidad en la población estudiada.

En otras series, la presencia de tos fue muy específica de los pacientes con tuberculosis y sarcoidosis, la artritis periférica de las enfermedades de Crohn y de Behçet y las recidivas de EN sólo aparecieron en las formas idiopáticas<sup>15</sup>.

Así pues, un estudio básico que incluya historia clínica minuciosa (embarazo, fármacos, fiebre, tos, dolor de garganta, síntomas de infección respiratoria, diarrea, dolor abdominal y recidivas previas), exploración física de las articulaciones periféricas buscando sinovitis, 2 determinaciones consecutivas de títulos séricos de ASLO, una prueba de Mantoux y una radiografía de tórax, pueden ser suficientes para reali-

zar el diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos de EN secundario, en pacientes en los cuales la enfermedad se ha demostrado previamente por estudio histopatológico.

Dado que la prevalencia relativa de las enfermedades que causan EN secundario puede ser muy variable de unas zonas geográficas a otras, estas pautas no son aplicables de un modo generalizado a todos los grupos poblacionales y precisarán adaptaciones concretas a cada lugar. En la tabla 3 se detallan las principales exploraciones complementarias que pueden ayudar a establecer la etiología de los casos secundarios.

### Histopatológico

Ya se ha comentado la necesidad frecuente de biopsia para asegurar el diagnóstico de EN y poder diferenciarlo de otros tipos de paniculitis. Es precisa la colaboración de un anatomopatólogo experimentado en este tipo de patología para poder orientar adecuadamente un diagnóstico diferencial. Enfermedades muy diversas, algunas de ellas de un pronóstico sombrío, como los linfomas cutáneos, otras con un tratamiento específico curativo, como la tuberculosis, precisan un diagnóstico certero y precoz por motivos obvios.

Es preciso el estudio sistemático de la epidermis, dermis e hipodermis, para ver la localización de las lesiones, con especial énfasis en los septos y lobulillos grasos. Por lo tanto la biopsia debe ser profunda. Es importante la distribución y características del infiltrado inflamatorio, los cambios de la dermis, la presencia de necrosis grasa y el tipo de ésta (coagulativa, liquefactiva, caseosa, pancreática, etc...), la localización de las áreas necróticas, presencia o no de vasculitis, el tipo de vasos afectados y la existencia de lesiones características (nódulos radiales de Miescher, necrosis caseosa del tejido celular subcutáneo, células "fantasma" correspondientes a adipocitos necróticos sin núcleo, células en "bolsa de habas", células neoplásicas, necrosis lipomembranosa, granulomas, fibrosis hialina, folículos linfoides, material extraño birrefringente, etc...).

Todo ello será crucial en la difícil tarea de delimitar la entidad clínica responsable de la paniculitis.

**Pronóstico**

La evolución natural de la mayoría de los casos de EN es hacia la curación espontánea de las lesiones, sin complicaciones<sup>34</sup>. Esto significa que cada lesión individual tarda en curar, sin tratamiento, unas 4 semanas. En casos más persistentes el periodo de curación puede prolongarse hasta las 6 semanas. Si el proceso dura más, debemos distinguir tres situaciones: aquellas en las que la causa se mantiene (por ejemplo la toma de un fármaco), un EN recidivante, que suele corresponder a casos idiopáticos u ocasionados por infecciones recurrentes como las estreptocócicas y el verdadero EN crónico, descrito anteriormente.

**Tratamiento**

*Medidas generales*

El tratamiento de aquellos casos de EN con una causa conocida consiste en tratar la enfermedad de base o en evitar el desencadenante. El reposo en cama se ha recomendado tradicionalmente para el tratamiento, aunque no existen ensayos clínicos controlados sobre su eficacia. La creencia mayoritaria es que acelera la resolución de las lesiones individuales<sup>1</sup>. El motivo de la respuesta al reposo es desconocido. Desde el punto de vista fisiopatológico, la localización de las lesiones en la cara anterior de las piernas se ha atribuido a factores diversos como la falta de músculo subyacente, la gravedad, la temperatura local o la estructura de la microcirculación de la zona. En cualquier caso, la mejoría de las lesiones con el reposo puede atribuirse a una modificación de dichos factores. Del mismo modo, puede explicarse la eficacia indudable de los vendajes compresivos, siempre que el paciente los tolere. Evitar cualquier tipo de irritación de carácter físico o químico sobre las lesiones también constituye una medida importante.

*Tratamiento farmacológico*

En cuanto al tratamiento farmacológico, la ausencia de estudios controlados difi-

**TABLA 3**

**EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL ERITEMA NUDOSO**

**I. Pruebas sistemáticas, a realizar en todos los pacientes**

- Hemograma
- Reactantes de fase aguda (VSG y PCR)
- Bioquímica completa
- Evaluación de infección estreptocócica (frotis faríngeo, 2 determinaciones de ASLO, test antigénico rápido o PCR para estreptococo del grupo A, cultivo faríngeo)
- Coprocultivos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*)
- Parásitos y sus huevos en heces
- Baciloscopia y cultivo de esputos en medio de Löwenstein
- Mantoux y efecto booster
- Serología virus hepatitis A, B y C, HIV, *Brucella*, lúes, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Toxoplasma* y virus de Epstein-Barr
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Ecografía abdominal y pancreática
- Consulta con el Servicio de Dermatología
- Biopsia de una lesión reciente
- Seguimiento evolutivo de al menos un año, sin recidivas y sin tratamiento

**II. Pruebas dirigidas, según la sospecha clínica**

- ANA, anti-ENA, ANCA, crioglobulinas, factor reumatoide, proteinograma y niveles séricos de complemento ante sospecha de conectivopatía o vasculitis.
- Niveles séricos de  $\alpha$ 1-antitripsina en las formas ulcerativas (fenotipo Pi si existe alta sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina).
- Pruebas de función respiratoria y test de broncodilatadores ante sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina o sarcoidosis.
- Estudios adecuados si se sospecha sarcoidosis (enzima convertidora de angiotensina, TAC torácico, broncoscopia y biopsia cuando esté indicada).
- Estudio hematológico, si se sospecha neoplasia hematológica.
- Estudio digestivo para descartar enfermedad inflamatoria intestinal o celíaca cuando exista sospecha clínica.
- Otras serologías específicas si se sospecha enfermedad infecciosa
- Hemocultivos si se sospecha infección o sepsis.
- Estudios adecuados para descartar neoplasias cuando exista sospecha clínica o en casos de tromboflebitis superficial migratoria.
- TAC torácico y/o abdominal si existe sospecha de sarcoidosis, neoplasia hematológica, pancreática o de otra localización.
- Estudios para descartar hipercoagulabilidad congénita en caso de tromboflebitis superficial migratoria.
- Niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, si se contempla la posibilidad de tratar con dapsona.

culta la elección de un fármaco para tratar el EN. Desde un punto de vista sintomático, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ayudar a disminuir el dolor y la duración de los nódulos, aunque no hay estudios de diseño ade-

cuado que lo demuestren de una forma definitiva. Los fármacos más empleados son indometacina a dosis de 100-150 mg por día<sup>35</sup> y naproxeno 500-1.000 mg por día<sup>36</sup>, aunque cualquier otro AINE puede resultar eficaz.

FIGURA 3

## LESIÓN DE ERITEMA INDURADO



En caso de que la mejoría sea escasa con el reposo y los AINE, podemos emplear como alternativas el yoduro potásico o la colchicina, que han demostrado su eficacia en la práctica diaria y en series pequeñas de pacientes. El yoduro potásico puede administrarse de dos maneras: como solución saturada, en cuyo caso la posología será de 2 a 10 gotas cada 8 horas o como comprimidos de 300 mg, que administraremos también cada 8 horas<sup>37</sup>. Su uso está contraindicado durante el embarazo y puede provocar en el adulto alteraciones de la función tiroidea (tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo). El mecanismo de actuación del yoduro potásico en el EN es también desconocido, aunque se ha sugerido un efecto antiinflamatorio derivado de la inducción de la liberación de heparina por los mastocitos y una posible inhibición de la migración de los neutrófilos. Este último mecanismo es, precisamente, el que también justifica la eficacia de la colchicina en el EN. La dosis empleada de ésta es de 0.6 a 1,2 mg cada 12 horas<sup>38</sup>. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, aunque en general es un fármaco bien tolerado.

El uso de corticoides orales sólo está justificado en caso de molestias intensas y siempre que descartemos previamente la existencia de un proceso infeccioso activo concomitante. La dosis habitual es de 40-

60 mg de prednisona al día<sup>39</sup>. En lesiones localizadas puede emplearse triamcinolona acetónido intralesional diluida a 5 mg/ml.

Se han descrito casos aislados tratados con hidroxiclороquina 200 mg/12 horas<sup>40</sup>. En cuanto a talidomida, su eficacia es indudable en el eritema nudoso leproso (ENL)<sup>41</sup>, de hecho es una indicación de la

talidomida aprobada por la FDA desde 1998. También se ha descrito la mejoría del EN asociado a enfermedad de Behçet (aunque en otros pacientes ha desencadenado la aparición de lesiones). Sin embargo, no se ha comunicado su uso en casos de EN clásico. Algo parecido ocurre con la ciclosporina A que, a dosis de 3-5 mg/Kg/día, se ha mostrado eficaz en casos de ENL<sup>42</sup> y en la enfermedad de Behçet, pero no en casos de EN clásico.

Hemos de tener en cuenta que tanto el ENL como las lesiones de EN asociadas a enfermedad de Behçet presentan una importante diferencia histológica, en ambos casos existe una vasculitis leucocitoclástica que no aparece en el EN clásico. De hecho algunos autores proponen dejar de denominar como "eritema nudoso" al ENL para evitar errores, y considerar también las lesiones de EN de la enfermedad de Behçet como EN-like y no como un verdadero EN<sup>43</sup>.

