

Eritema pernio y vasculitis linfocítica de los pabellones auriculares: reporte de dos casos

Chilblain and lymphocytic vasculitis of ears: report of two cases

Sandro Tucto¹

RESUMEN

Se reportan dos casos de eritema pernio, muy similares clínicamente, que afectan los pabellones auriculares con deformaciones cicatrizales por exposición al frío intenso. La vasculitis linfocítica resulta histológicamente un patrón común en ambos casos. Se revisa además la etiopatogenia, los diagnósticos diferenciales y las medidas terapéuticas.

Palabras clave: Eritema pernio; Pernio; Vasculitis linfocítica.

SUMMARY

Two cases of chilblain are reported, very similar clinically, that affect the ears with severe scar deformities caused by exposure to intense cold. Lymphocytic vasculitis is a common histologic pattern in both cases. The pathogenesis, differential diagnosis and treatment are reviewed also.

Key words: Chilblain; Pernio; Lymphocytic vasculitis.

INTRODUCCIÓN

El eritema pernio (EP) es una afección inflamatoria eritemato-purpúrica, papulosa, nodular en algunos casos, pruriginosa y dolorosa que eventualmente evoluciona a la ulceración y cicatrización atrófica causada por la exposición al frío, ubicada en las regiones acrales. Se observa mayormente en cara, particularmente en nariz y pabellones auriculares; y en las extremidades, en las manos y los pies. Son de presentación aguda y también crónica⁽¹⁾. Histológicamente se han descrito patrones que incluyen: a) infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo, b) vasculitis linfocítica (VL), c) dermatitis de interfase demo-epidérmica y d) la que es combinación de las anteriores⁽²⁾.

De los diagnósticos diferenciales que se plantean es importante descartar al pernio lupus eritematoso, recomendándose que las lesiones recalcitrantes y persistentes se evalúen analíticamente ante la posibilidad de evolucionar a enfermedades del tejido conectivo^(3,4). Presentamos dos casos clínicos de esta enfermedad que característicamente son semejantes en su apariencia, que comprometen las partes blandas de los pabellones auriculares con pérdida de tejido y deformación cicatrizal definitiva, en trabajadores que realizan sus labores profesionales en localidades ubicadas en las alturas de los Andes peruanos, expuestos riesgosamente en sus actividades de minería al frío intenso. Histológicamente se pudo observar similitudes en ambos casos con elementos que reúnen criterios de VL y en uno de ellos, además, dermatitis de interfase demo-epidérmica.

¹ Médico Dermatólogo. Clínica Ricardo Palma, Lima - Perú.
Correo electrónico: esetebe@hotmail.com

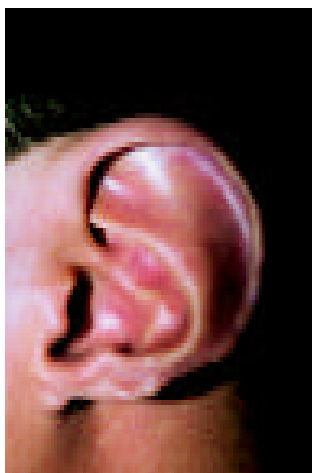
Se revisa las medidas terapéuticas que en estos casos resultaron exitosas y que combinan medidas generales, locales y medicamentosas. Lo poco frecuente de esta dermatosis motiva su presentación, particularmente su ubicación anatómica, además de familiarizarnos con su cuadro clínico, a considerarlo como diagnóstico de probabilidad en casos que se presenten en la práctica dermatológica y a reportarlo como una ocurrencia en la literatura nacional.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Varón de 25 años, analista de sistemas, natural y procedente del departamento de Pasco (4 200 msnm, con temperaturas nocturnas que llegan a -10°C), con un tiempo de enfermedad de 9 años que se inicia con lesiones pápulo-eritematosas pequeñas, aisladas y recurrentes, pruriginosas, que se toman luego dolorosas, con cicatrización lenta de los bordes libres de ambos pabellones auriculares. Se resuelven espontáneamente por 5 años, de manera transitoria, al trasladarse por razones profesionales a la ciudad de Lima (ubicada a nivel del mar). Recidiva agresivamente en los 2 últimos años con los mismos síntomas y con grandes pérdidas de sustancia en ambos lóbulos auriculares que conducen a una cicatrización defectuosa (**Fotografías 1 y 2**).

Antecedentes familiares: abuelo que cursó con lesiones similares. Exámenes auxiliares de rutina dentro de los límites normales, proteínas C y S normales. Crioglobulinas negativas. Anticuerpos antinucleares, células LE, inmunoglobulinas y complemento negativos.



Fotografía 1. Pabellón auricular izquierdo, con lesiones papulares y costras superficiales que conducen a su deformidad y reducción por cicatrización.



Fotografía 2: Pabellón auricular derecho, con mayor compromiso y reducción de tamaño post-cicatrización.

CASO 2

Varón de 45 años de edad, conductor de vehículos, natural de Talara, departamento de Piura, procedente de la mina Antamina en el departamento de Ancash (4 600 msnm con temperaturas nocturnas de alrededor de -3°C), que refiere un tiempo de enfermedad de 1 año, con prurito intenso, enrojecimiento púrpuro-azulado y dolor en ambos pabellones auriculares que duraron hasta producirse costras y cicatrizarse por un periodo de 1 mes.



Fotografía 3: Pabellón auricular con muestras de actividad inflamatoria evidente en el borde.

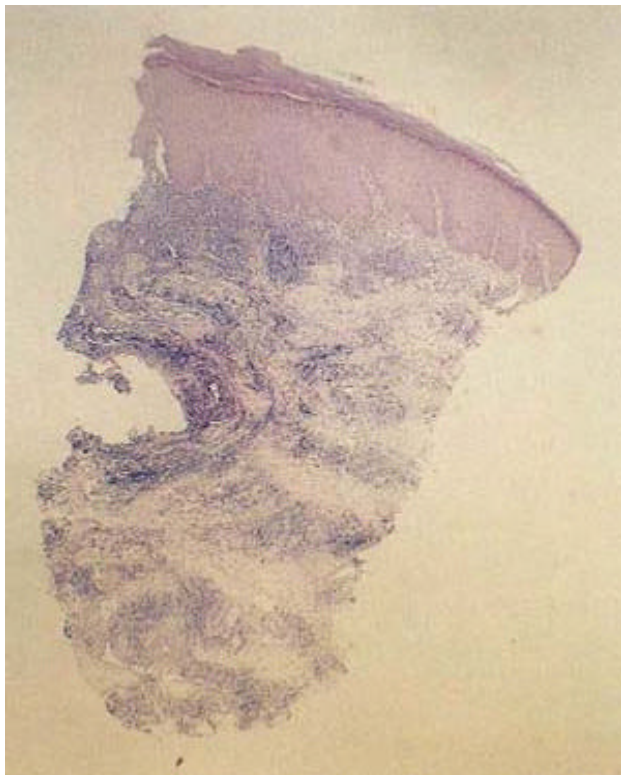


Fotografía 4: Pabellón auricular con muestras de actividad inflamatoria con edema, ulceraciones y costras en el borde.

Refiere mejora con su traslado a la costa. Al retorno a la altura presenta recurrencia severa con edema, nódulos dolorosos con costras superficiales y descamación posterior y extensión cicatrizal a todo el borde de los pabellones auriculares con atrofia y deformación resultante en los últimos 5 meses (**Fotografías 3 y 4**). No revela antecedentes familiares que contribuyan. Los exámenes auxiliares sanguíneos generales son normales, crioglobulinas y proteínas C y S negativas. Exámenes reumatológicos no contribuyen.