En los últimos años la aparición de los fármacos biológicos para el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, psoriasis y enfermedad de Crohn ha supuesto un notable avance en el tratamiento de estas enfermedades. Inmediatamente tras el inicio de su empleo, empezaron a comunicarse casos de mejoría de otros procesos inflamatorios

como usos "off label". El EN no ha sido una excepción, a pesar de que el papel del TNF en la etiopatogenia del mismo no está bien establecido. Algunos estudios han podido mostrar un aumento en los niveles plasmáticos de TNF en los brotes de EN<sup>44</sup>.

En cuanto a los casos comunicados, podemos contar casi en partes iguales los de mejoría de las lesiones de EN<sup>45,46,47</sup>, como los de aparición de lesiones de EN durante el tratamiento con fármacos anti-TNF en otras enfermedades<sup>48,49,50</sup>. En general, los casos de mejoría se han dado en lesiones de EN asociado a enfermedad de Crohn y los fracasos terapéuticos en las de lesiones de EN-like asociado de Behçet<sup>51</sup>.

La indicación de un fármaco anti-TNF en el EN (sin contar los asociados a Crohn), sería en aquellos casos de EN crónico idiopático en los que han fracasado o están contraindicadas las terapias más habituales. Sólo se han comunicado tres casos de EN crónico no asociado a enfermedad de Crohn, tratados con fármacos anti-TNF. Uno con infliximab a dosis de 5 mg/Kg iv cada 8 semanas<sup>52</sup>, otro con etanercept 25 mg sc dos veces por semana<sup>53</sup> y el tercero con adalimumab 40 mg sc cada 2 semanas<sup>54</sup>. Además, se ha comunicado un caso de ENL tratado con infliximab<sup>55</sup>, aunque la etiopatogenia del ENL parece distinta al EN clásico. Podemos concluir que, por ahora, las referencias bibliográficas son escasas y no permiten recomendar el uso de estos fármacos en el EN salvo en casos muy seleccionados con fracaso de otras terapias.

#### ERITEMA INDURADO DE BAZIN (EIB) Y VASCULITIS NODULAR (VN)

Se trata de una paniculitis lobulillar o septolobulillar con vasculitis, asociada a una hipersensibilidad al bacilo tuberculoso (tubercúlida). Es una enfermedad crónica, más frecuente en mujeres, consistente en la aparición de placas y nódulos subcutáneos, duros, dolorosos, eritematovioláceos, que aparecen en brotes, localizados preferentemente en la cara posterior de las piernas (Figura 3), con tendencia a la ulceración necrótica



ca y a dejar cicatriz. Rara vez se localizan en los muslos o en los miembros superiores. Pueden ser similares a los del EN y confundirse con él. Los hombres se afectan en el 5 al 10% de las ocasiones. La enfermedad, que puede recidivar, tiende a aparecer en épocas frías, durante el invierno y principios de primavera<sup>5</sup>.

La reacción de Mantoux puede ser tan intensa que llegue a ulcerarse. Por ello es aconsejable utilizar el test de la PPD a la dilución 1:10.000<sup>5</sup>. Deben realizarse todas las exploraciones complementarias oportunas para descartar una infección tuberculosa a distancia (historia de contactos, radiografía de tórax, baciloscopia y cultivo de esputos y orina en medio de Löwenstein), aunque en ocasiones no logra ponerse de manifiesto. No sólo se han descrito casos secundarios a afectación tuberculosa pulmonar, sino también debidos a afección renal, nasofaríngea, retroperitoneal o endometrial, entre otras localizaciones.

Desde el punto de vista histopatológico se observa: a) paniculitis de predominio lobulillar o septolobulillar, focal o difusa, b) infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células de Langherhans y células gigantes de cuerpo extraño, c) necrosis caseosa del tejido celular subcutáneo; las células adiposas son sustituidas por necrosis fibrinoide y por un tejido eosinofílico caseoso, d) presencia de granulomas tuberculoides que invaden la dermis y e) vasculitis primaria neutrofílica de los vasos septales, sobre todo de vénulas y arteriolas<sup>56</sup>.

Mediante técnicas de ampliación de PCR se ha detectado con alta frecuencia (hasta en el 71% de los casos) ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en las biopsias de las lesiones cutáneas<sup>57</sup>. Los estudios inmunohistoquímicos revelan un predominio de linfocitos T, monocitos, macrófagos y células de Langerhans.

El EIB y la VN han creado confusión 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 consi-

derarlas como una sola entidad. En general se utiliza el término de VN si la causa es desconocida, y el de EIB cuando está relacionado con la tuberculosis.

El tratamiento del EIB es el mismo de la tuberculosis pulmonar o de cualquier otra localización, generalmente con tres fármacos tuberculostáticos. La VN no tuberculosa se trata con AINE, corticoides, tetraciclinas o yoduro potásico, tras haber excluido adecuadamente la posibilidad de tuberculosis.

### PANICULITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD PANCREÁTICA

La paniculitis de origen pancreático es un trastorno caracterizado por necrosis de la grasa subcutánea, que aparece en el 2 a 3% de pacientes con enfermedad pancreática. Se desarrolla fundamentalmente en el contexto de pancreatitis agudas o crónicas (de causa alcohólica, biliar, traumática o tras pancreatografía retrógrada endoscópica), pseudoquistes pancreáticos, carcinomas de páncreas de células acinares, de tipo ductal o neuroendocrinos, páncreas divisum y alteraciones vasculares tales como fistulas vásculo-pancreáticas. En algunos pacientes con VIH se ha descrito la asociación de paniculitis pancreática y síndrome hematófagocítico. También se ha descrito, aunque rara, vez en pacientes con LES y en trasplantados renales<sup>58-64</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico se ha propuesto que las enzimas pancreáticas, amilasa y, sobre todo la lipasa, tras alcanzar el flujo sanguíneo, son las responsables de la necrosis de la grasa subcutánea. La tripsina podría incrementar la permeabilidad de la microcirculación facilitando el paso de la amilasa y lipasa a los tejidos. Probablemente, también actúen factores locales desconocidos.

Los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres. Las lesiones se caracterizan por la presencia de nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos o no, de 1 a 5 cm de diámetro. Más del 90% se encuentran en la región pretibial, pero pueden localizarse en tobillos, rodillas, muslos, glúteos, abdomen, tórax, brazos y cuero cabelludo. El

número de lesiones usualmente es menor de 10, y en la mayoría de los casos, la lesión involuciona hacia una cicatriz atrófica. Si la necrosis es intensa se puede desarrollar un absceso estéril, con la consiguiente ulceración y exudación de un material oleoso amarillo parduzco, que corresponde a la licuefacción de los adipocitos.

Cuando la paniculitis se asocia a pancreatitis tiende a resolverse después de la mejoría de la patología de base, pero las lesiones asociadas a carcinoma pancreático tienden a ser crónicas, recurrentes y con tendencia a ulcerarse, apareciendo sucesivamente en otras localizaciones.

Las lesiones cutáneas pueden ser el primer signo de presentación de la enfermedad pancreática y pueden precederla en varios meses. En los casos más graves, las lesiones cutáneas se asocian con fiebre, poliartritis (debido a la necrosis de la grasa periarticular), lesiones osteolíticas, dolor abdominal, ascitis, trombosis mesentérica y serositis (derrame pleural y/o pericárdico). Raramente se puede encontrar compromiso de la grasa intraabdominal, de la médula ósea o del sistema nervioso central. Desde el punto de vista analítico es frecuente la reacción leucemoide y la eosinofilia. La asociación de poliartritis, nódulos subcutáneos y eosinofilia se conoce como tríada de Schmid y se asocia a mal pronóstico<sup>59</sup>.

Las enzimas pancreáticas, amilasa y lipasa, se suelen encontrar elevadas en el suero y la ecografía y/o TAC son exploraciones obligadas que ponen de manifiesto las alteraciones de la glándula pancreática permitiendo habitualmente el diagnóstico.

La histopatología característica de las lesiones cutáneas consiste en una paniculitis lobulillar con áreas focales de necrosis grasa e infiltrado inflamatorio mixto. Asimismo, se observan células "fantasma" correspondientes a adipocitos necróticos sin núcleo, con depósito de fino material basofílico en el citoplasma (calcificación). Los adipocitos fantasma se encuentran agrupados en el centro del lóbulo graso, rodeados

por un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos. Habitualmente no se observa vasculitis; en estadios muy precoces se ha descrito una paniculitis septal sin vasculitis, similar a la del EN<sup>64</sup>.

El tratamiento<sup>69</sup> se dirige a la enfermedad pancreática subyacente. En las alteraciones del drenaje biliar causadas por pancreatitis crónica, pseudoquistes o fístulas, la resolución de los síntomas se conseguirá tras la colocación de un stent en el conducto pancreático o la realización de cirugía de drenaje biliar. Si la causa es de origen tumoral, será necesaria la extirpación quirúrgica del carcinoma para lograr la curación temporal de la paniculitis. La corrección quirúrgica de una malformación pancreática también puede resolver el cuadro cutáneo. El octreótido, un polipéptido similar a la somatostatina, se utiliza con el fin de inhibir la producción de enzimas pancreáticas.

### DÉFICIT DE $\alpha$ 1-ANTITRIPSINA

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína producida en el hígado, que cumple una función inhibidora de proteasas, impidiendo la degradación de los tejidos orgánicos.

Se conocen aproximadamente 100 alelos mutantes del gen de la AAT y se clasifican en cuatro categorías dependiendo de la movilidad en un gel de almidón ácido o de poliacrilamida (F=fast, M=medium, S=slow, Z=very slow)<sup>65, 66</sup>. La mayoría de los casos descritos de paniculitis tienen el fenotipo Pi-ZZ, cursan con enfisema y tienen unos niveles de AAT entre el 10-20% de los valores normales. La paniculitis puede aparecer también en otros fenotipos de la enfermedad, como el Pi-MS<sup>67</sup>, Pi-MZ o Pi-SS, y en algunos de ellos los niveles séricos de AAT son normales. Se han descrito casos excepcionales de déficit de AAT transmitidos a través de un trasplante hepático.

Los individuos con déficit de AAT (niveles inferiores a 11 micromoles/L) están en riesgo de sufrir colestasis o hepatitis neonatal, cirrosis hepática, enfisema pulmonar panlobular, bronconeumopatía obstructiva crónica, bronquiectasias, paniculitis ulcerativa recurrente,

vasculitis ANCA positivas (granulomatosis de Wegener) y glomerulonefritis, ésta última probablemente secundaria a enfermedad hepática o vasculitis.

La paniculitis se manifiesta por placas amplias localizadas en los muslos, zona proximal de miembros superiores, tronco y abdomen. Las lesiones pueden ulcerarse y drenar un líquido claro o aceitoso, generalmente estéril, salvo que ocurra sobreinfección por algún microorganismo. Pueden ser recurrentes y aparecen espontáneamente, por traumatismos locales o tras esfuerzos físicos. Al producirse la curación de las lesiones, generalmente en varios meses, las úlceras suelen dejar cicatriz.

Para el diagnóstico se requiere una biopsia excisional profunda con abundante tejido graso.

Desde el punto de vista histológico se observa<sup>68,69</sup>: a) paniculitis septal y lobulillar, con denso infiltrado de neutrófilos, histiocitos, células lipofágicas y células gigantes, que reemplaza a los lobulillos; b) áreas de necrobiosis grasa en la dermis reticular inferior; c) colagenolisis de los septos fibrosos; d) la presencia de grandes áreas de panículo graso de aspecto normal junto a zonas de paniculitis necrótica severa; e) signos de inflamación crónica y hemorragia en la periferia de las zonas de paniculitis aguda; f) vasculitis leucocitoclástica secundaria en áreas de necrosis y de vasculitis linfocítica en zonas de inflamación prominente, pero sin evidencia de vasculitis primaria y g) signos de flebotrombosis y endarteritis obliterante. El infiltrado de neutrófilos entre los haces de fibras colágenas, en la dermis reticular, es el hallazgo más precoz.

La inmunofluorescencia directa muestra depósitos poco densos de C3 y, en ocasiones de Ig M, en los vasos sanguíneos del panículo adiposo, de la dermis, o en ambas áreas, que probablemente representan fenómenos de vasculitis secundaria.

El diagnóstico diferencial con otras paniculitis lobulares neutrofilicas incluye la paniculitis infecciosa, el síndrome de Sweet subcutáneo, la paniculitis neutrofilica pustular asociada a artritis reu-

matoide, las lesiones de eritema nudosolike propias de la enfermedad de Behçet, la paniculitis del síndrome de bypass intestinal, las paniculitis yatrogénicas y facticias.

Las tinciones para microorganismos, así como los cultivos para bacterias y hongos resultarán negativos. Los niveles de amilasa, lipasa, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-citoplásmicos, anti-fosfolípidos y crioglobulinas son normales o negativos. Los niveles de AAT están por debajo de los valores de referencia (75-135 mg/dl). El diagnóstico definitivo se hace mediante la determinación del fenotipo Pi. Si se contempla la posibilidad de administrar tratamiento con dapsona es obligada la determinación de los niveles séricos de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

La paniculitis suele tratarse con dapsona (200 mg/día). Las tetraciclinas (minociclina o doxiciclina) también han sido utilizadas, sobre todo en casos de intolerancia a la dapsona. Algunos casos graves y resistentes, han sido tratados con enzima purificada humana (Prolastin®, Aralast®, Zemaira®)<sup>70</sup>, aunque su indicación principal es en la enfermedad pulmonar. En pacientes que han precisado trasplante hepático por cirrosis hepática avanzada también se han observado curaciones definitivas de la paniculitis<sup>71</sup>.

### PANICULTIS DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

#### Paniculitis histiocítica citofágica

La paniculitis histiocítica citofágica (PHC) es el término comúnmente utilizado para referirse a las manifestaciones cutáneas específicas del síndrome de activación macrófaga (SAM). Fue descrita por primera vez por Winkelmann y Bowe en 1980. Se presenta con episodios de fiebre intermitente, hepatoesplenomegalia, adenopatías, serositis (derrame pleural y/o ascitis), pancitopenia, anomalías de la función hepática, coagulopatía con manifestaciones hemorrágicas y paniculitis recurrente. Puede tener un curso crónico, pero también puede presentarse con un curso rápidamente progresivo y fatal. El rápi-

do deterioro y, eventualmente la muerte, son consecuencias del síndrome hemofagocítico<sup>72,73</sup>.

La causa de la PHC es desconocida. Se sabe que se produce por la disregulación inmune causada por la liberación de citocinas por los linfocitos T helper CD4+. Asimismo, el hecho de que en muchos casos se haya logrado la remisión con el tratamiento de ciclosporina A sugiere que sea un desorden dependiente de las células T. Recientes estudios han demostrado infección por el virus Epstein Barr asociado a PHC y a varios tipos de linfomas. Algunos autores consideran a la PHC como un linfoma de células T de bajo grado, que con el tiempo puede progresar a una forma más agresiva de linfoma paniculítico de células T. Se ha sugerido que ambas entidades podrían representar el curso natural evolutivo de un mismo proceso<sup>74,75</sup>.

Histológicamente, en la PHC aparece una paniculitis lobulillar, a veces con extensión hacia la dermis profunda. Puede haber necrosis grasa, hemorragia focal y un infiltrado inflamatorio inespecífico. La característica diagnóstica más notable es la presencia de grupos de histiocitos que muestran una fagocitosis marcada de células rojas, blancas y detritus nucleares. Las células rellenas con material fagocitado se denominan células en "bolsa de habas". En ocasiones se ven células hiper cromáticas y mitosis, pero con una apariencia citológicamente benigna. La citofagocitosis puede ser vista en la piel, así como en órganos del sistema retículo endotelial (médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, bazo y pulmón).

Muchos casos han sido tratados con éxito con corticoides (orales o en pulsos intravenosos) y ciclosporina A<sup>76, 77</sup>. El antagonista de los receptores de IL-1 también se ha empleado en casos aislados<sup>78</sup>.

#### Linfoma de células T paniculítico

En la clasificación de los linfomas de la OMS, el denominado en nomenclatura internacional, "subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTL)" es un tipo peculiar de linfoma de células T citotóxicas con un comportamiento clí-

nico que puede ser muy agresivo. Afecta predominantemente al tejido celular subcutáneo, y simula una paniculitis. Es una entidad rara de la que se han descrito unos 150 casos en la literatura médica. Representan menos del 1% de todos los linfomas no hodgkinianos extraganglionares<sup>79</sup>.

Suele afectar a adultos jóvenes, entre los 30 y 50 años, aunque se han descrito casos en niños. Predomina ligeramente en mujeres. Se manifiesta como nódulos o placas eritematosas, únicas o múltiples, que habitualmente no se ulceran, pero pueden hacerlo. Se localizan sobre todo en los miembros inferiores y con menor frecuencia en tronco, extremidades superiores y cara. Puede simular un eritema nudo o una celulitis, retrasándose con frecuencia el diagnóstico. Se acompaña de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración, letargia y mialgias. Los casos más graves pueden asociarse con hepatoesplenomegalia, adenopatías, serositis, ulceración de las mucosas, pancitopenia, disfunción hepática, diátesis hemorrágica y hemofagocitosis. Puede existir afección visceral y de la médula ósea.

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado mixto linfohistiocitario, de células atípicas, distribuidas primariamente en los lobulillos grasos, pero también con participación septal. Son frecuentes las atipias nucleares, núcleos hiper cromáticos, células macrofágicas con restos nucleares en sus citoplasmas, abundantes mitosis y prominente cariorrexis, citofagocitosis, células gigantes de tipo cuerpo extraño e invasión linfóide de vasos sanguíneos. Es característica la distribución de los linfocitos alrededor de los adipositos, formando un patrón en anillo (rimming linfocitario). Las células muestran características de células T citotóxicas (marcaje positivo para CD3, CD8, TIA-1 y granzyma B); ocasionalmente expresan CD4 y en pocos casos existe coexpresión CD8/CD4 o son ambos marcadores negativos. En el 50% de los casos existe reordenamiento monoclonal del receptor  $\gamma$  de las células T.

Hasta hace pocos años se distinguían dos fenotipos diferentes: alfa/beta ( $\alpha/\beta$ ) y gamma/delta ( $\gamma/\delta$ ). El fenotipo  $\alpha/\beta$

está generalmente confinado al tejido celular subcutáneo, tiene un fenotipo CD3+, CD4-, CD8+, CD30-, CD56- y betaF1+. Incomunmente se asocia a síndrome hemofagocítico (17%) y tiene un pronóstico favorable (supervivencia a los 5 años del 82%). Los pacientes sin síndrome hemofagocítico tienen mayor supervivencia (supervivencia a los 5 años del 91% vs 46%).

Las formas clínicas  $\gamma/\delta$  a menudo muestran afectación dérmica y epidérmica, con ulceración, y un fenotipo CD4-, CD8-, CD56+/-, betaF1- y EBV+. Tienen mal pronóstico (supervivencia a los 5 años del 11%), independientemente de la presencia o ausencia de síndrome hemofagocítico o de la modalidad terapéutica empleada. Desde el año 2004, este segundo fenotipo, más agresivo, se engloba dentro de un grupo aparte denominado linfomas T cutáneos  $\gamma/\delta$ <sup>79</sup>.

Existen otros linfomas cutáneos muy parecidos desde el punto de vista clínico e histopatológico, con los cuales el anatomopatólogo tendrá que realizar el diagnóstico diferencial: linfoma de células natural killer (NK/T), linfoma T CD30+ (papulosis linfomatoide, linfoma de células grandes), linfoma de células B y micosis fungoides, entre otros. Algunos de ellos son de muy mal pronóstico y precisan un tratamiento poliquimioterápico agresivo. Se deberá tener un alto índice de sospecha para evitar un retraso diagnóstico y terapéutico que podrían empeorar el pronóstico. De ahí, que cada caso de paniculitis tenga que ser estudiado y seguido de un modo exhaustivo, muchas veces de forma multidisciplinar, junto con un dermatólogo, un hematólogo y un anatomopatólogo experimentado en este tipo de lesiones.

#### Leucemia blástica de células NK (Neoplasia hematodérmica CD4/CD56)

La neoplasia hematodérmica (NH) es un tumor poco frecuente que se presenta en adultos, aunque existen algunos casos descritos en niños. Afecta predominantemente a hombres, presenta un curso clínico desfavorable, e independientemente del tratamiento, el tiempo promedio de supervivencia es de 14 meses.

Inicialmente, la NH puede caracterizarse por afección cutánea con presencia de nódulos únicos o múltiples, que afectan predominantemente tórax y/o extremidades. Las lesiones nodulares suelen ser eritematosas o violáceas, presentan descamación fina y en algunas ocasiones pueden ulcerarse. En unos cuantos meses, la mayoría de los casos evolucionan a la enfermedad extracutánea generalizada, que se caracteriza por la aparición de linfadenopatías, hepato y/o esplenomegalia e infiltración de la médula ósea, pero cualquier órgano o tejido puede finalmente encontrarse afectado. En un informe clínico de 63 pacientes con NH, se observó infiltración de la médula ósea en el 46% de los casos como cuadro inicial y en 72% durante el curso de la enfermedad. Además, en ese mismo estudio, la ausencia de afección extracutánea y la edad de presentación menor de 40 años, fueron definidos como factores de buen pronóstico. En algunos casos, se ha informado la aparición de NH posterior a la presencia de otros tumores hematológicos como el linfoma folicular y la mielodisplasia de bajo grado<sup>80</sup>.

Histológicamente, la NH se caracteriza por la presencia de células neoplásicas que infiltran la dermis y el tejido celular subcutáneo, sin afectar la capa epidérmica. El infiltrado neoplásico es homogéneo y las células presentan apariencia de blastos. El inmunofenotipo CD4+/CD56+/CD123 es característico e indispensable para el diagnóstico diferencial con otros linfomas y leucemias cutáneas. La NH es originada de la célula dendrítica plasmocitoide, de origen hematopoyético. Característicamente, las células dendríticas plasmocitoides expresan el receptor alfa de IL-3 (CD123) en su superficie y carecen de marcadores de estirpe mieloide y linfocitoide. Su función consiste en establecer un mecanismo de regulación entre la respuesta inmunológica innata y específica, ser células presentadoras de antígenos, elaborar citocinas inflamatorias y, posiblemente, regular procesos de tolerancia inmunológica. La patología y disfunción de las células dendríticas plas-

mocitoides es importante para tratar de explicar procesos autoinmunes, procesos infecciosos virales y la pérdida de tolerancia inmune<sup>80</sup>.

### **PANICULITIS LOBULAR IDIOPÁTICA (ENFERMEDAD DE WEBER-CHRISTIAN)**

La enfermedad de Weber-Christian (EWC), también llamada paniculitis lobular idiopática, es una paniculitis febril, recidivante y no supurativa. 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 e histológicamente muestran un proceso inflamatorio primario localizado en los lobulillos grasos. Afecta con mayor frecuencia a mujeres obesas, de edad media, entre los 20 y 60 años, pero puede aparecer también en varones, así como en neonatos y niños menores de 12 años. Ocurre con mayor frecuencia en individuos de raza blanca, aunque se ha descrito en todas las razas<sup>5,6,7</sup>.

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se ha sugerido que es el resultado de una reacción mediada inmunológicamente frente a diversos estímulos antigénicos. Por algún mecanismo desconocido se alterarían los antígenos del tejido adiposo, con la consiguiente formación de autoanticuerpos y producción de 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. No se ha podido relacionar con infección viral<sup>81</sup>. Se han descrito dos formas clínicas: La paniculitis de Weber-Christian, y la enfermedad sistémica de Weber-Christian, con compromiso cutáneo y visceral<sup>7</sup>.

La paniculitis de Weber-Christian es una enfermedad crónica, caracterizada 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 piernas, aunque pueden aparecer en los brazos, el tronco y la cara. En varias semanas presentan una involución espontánea, dejando una cicatriz atrófica deprimida e hiperpigmentada. Aparecen nuevas lesiones en intervalos de semanas a meses. En ocasiones, las lesiones evolucionan a abscesos estériles que fluctúan y se abren al exterior, liberando un líquido oleoso de color amarillento. En las fases agudas hay fiebre, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, artralgias y mialgias<sup>7</sup>.

La enfermedad sistémica de Weber-Christian implica compromiso visceral sistémico. Las lesiones cutáneas generalmente se acompañan de 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. La afectación hepática 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. Cuando se afecta la médula ósea se produce anemia, leucocitosis o leucopenia y dolor óseo. 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<sup>7</sup>.

No existen hallazgos de laboratorio diagnósticos. Puede encontrarse aumento de la velocidad de sedimentación globular y leucopenia; menos a menudo leucocitosis y anemia moderada. Los niveles séricos de amilasa, lipasa y alfa-1-antitripsina son normales, así como los estudios inmunológicos. Histológicamente se trata de una paniculitis lobulillar sin vasculitis. Se caracteriza por presentar degeneración y necrosis de los adipocitos y un infiltrado inflamatorio que se concentra principalmente en el área lobular del tejido celular subcutáneo. En el estadio inflamatorio inicial el infiltrado es mixto, compuesto de neu-

trófilos, linfocitos, histiocitos y adipocitos degenerados. Posteriormente, evoluciona hacia una infiltración predominante de macrófagos, histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas, con fenómenos de fagocitosis de la grasa. Finalmente, las células espumosas son reemplazadas por fibroblastos y la reacción inflamatoria es sustituida por fibrosis. 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 observe infiltrado predominante de histiocitos y células espumosas en plena lipofagia es un hallazgo importante para el diagnóstico.

Algunos autores han podido constatar que la mayoría de los pacientes en los que se realiza el diagnóstico de EWC, en realidad, presentan otro tipo de paniculitis más específica. Ello viene a mostrar una vez más la dificultad en diagnóstico diferencial de las paniculitis<sup>82,83</sup>.

En cuanto al tratamiento, se han descrito buenos resultados con los AINE y corticoides durante la fase aguda. Los antipalúdicos, talidomida, tetraciclina, ciclofosfamida, ciclosporina A e inmunoglobulinas han resultado efectivos en algunos casos resistentes a los corticoides<sup>7,81</sup>.

#### NECROSIS GRASA LIPOMEMBRANOSA. LIPODERMATOESCLEROSIS

La necrosis grasa lipomembranosa es una entidad anatomopatológica inespecífica, secundaria a degeneración grasa de origen isquémico, que puede obedecer a diferentes patologías: insuficiencia y estasis venoso (37% de los casos), eritema nudoso (21%), formas idiopáticas (16%), morfea (8%), paniculitis lúpica (5%), necrobiosis lipóidica diabetorum (5%), dermatomiositis, poliarteritis nodosa, otras vasculitis necrotizantes o erisipela. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de necrosis grasa pseudo-membranosa (lipomembranas), cavidades macro o microquísticas en los lóbulos grasos e intensa fibrosis septal, lobular y de la dermis reticular<sup>84</sup>. Se clasifica dentro de las paniculitis lobulillares sin vasculitis.

La mayoría de los casos se observan en mujeres de edad media, generalmente obesas, con insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. En este grupo etiológico, la entidad clínica se conoce con la denominación de lipodermatoesclerosis.

#### PANICULITIS EOSINOFÍLICA

La paniculitis eosinofílica es una inflamación del tejido celular subcutáneo caracterizada por una infiltración prominente de eosinófilos. Supone un proceso reactivo que se puede asociar con una gran variedad de cuadros clínicos: vasculitis leucocitoclástica, eritema nudoso, paniculitis secundaria a inyección de drogas, reacciones a cuerpo extraño, síndrome de Wells (celulitis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico, dermatitis atópica y de contacto, asma, paniculitis lúpica, morfea, picadura de artrópodos, infección por estreptococo y otras bacterias, toxocariasis, gnathostomiasis, infección por fasciola hepática, agammaglobulinemia congénita, tumores sólidos, leucemias eosinofílicas, linfomas B y T, y anemia refractaria con exceso de blastos<sup>85,86</sup>.

La forma de presentación más frecuente de paniculitis eosinofílica es la forma nodular. No obstante, también puede manifestarse en forma de pápulas o placas urticariformes, púrpuras, pústulas o lesiones ulceradas, aunque siempre acompañadas de un componente nodular subcutáneo. Afecta en orden decreciente los miembros inferiores, miembros superiores, tronco y cara.

El diagnóstico definitivo se basa en el estudio anatomopatológico. La histopatología muestra un infiltrado inflamatorio septal y lobular compuesto por lin-

FIGURA 4

LESIÓN DE PANICULITIS LÚPICA



focitos, macrófagos y numerosos eosinófilos. En el diagnóstico diferencial deben ser considerados gran variedad de procesos que pueden presentar infiltrados de eosinófilos como ya se ha referido<sup>86</sup>. Además se debe realizar un estudio completo que permita descartar la existencia de eosinofilia sanguínea, procesos autoinmunes sistémicos, infecciones parasitarias y hemopatías malignas, entre otros cuadros clínicos.

El tratamiento de las lesiones de la paniculitis eosinofílica idiopática 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. Si se descubre una enfermedad de base, su tratamiento específico es preceptivo<sup>86</sup>.

#### PANICULITIS DE LAS CONECTIVOPATÍAS Y VASCULITIS

##### Paniculitis lúpica (lupus profundo)

Es una paniculitis crónica, recurrente, de distribución lobulillar o mixta (septolobulillar), que suele cursar sin vasculitis. Representa del 1 al 3% de los casos de lupus cutáneo. Puede presentarse en forma aislada, si bien, en un tercio de los pacientes se asocia a lupus discoide y el 10% a lupus eritematoso sistémico. Es más frecuente en mujeres jóvenes y se

caracteriza por la presencia de placas o nódulos cutáneos profundos, dolorosos, con o sin presencia de lesiones de lupus discoide en su superficie, que van dejando zonas de depresión, edema e hiperpigmentación a lo largo de su evolución. A veces sufren ulceración, y cuando ocurre puede llegar a ser muy profunda y de difícil cicatrización. Las localizaciones más frecuentes son los brazos, hombros, mejillas, glúteos, tronco, abdomen, axilas y cuero cabelludo<sup>87, 88</sup> (Figura 4). Son manifestaciones más raras el edema palpebral, la afectación de la zona parotídea y de la mama. Los traumatismos pueden ser un factor desencadenante y, en ocasiones, las lesiones pueden empeorar tras la biopsia. También se han descrito casos aislados desencadenados por la vacunación de la hepatitis B y por la administración de interferón beta. Los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La y antifosfolípidos pueden o no estar presentes, dependiendo del tipo de lupus al que se asocie.

Los hallazgos histopatológicos son bastante característicos. En más de la mitad de los casos se observan cambios correspondientes a lupus discoide, tales como atrofia epidérmica, engrosamiento de la membrana basal con vacuolización en la unión dermo-epidérmica, depósitos de mucina entre los haces de colágeno y un infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial y profundo. A nivel hipodérmico se aprecia una paniculitis lobulillar o mixta, en ausencia de vasculitis, caracterizada por un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que habitualmente se distribuyen formando folículos linfoides con centros germinales, lo cual se considera un hallazgo muy característico, aunque no patognomónico. También se puede observar necrosis hialina de los adipocitos, depósitos de mucina en la dermis y en el lobulillo graso, hialinización y fibrosis de los haces de colágeno a nivel de los septos, polvillo nuclear, vasculitis linfocítica de pequeños vasos, necrosis hialina de las paredes vasculares, calcificación, lesiones membranoquisticas y presencia de eosinófilos<sup>87, 88</sup>.

El estudio con inmunofluorescencia muestra depósitos lineales de Ig G, IgM y C3 en la unión dermoepidérmica, mientras que los depósitos de inmunocomplejos a nivel del panículo adiposo son inconstantes.

El diagnóstico diferencial histopatológico con el linfoma paniculítico de células T es difícil<sup>89, 90</sup>. Los hallazgos distintivos son: la afectación epidérmica, presencia de folículos linfoides con centros germinales reactivos, el infiltrado celular mixto con células plasmáticas prominentes, agrupaciones de linfocitos B y el reordenamiento genético policonal TCR-gamma.

El tratamiento de la paniculitis lúpica incluye el uso de corticoides tópicos oclusivos de alta potencia, pero generalmente es necesario el tratamiento sistémico con corticoides y antipalúdicos (hidroxicloroquina y/o quinacrina). Se han descrito casos con buena respuesta a dapsona, talidomida, ciclosporina A y micofenolato mofetilo. En ocasiones se requieren técnicas de cirugía reparadora.

#### **Paniculitis de la dermatomiositis (DM)**

La paniculitis es una rara manifestación clínica de la DM. Se caracteriza por la aparición de nódulos o placas subcutáneas, induradas, dolorosas, localizadas en la parte proximal de las extremidades (brazos, muslos y glúteos), en el tronco, abdomen y mamas<sup>91</sup>. Se han descrito casos confirmados histológicamente que cursan de forma subclínica e incluso cuadros excepcionales de lipoatrofia múltiple asimétrica, con histología característica de paniculitis, que no mostraron previamente lesiones inflamatorias ostensibles. Algunos casos se acompañan de lipodistrofia focal<sup>92</sup>. También se han descrito ocasionalmente infecciones del tejido celular subcutáneo por *Staphylococcus aureus*<sup>93</sup>, *Mycobacterium chelonae*<sup>94</sup> e *Histoplasma capsulatum*, así como linfomas paniculíticos de células T, en el seno de una DM, que pueden originar confusión diagnóstica.

Desde el punto de vista anatomopatológico se observan cambios epidérmicos y dérmicos consistentes con el diagnóstico de DM. A nivel hipodérmico se

aprecia paniculitis lobulillar sin vasculitis, con infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y células epitelioides. También es habitual encontrar signos de necrosis grasa difusa, fibrosis hialina, depósitos de calcio entre los adipocitos y lesiones membranoquisticas. Ocasionalmente, el infiltrado inflamatorio es muy rico en macrófagos y las lesiones remedan a las de la paniculitis histiocítica citofágica, siendo en algunos casos difícil el diagnóstico diferencial.

Así pues, ante un caso de paniculitis en el seno de una DM, es preciso el estudio histopatológico haciendo especial énfasis en la distinción con procesos infecciosos subcutáneos y linfomas.

El tratamiento es el mismo de la enfermedad de base, es decir, con corticoides y eventualmente inmunosupresores.

#### **Paniculitis en la esclerodermia y síndromes esclerodermiformes**

Todas las formas clínicas de esclerodermia, tanto sistémica como localizada, pueden producir afectación del panículo adiposo, en forma de paniculitis septal sin vasculitis. La mayor intensidad de afectación subcutánea se encuentra en los síndromes esclerodérmicos profundos (panesclerosis acral, fascitis eosinofílica, morfea profunda, morfea generalizada y esclerodermia linear). Todas ellas pueden también afectar la fascia en mayor o menor grado. A nivel subcutáneo se observa ensanchamiento septal por aumento del tejido conectivo, que produce aplanamiento y atrofia del lobulillo graso. En la dermis reticular, el aumento del tejido conectivo hialinizado, invade y atrofia la grasa que rodea las glándulas sudoríparas, desplazándolas hacia arriba. El infiltrado linfoplasmocitario de la dermis reticular y del tejido subcutáneo es más llamativo en las fases agudas, durante el primer año de evolución de la enfermedad.

Algunos autores han propuesto el término de *síndromes de fascitis-paniculitis* para incluir un grupo de enfermedades caracterizadas por induración de la piel debida a inflamación crónica y fibrosis de los septos subcutáneos, fascia muscular y perimisio. El prototipo

de ellas es la fascitis eosinofílica idiopática, pero pueden observarse lesiones similares en todas las formas de esclerodermia profunda antes referidas, en enfermedades vasculares, infecciosas, neoplásicas, traumáticas, por picadura de insectos y en el síndrome de Sweet<sup>95</sup>. Algunos casos graves, y resistentes al tratamiento corticoideo y de cimetidina, han sido tratados con éxito con ciclofosfamida intravenosa.

### **Poliarteritis nodosa cutánea (PANc)**

La poliarteritis nodosa cutánea (PANc) es una vasculitis, que afecta las arterias de pequeño y mediano calibre de la dermis, tejido celular subcutáneo, músculo y sistema nervioso periférico. Generalmente, es benigna, aunque de evolución crónica y se caracteriza por la aparición de lesiones nodulares subcutáneas, dolorosas, eritematosas, generalmente acompañadas de livedo reticularis y fiebre. Aparece en personas de ambos sexos, a cualquier edad<sup>96,97</sup>.

La causa es desconocida, pero se cree que es mediada por inmunocomplejos. En la mayoría de los casos, no hay una enfermedad subyacente. En los adultos, ocasionalmente, se la ha asociado a la administración de minociclina, a la vacunación de la hepatitis B, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena, miastenia gravis, conectivopatías, enfermedad de Behçet, neoplasias, trombosis de la vena cava superior e inferior o enfermedades infecciosas como la hepatitis B y C, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el parvovirus B19. En la población pediátrica, se considera una reacción inflamatoria reactiva, secundaria a una infección faríngea, dentaria o de otra localización, producida por *Streptococcus β hemolítico del grupo A*.

Suele aparecer en el seno de un cuadro febril, con escasa afectación del estado general. Se presentan brotes de nódulos subcutáneos de color rojizo o violáceo, localizados predominantemente en las extremidades inferiores, aunque también en las superiores; más raramente puede afectar el cuero cabelludo, cuello, glúteos y los hombros. Los nódulos son doloro-

sos, bilaterales, simétricos, de un tamaño entre 0,5 y 2 cm de diámetro y rodeados por lesiones de *livedo reticularis*. Estas lesiones coexisten en sus distintos estadios, alcanzando de forma progresiva la resolución sin ulceración, después de varias semanas. No suelen dejar cicatriz, pero sí hiperpigmentación o lesiones reticulares que pueden durar meses o años. Son muy comunes las recurrencias, muchas veces provocadas por reinfecciones por *Streptococcus β hemolítico*. Más raramente, puede haber ulceración asociada con hemorragias cutáneas y necrosis, como resultado de la isquemia producida por la vasculitis. Los pacientes con lesiones ulceradas tienen un curso más prolongado, frecuentemente acompañado de neuropatía periférica. En ocasiones, aparece mono o poliartrosis, transitoria, aditiva o migratoria, de varios meses de duración, que afecta fundamentalmente rodillas, tobillos y muñecas, aunque también puede afectar articulaciones más pequeñas. Excepcionalmente se han descrito necrosis digitales e isquemias arteriales de miembros que han precisado amputación, lo que indica que la línea divisoria entre la enfermedad localizada y sistémica es difícil de establecer y de prever. En cualquier caso, la mayoría de las veces la enfermedad cutánea no evoluciona a la forma sistémica, y por tanto la afectación visceral (renal, gastrointestinal, cerebral, cardíaca o pulmonar) está ausente<sup>96,97</sup>.

Los datos de laboratorio son inespecíficos. Puede encontrarse leucocitosis y anemia moderada, pero no eosinofilia, a diferencia de la poliarteritis nodosa sistémica. Suele haber elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). En los casos secundarios a infección por *Streptococcus β hemolítico del grupo A* se encuentra aumento de los títulos séricos de ASTO. Por otra parte, no se hallan anomalías inmunológicas.

El estudio histopatológico muestra la existencia de una vasculitis necrosante de las arterias de pequeño y mediano calibre, localizadas en la dermis profunda y en los septos del tejido celular subcutáneo. Asimismo, se observa paniculitis septal y lobulillar focal, cercana al vaso afecto. Los pequeños vasos de la dermis superior y

media muestran infiltrado inflamatorio. En las lesiones iniciales, se observa degeneración fibrinoide de la pared vascular e infiltrado de predominio neutrofílico. Existe además destrucción parcial o completa de las láminas elástica interna y externa. Posteriormente, aparece proliferación de la íntima y fenómenos de trombosis vascular. En los últimos estadios existe infiltrado linfohistiocitario y proliferación fibroblástica, que reemplaza la pared vascular. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgM y complemento en los vasos afectados. Desde el punto de vista anatómico se clasifica en el grupo de las paniculitis de predominio septal con fenómenos prominentes de vasculitis.

Como tratamiento, en las fases iniciales, se recomienda utilizar AINE, corticoides locales en cura oclusiva y reposo. Si las lesiones no mejoran, se añaden corticoides por vía oral, en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día. En los niños, es frecuente que la enfermedad se desarrolle a raíz de una infección faríngea o de una otitis, en cuyo caso se debe tratar con el antibiótico apropiado. En casos recidivantes, secundarios a infección estreptocócica, se ha empleado la profilaxis antibiótica con penicilina benzatina mensual e incluso la tonsilectomía, en casos aislados. Otras alternativas empleadas ocasionalmente en casos resistentes a los corticoides son la dapsona, ciclofosfamida, azatioprima, metotrexato, ciclosporina A, inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, infliximab y micofenolato mofetil, pero los casos publicados son muy escasos.

### **TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL MIGRATORIA**

Se caracteriza por episodios recurrentes de trombosis segmentaria de las venas localizadas a nivel del tejido celular subcutáneo superficial de los miembros y el tronco. Se ha asociado con diversas enfermedades, tales como procesos varicosos, trombosis venosas profundas, embolismo pulmonar, enfermedad de Buerger, enfermedad de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal, defectos congénitos de la coagulación que cursan con hipercoagulabilidad (déficit de proteína C o S, anti-

coagulante lúpico, déficit de factor XII de Hageman, mutación heterocigota del factor V Leiden, alteraciones de la fibrinólisis, del cofactor II de la heparina, o de la antitrombina III), embarazo, drogadicción, infecciones, fiebre de origen desconocido o con procesos neoplásicos. Cuando ocurre de forma secundaria a un proceso maligno recibe el nombre de síndrome de Trousseau<sup>98</sup>.

Se presenta como nódulos eritematosos, dolorosos, localizados habitualmente en los miembros inferiores, aunque también pueden localizarse en el tórax (denominándose en este caso enfermedad de Mondor), abdomen, axilas, región inguinal e incluso el pene. Después de varios días se puede palpar una induración a modo de cordón. Clínicamente las lesiones pueden confundirse con la vasculitis nodular, el eritema nudoso, la panarteritis nodosa, la celulitis o la linfangitis.

Las lesiones recientes se caracterizan por un infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear que afecta a la pared de la vena. Progresivamente los polimorfonucleares son reemplazados por linfocitos, histiocitos y ocasionalmente por células gigantes. Por otra parte, el trombo que inicialmente ocluye la luz vascular es sustituido por recanalización y fibrosis. El tejido graso circundante muestra lipofagia, proliferación capilar, endarteritis obliterante, fibrosis septal y depósitos de mucina. De este modo, se puede clasificar dentro de las paniculitis septales con vasculitis. La tinción de orceína muestra ausencia de la lámina elástica interna, como corresponde a un vaso venoso, a diferencia de lo que ocurre en caso de afectación arterial en la panarteritis nodosa<sup>98</sup>.

### NECROBIOSIS LIPOIDICA

Es una enfermedad rara, de etiología desconocida. En su patogenia, hipotéticamente, se han implicado factores en relación con la microangiopatía diabética, vasculitis y traumatismos. Se caracteriza por una degeneración del tejido conjuntivo e inflamación granulomatosa de la dermis, localizándose habitualmente en las áreas pretibiales. Afecta sobre todo a personas adultas jóvenes y es tres veces más frecuente en las mujeres. Más del 60% de los casos

ocurren en personas diabéticas, pero también puede presentarse en la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis ANCA positivas, enfermedades inflamatorias intestinales, sarcoidosis, tiroiditis autoinmunes, uveítis y linfomas<sup>99,100</sup>.

Inicialmente, la lesión consiste en una pápula roja o en una placa redondeada u oval, que crece periféricamente, haciéndose atrófica y amarillenta en el centro, y con un borde eritematoso o violáceo sobrelevado. Aparecen vasos telangiectásicos en su superficie y, finalmente, las lesiones toman un aspecto que semeja la porcelana. Pueden ser únicas o múltiples, a menudo coalescentes, y generalmente asintomáticas, a no ser que aparezca ulceración, lo cual ocurre en la cuarta parte de los casos. Habitualmente, se localizan en ambas zonas pretibiales, pero también pueden asentar en el tronco, en genitales o tener una distribución difusa por todo el tegumento.

Desde el punto de vista histológico, se observa una epidermis normal o atrófica. El tejido de granulación afecta todo el grosor de la dermis y con frecuencia se extiende hacia el tejido celular subcutáneo causando una paniculitis septal. Las lesiones muestran granulomas en empalizada, con histiocitos dispuestos alrededor del colágeno degenerado. Entre los granulomas se observan bandas de fibrosis y necrosis del colágeno. Aunque habitualmente no se observa vasculitis, puede presentarse en un tercio de los casos en los vasos de la dermis profunda. Los estudios con inmunofluorescencia directa muestran en muchos casos depósitos de inmunoglobulinas, especialmente Ig M, y complemento en la pared de los vasos. Por estos hallazgos, se clasifica dentro de las paniculitis septales, habitualmente, sin vasculitis.

Se han utilizado muchas modalidades terapéuticas basadas en estudios poco rigurosos. Estas incluyen las curas tópicas de corticoides superpotentes (clobetasol propionato), tacrolimus tópico, corticoides intralesionales o por vía oral, antiagregantes plaquetarios, pentoxifilina, ciclosporina A, micofenolato mofetilo, fotoquimioterapia y cirugía reparativa de las úlceras.

### PANICULITIS POR DEPÓSITOS

El *Esclerema Neonatorum* se caracteriza por endurecimiento difuso de la piel que puede llegar a comprometer la respiración y la alimentación del neonato en las primeras semanas de vida. Se asocia con anomalías congénitas, cianosis, enfermedades respiratorias, sepsis y otros cuadros graves, motivo por el cual tiene una alta mortalidad. El estudio histológico muestra engrosamiento de las trabéculas que soportan el tejido adiposo subcutáneo y un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, histiocitos y células multinucleadas gigantes<sup>101</sup>.

La *necrosis de la grasa subcutánea del recién nacido* es una rara forma de paniculitis, autolimitada, tras varios meses de evolución. La sufren los neonatos con complicaciones perinatales (especialmente anoxia perinatal). Aparece dentro de las primeras 6 semanas de vida. Se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos rojos o violáceos, dolorosos, de consistencia dura, que aparecen sobre las prominencias óseas, afectando la cara, espalda, hombros, brazos, glúteos o cuello. Puede cursar con complicaciones graves tales como hipercalcemia, trombocitopenia, anemia, hipoglucemia, hipertrigliceridemia, calcificaciones hepáticas, de la vena cava inferior, del septum auricular o nefrocalcinosis<sup>102</sup>.

La *calcifilaxis* (arteriopatía urémica calcificante) es un síndrome poco común caracterizado por una calcificación vascular cutánea progresiva e infartos necróticos del tejido adiposo subcutáneo y piel. Es un cuadro clínico que cursa con alta morbilidad y mortalidad. Se observa fundamentalmente en casos de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, en pacientes tratados con hemodiálisis. Histológicamente se caracteriza por la presencia de una paniculitis septal calcificante crónica, ulceración epidérmica, necrosis dérmica, calcificación de la pared de vasos de tamaño pequeño y mediano, proliferación fibroblástica endovascular y trombosis luminal<sup>103</sup>. La paratiroidectomía subtotal, los cuidados locales de las úlceras cutáneas, las técnicas de desbri-



damiento, revascularización o de cirugía plástica constituyen las bases del tratamiento<sup>104</sup>. También se han observado raramente paniculitis lobulillares, sin vasculitis, debidas a depósitos de colesterol o de ácido úrico, en el seno del síndrome de embolismos múltiples de colesterol<sup>105</sup> y en la gota<sup>106</sup> respectivamente.

### PANICULITIS DE ORIGEN FÍSICO

La paniculitis causada por *frío* ha sido descrita en niños y mujeres jóvenes tras exposición al frío intenso (Figura 5). Desde el punto de vista histopatológico se trata de una paniculitis de predominio lobular, sin vasculitis, con infiltrado inflamatorio de linfocitos e histiocitos. Se observan infiltrados dérmicos perivasculares y los fenómenos inflamatorios son más intensos en la unión dermis-subcutánea<sup>107</sup>.

Los *microtraumatismos* repetidos y los traumatismos de cualquier origen también pueden ocasionar raras formas de paniculitis. El cuadro clínico es inespecífico. Las lesiones, nodulares o a modo de placas, son induradas, calientes y rojas. No se relacionan necesariamente con la intensidad del traumatismo. Las alteraciones histológicas incluyen la presencia de microquistes rodeados por histiocitos, colecciones de células espumosas e infiltrado inflamatorio. Tardíamente, aparece fibrosis, cambios lipomembranosos o depósitos cálcicos distróficos. Habitualmente, se trata de un cuadro clínico autolimitado y sólo requiere tratamiento sintomático<sup>108</sup>.

La paniculitis *yatrogénica* (de origen químico o infeccioso) puede ser inducida por la administración subcutánea de fármacos como las heparinas de bajo peso molecular, toxoide tetánico, glatiramer acetato<sup>109</sup>, etc... También puede ser originada por extravasación de medicamentos administrados por vía intravenosa (meperidina, pentazocina, morfina, apomorfina, gluconato cálcico, etc...). La *paniculitis esclerosante postirradiación* es una forma especial de paniculitis que se observa en pacientes que han recibido radioterapia de megavoltaje, sobre todo en el tratamien-

to del cáncer de mama. Se trata de lesiones paniculíticas localizadas en la cara anterior del tórax, que deben ser diferenciadas de lesiones metastásicas subcutáneas, celulitis y enfermedades del tejido conectivo que afecten al tejido celular subcutáneo. El diagnóstico diferencial puede establecerse a través de sus características histopatológicas<sup>110</sup>. Los hallazgos principales se localizan en el tejido celular subcutáneo y consisten en un engrosamiento y esclerosis de los septos, conteniendo abundantes bandas de colágeno. Asimismo, aparece una paniculitis lobular caracterizada por la aparición de granulomas lipofágicos, linfocitos y células plasmáticas. En ocasiones, se observan marcadas dilataciones de los espacios vasculares con apariencia de linfáticos en la parte superior de la dermis.

La paniculitis *facticia* suele ser autoinducida; habitualmente se presenta en personas con algún tipo de trastorno emocional o psicológico. La mayoría de las veces es producida por inyección de cualquier tipo de sustancia (medicamentos, productos químicos, aceites, siliconas, metales, drogas, leche, saliva, orina, heces, etc)<sup>111</sup>. El examen de las muestras de biopsia al microscopio de luz polarizada puede poner de manifiesto material extraño birrefringente.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 163-83.
- 2.- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis.

FIGURA 5

### PANICULITIS POR FRÍO



Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 325-61.

3.- Requena L. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26: 66-70.

4.- Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26: 114-125.

5.- Giménez Camarasa JM. Panniculitis. En: Tratado de Reumatología. Eliseo Pascual Gómez, Vicente Rodríguez Valverde, Jordi Carbonell Abelló, Juan J. Gómez-Reino Carnota Editores. ARÁN Ediciones, S.A. 1998. páginas 775-787.

6.- Jeffrey P Callen. Panniculitis. En: Rheumatology. Edited by: Marc C Hochberg, Alan I Silman, Josef S Smolen, Michael E Weinblat, Michael H Weisman. Trird edition. Mosby. 2003. páginas 1683-1687.

7.- Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Thomas-Gavelan E. Panniculitis. Parte I: Panniculitis lobular. Dermatología Peruana 2006; Vol 16 (2): 103-129 (on line).

8.- Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Thomas-Gavelan E. Panniculitis. Parte II: Panniculitis septal. Dermatología Peruana 2006; Vol 16 (3): 189-209 (on line).

9.- Patterson JW. Panniculitis. En: Bologna JL, Jorizzo JL y Rapini RP editores. Dermatología. 1ª Edición. Madrid: Elsevier, 2004. p 1551-73.

10.- Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. Am Fam Physician. 2007; 75: 695-700.

- 11.- Sota Busselo I, Oñate Vergara E, Pérez-Yarza EG, López Palma F, Ruiz Benito A, Albi-su Andrade Y. Eritema nodoso: cambios etiológicos en las últimas dos décadas. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 403-7.
- 12.- García-Rodríguez JF, Monteagudo-Sánchez B, Mariño-Callejo A. Tuberculosis cutánea: un estudio descriptivo de 15 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 205-11.
- 13.- Avilés Izquierdo JA, Recarte García-Andrade C, Suárez Fernández R, Lázaro Ochoa P, Lecona Echevarría M, de Portugal Alvarez J. Paniculitis subcutáneas en un hospital de tercer nivel: estudio retrospectivo de 113 casos. *An Med Interna*. 2004; 21: 108-12.
- 14.- Atanes A, Gómez N, Aspe B, de Toro J, Graña J, Sánchez JM, Galdo F. Eritema nodoso: un estudio de 160 casos. *Med Clin (Barc)*. 1991; 96: 169-72.
- 15.- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, Tabak F, Ozturk R. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25: 563-70.
- 16.- Pocater L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, Lockwood DN. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 74: 868-79.
- 17.- Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, Yazici H. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116:341-6.
- 18.- Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000; 22: 379-90.
- 19.- Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polycondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80: 173-9.
- 20.- Röglin J, Böer A. Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 16-25.
- 21.- Thurber S, Kohler S. Histopathologic spectrum of erythema nodosum. *J Cutan Pathol*. 2006; 33:18-26.
- 22.- García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, López-Lazaro L, Lueiro M, Fernández ML, Alvarez-Ferreira J, Pujol RM. Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43:584-592.
- 23.- Hens M, Ruiz Moral R, Pérez Jiménez F. Eritema nodoso: Ventajas de un protocolo para su estudio. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:638-640.
- 24.- Labbé L, Perel Y, Maleville J, Taïeb A. Erythema nodosum in children: A study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13:447-450.
- 25.- Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomeilla V, Laux-End R, Bianchetti MG. Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 851-853.
- 26.- Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:17-21.
- 27.- Vilanova X, Piñol Aguadé J. Subacute nodular migratory panniculitis. *Br J Dermatol* 1959; 71: 45-50.
- 28.- De Almeida Prestes C, Winkelmann RK, Su WPD: Septal granulomatous panniculitis: Comparison of the pathology of erythema nodosum migrans (migratory panniculitis) and chronic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:477-483.
- 29.- White WL, Wieselthier JS, Hitchcock MG: Panniculitis: recent developments and observations. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:278-299.
- 30.- Hern AE, Shwayder TA: Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:259-260.
- 31.- Suarez SM, Paller AS: Plantar erythema nodosum: Cases in two children. *Arch Dermatol* 1993; 129:1064-1065.
- 32.- Ohtake N, Kawamura T, Akiyama C, Furue M, Tamaki K. Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:654-655.
- 33.- Joshi A, Sah SP, Agrawal S, Agarwalla A, Jacob M.: Palmar erythema nodosum. *J Dermatol* 2000; 27:420-421.
- 34.- Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B y Cox NH. Vasculitis and neutrophilic vascular reactions. En: Burns T, Breatchnach S, Cox N and Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. Massachusetts, USA: Blackwell Science Ltd.; 2004. p 49.40-49.43
- 35.- Ubogy Z, Persellin RM. Suppression of erythema nodosum by indomethacin. *Acta Derm Venereol* 1982;62:265-267
- 36.- Lehman CW. Control of erythema nodosum with naproxen. *Cutis* 1980;26:66-67
- 37.- Schulz EJ, Whiting DA: Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br J Dermatol* 1976; 94:75-78
- 38.- De Coninck P, Baclet JL, Di Bernardo C, et al: Traitment de l'erytheme noeux par la colchicine (letter). *Presse Med* 1084, 13:680
- 39.- Schwartz RA y Nervi S. Erythema Nodosum: A Sign of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 695-700.
- 40.- Jarret P, Goodfield MJD: Hydroxychloroquine and chronic erythema nodosum (letter). *Br J Dermatol* 1996; 134:373.
- 41.- Villahermosa LG, Fajardo TT, Abalos RM, Balagón MV, Tan EV, et al. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2005;72: 518-526.
- 42.- Uyemura K, Dixon JF, Wong L, Rea TH, Modlin RL. Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J Immunol*. 1986;137:3620-3.
- 43.- Sang Won Yi, En Hyung Kim, Hee Young Kang, You Chan Kim y Eun-So Lee. Erythema nodosum: clinicopathologic correlations and their use in differential diagnosis. *Yonsei Med J* 2007;48:601-8
- 44.- Chodorowska G, Czelej D, Niewiedzio M. Activity of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) and its soluble type I receptor (p55TNF-R) in some drug-induced cutaneous reactions. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]*. 2003;58:50-6.
- 45.- Quin A, Kane S y Ulitsky O. A case of fistulising Crohn's disease and erythema nodosum managed with adalimumab. *Nature Clinical Practice* 2008; 5: 278-81. Disponible en URL: <http://www.nature.com/ncpgasthep/journal/v5/n5/pdf/ncpgasthep1099.pdf>
- 46.- Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drollet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 150-4.
- 47.- Vanbiervliet G, Anty R, Schneider S, Arab K, Rampal P, Hebuterne X. Sweet's syndrome and erythema nodosum associated with Crohn's disease treated by infliximab. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26: 295-7
- 48.- Rosen T, Martinelli P. Erythema nodosum associated with infliximab therapy. *Dermatol Online J*. 2008; 14:3.
- 49.- Delle Sedie A, Bazzichi L, Bombardieri S, Riente L. Psoriasis, erythema nodosum, and nummular eczema onset in an ankylosing spondylitis patient treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 403-4.
- 50.- Rajakulendran S, Deighton C. Adverse dermatological reactions in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, an anti-TNFalpha drug. *Curr Drug Saf*. 2006;1:259-64.
- 51.- Yücel AE, Kart-Köseoglu H, Akova YA, Demirhan B, Boyacioglu S. Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 394-6.
- 52.- Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 3: 823-4.
- 53.- Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skinmed* 2007; 6: 297-9
- 54.- Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 408-10.
- 55.- Faber WR, Jensema AJ, Goldschmidt WF. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *N Engl J Med*. 2006;355:739.
- 56.- Schneider JW, Jordaan HF. The histopathologic spectrum of erythema induratum of Bazin. *Am J Dermatopathol*. 1997; 19: 323-33.
- 57.- Margall N, Baselga E, Coll P, Barnadas M, Sánchez F, de Moragas JM, Prats G. Utilidad de la reacción de la cadena de polimerasa para el diagnóstico de eritema indurado de Bazin. *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 730-4.
- 58.- [http://www.pathconsultddx.com/pathCon/diagnosis?pii=S1559-8675\(06\)70733-1](http://www.pathconsultddx.com/pathCon/diagnosis?pii=S1559-8675(06)70733-1)
- 59.- Fernández-Jorge B, Vereá-Hernando MM, Alvarez-Rodríguez R et al. Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía. *An. Med. Interna (Madrid)*, 2006; 23: 431-434.
- 60.- Poelman SM, Nguyen K. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell pancreatic carcinoma. *J Cutan Med Surg*. 2008;12: 38-42.
- 61.- Bogart MM, Milliken MC, Patterson JW, Padgett JK. Pancreatic panniculitis associated with acinic cell adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2007; 80:289-94.
- 62.- García-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 465-70
- 63.- Woo Sun Lee, Mi Yeon Kim, Sang Woo Kim, Chang Nyol Paik, Hyung Ok Kim, Young Min Park. Fatal Pancreatic Panniculitis Associated with Acute Pancreatitis: A Case Report. *J Korean Med Sci*. 2007; 22: 914-917.

- 64.- Johnson MA, Kannan DG, Balachandrar TG, Jeswanth S, Rajendran S, Surendran R. Acute septal panniculitis. A cutaneous marker of a very early stage of pancreatic panniculitis indicating acute pancreatitis. *JOP*. 2005; 6; 334-8.
- 65.- Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
- 66.- Korver G, Liu C, Petersen M. Alpha-1-Antitrypsin deficiency presenting with panniculitis and incidental discovery of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Dermatol*. 2007;46:1078-80.
- 67.- Geramijad P, DeBloom JR 2nd, Walling HW, Sontheimer RD, VanBeek M. Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: the MS variant. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:645-55.
- 68.- Su WP, Smith KC, Pittelkow MR, Winkelmann RK. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol*. 1987;9:483-90.
- 69.- Smith KC, Su WP, Pittelkow MR, Winkelmann RK. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:1192-6.
- 70.- Mordwinkin NM, Louie SG. Aralast: an alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2609-14.
- 71.- O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation*. 1997;63:480-2.
- 72.- Kouris E, Giansante E. Síndrome de activación macrofágica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34: 145-54. <http://www.medcutanila.org/articulos/2006/4/pdf/06-062.pdf>
- 73.- Chen RL, Hsu YH, Ueda I, Imashuku S, Takeuchi K, Tu BP, Chuang SS. Cytophagic histiocytic panniculitis with fatal haemophagocytic lymphohistiocytosis in a paediatric patient with perforin gene mutation. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 1168-9.
- 74.- Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol*. 2000;136: 889-96.
- 75.- Craig AJ, Cualing H, Thomas G, Lamerson C, Smith R. Cytophagic histiocytic panniculitis—a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 721-36.
- 76.- Nakane S, Kawabe Y, Eguchi K, Kita A, Mizokami A, Yamasaki H, Nagataki S. A case of cytophagic histiocytic panniculitis: successful treatment of recurrent attacks with steroid pulse therapy and oral cyclosporin A. *Clin Rheumatol*. 1997;16:417-21.
- 77.- Ostrov BE, Athreya BH, Eichenfield AH, Goldsmith DP. Successful treatment of severe cytophagic histiocytic panniculitis with cyclosporine A. *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 25: 404-13.
- 78.- Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2081-4.
- 79.- Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canning-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ; EORTC Cutaneous Lymphoma Group. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008;111: 838-45.
- 80.- Piña-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+. Diagnóstico histopatológico, fisiopatología y avances recientes de un tumor originado en células dendríticas plasmocitoides. *Rev Esp Patol* 2007; 40: 11-22.
- 81.- Wu F, Zou CC. Childhood Weber-Christian disease: clinical investigation and virus detection. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 1665-9.
- 82.- Panush RS, Yonker RA, Dlesk A, Longley S, Caldwell JR. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64: 181-91.
- 83.- White JW Jr, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 56-62.
- 84.- Snow JL, Su WP. Lipomembranous (membranocystic) fat necrosis. Clinicopathologic correlation of 38 cases. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:151-5.
- 85.- Adame J, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: diagnostic considerations and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 229-34.
- 86.- Fernández-Ángel I, Sánchez Rodríguez I, Sánchez Sánchez G, Solano Linares I, Naranjo Sintés R. Panniculitis eosinofílica: a propósito de un caso. *Revista Internacional de Dermatología y Dermocosmética Clínica*. 2002; Octubre, pag 408. <http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/dermacosmetica2002/7/SUMARIO.pdf>
- 87.- Masías L, Cortez F, García S. Placas induradas en miembros superiores. *Dermatología Peruana* 2004; 14: 211-214. <http://www.scielo.org.pe/pdf/dp/v14n3/a11v14n3.pdf>
- 88.- Betanzos-Huatta A, Cortez-Franco F, Carayhua-Pérez D. et al. Panniculitis lúpica. *Dermatología Peruana* 2006; 16: 164-167. <http://www.scielo.org.pe/pdf/dp/v16n2/a12v16n2.pdf>
- 89.- Fraga J, García-Díez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 453-63.
- 90.- 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.
- 91.- Solans R, Cortés J, Selva A, Garcia-Patos V, Jimenez FJ, Pascual C, Bosch J, Vilardell M. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (5 Suppl): S148-50.
- 92.- Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, Kleiner D, James-Newton L, Targoff IN, Pandey JP, Carrick DM, Sebring N, O'Hanlon TP, Ruiz-Hidalgo M, Turner M, Gordon LB, Laborda J, Bauer SR, Blackshear PJ, Imundo L, Miller FW, Rider LG; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 70-86.
- 93.- Spalding SJ, Meza MP, Ranganathan S, Hirsch R. Staphylococcus aureus panniculitis complicating juvenile dermatomyositis. *Pediatrics*. 2007;119: e528-30.
- 94.- Leung YY, Choi KW, Ho KM, Kun EW. Disseminated cutaneous infection with *Mycobacterium chelonae* mimicking panniculitis in a patient with dermatomyositis. *Hong Kong Med J*. 2005;11: 515-9.
- 95.- Naschitz JE, Boss JH, Misselevich I, Yes-hurun D, Rosner I. The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathologic features. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 6-16.
- 96.- Holly Bastian. Cutaneous Polyarteritis. En: *Vasculitis*. Edited by Gene V Ball, Louis Bridges. Oxford University Press 2002, pag. 321-328.
- 97.- Díaz-Pérez JL, Martínez De Lagrán Z, Díaz-Ramón JL, Winkelmann RK. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Semin Med Surg* 2007; 26; 77-86.
- 98.- Laguna C, Alegre V, Pérez A. Tromboflebitis superficial migratoria: revisión clínica e histológica de 8 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 390-5.
- 99.- Velasco Pastor AM. Necrobiosis lipoidica: actualización sobre su etiopatogenia y tratamiento. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002; 5: 342-347.
- 100.- Peyri J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 87-89.
- 101.- Zeb A, Darmstadt GL. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management *J Perinatol*. 2008; 28: 453-60.
- 102.- Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20: 257-61.
- 103.- Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol*. 2000;113: 280-7.
- 104.- Milas M, Bush RL, Lin P, Brown K, Mackay G, Lumsden A, Weber C, Dodson TF. Calciphylaxis and nonhealing wounds: the role of the vascular surgeon in a multidisciplinary treatment. *J Vasc Surg*. 2003;37: 501-7.
- 105.- Rodot S, Lacour JP, Van Elslande L, Perrin C, Castanet J, Ortonne JP. Cholesterol crystal embolization presenting as erythema induratum of bazin. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75: 160-1.
- 106.- Snider AA, Barsky S. Gouty panniculitis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2005; 76: 54-6.
- 107.- Quesada-Cortés A, Campos-Muñoz L, Díaz-Díaz RM, Casado-Jiménez M. Cold panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 485-9.
- 108.- Moreno A, Marcoval J, Peyri J. Traumatic panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 481-3.
- 109.- Soares Almeida LM, Requena L, Kutzner H, Angulo J, de Sa J, Pignatelli J. Localized panniculitis secondary to subcutaneous glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am Acad Dermatol* 2006; 55: 968-74.
- 110.- Requena L, Ferrándiz C. Sclerosing postirradiation panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 505-508.
- 111.- Sanmartín O, Requena C, Requena L. Factitial panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 519-27.