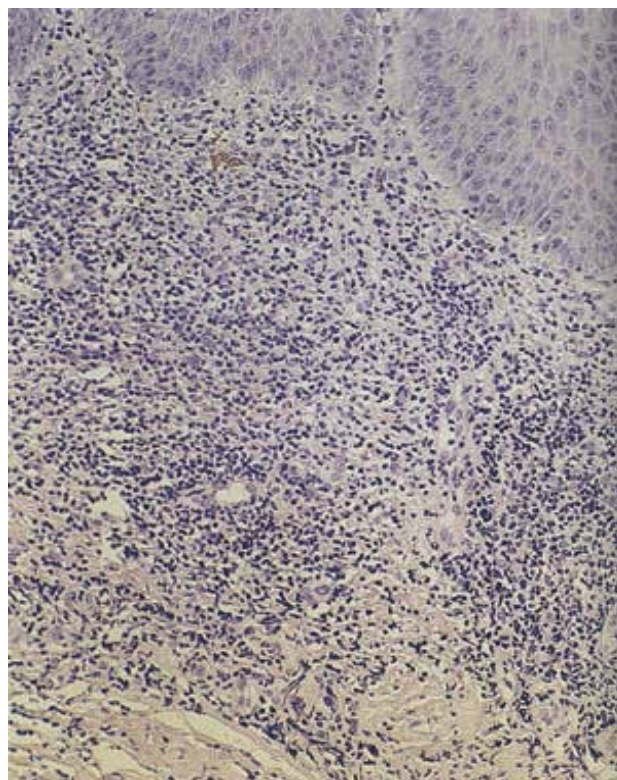
Biopsia de piel: El examen histopatológico mostró hiperplasia psoriasiforme de la epidermis con infiltración perivasculare de linfocitos en dermis superficial y

profunda, con vasos sanguíneos engrosados en sus capas musculares y focos de polvo nuclear linfocítico en ambos casos. En el **caso 1** se observó infiltración de células



Fotografía 5: Biopsia de piel con H-E a 10X. Vista panorámica con hiperplasia psoriasiforme e infiltrado linfocítico perivascular que compromete a todos los componentes de dermis y la unión dermo-epidérmica.

linfocíticas típicas que ocupaban la interfase dermo-epidérmica (**Fotografías 5 y 6**).



Fotografía 6: Biopsia de piel con H-E a 40X. Vasos sanguíneos engrosados con infiltrado linfocítico y polvo nuclear.

Evolución y tratamiento: En el **caso 1** se administró nifedipino en dosis de 40 mg/d y ácido acetilsalicílico 10 mg/d con resultado poco exitoso. Se optó por la asociación de ácido acetilsalicílico 10 mg/d más pentoxifilina 800 mg/d con remisión de los síntomas. Se recomendó además protección y abrigo de pabellones auriculares en los momentos de exposición al medio ambiente. Controles a los 6 y 12 meses sin recidivas. Para el caso 2, dado el éxito del segundo esquema, éste fue administrado con iguales resultados, sin recidivas en los controles posteriores.

COMENTARIO

El EP es una afección papular edematosa infiltrada, eritemato-purpúrica recurrente, precipitada por la exposición de las áreas acrales de la superficie corporal al frío húmedo por debajo del punto de congelación; en los casos severos se desarrollan ampollas y ulceraciones. En personas predispuestas con pobre circulación periférica

la exposición al frío, aún moderada, puede producirla. En la mayoría de casos el aspecto clínico de las lesiones es sugestivo. El pernio agudo, que es la forma más leve de injuria por frío, afecta principalmente el dorso de las falanges de los dedos de las manos, en la piel de las porciones interfalángicas; en miembros inferiores afecta las pantorrillas, talones, dorso de los pies y porción plantar de los dedos de los pies; en la cara, el dorso nasal, mejillas y en pabellones auriculares afectan sus bordes libres.

Ocurre al inicio del invierno, favorecido también por la humedad medioambiental, particularmente en jóvenes de edad media y preferentemente de sexo femenino. Al inicio los pacientes, en la mayoría de los casos, no están advertidos de la injuria que causa el frío, pero a medida que ocurre el prurito, la quemazón y el enrojecimiento, sí plantean una relación causal.

Las áreas se observan rojo vívidas y azuladas, que desaparecen con la vitropresión y se asocian a edema pastoso del tejido celular subcutáneo. Son frías al tacto, con nódulos que se agravan formando bulas sub-

epidérmicas con contenido sero-sanguinolento por traumatismo mecánico, seguido de ulceraciones indolentes con cicatrización lenta y formación de costras, con atrofas y deformidades que dependerán de la cantidad de pérdida de tejido, como es observable en los lóbulos de los pabellones auriculares. Esta descripción corresponde a los cuadros agudos⁽⁴⁾; en las formas crónicas ocurrirán repetidamente en los meses de inviernos sucesivos y desaparecerán en las estaciones cálidas y paulatinamente se agregaran fibrosis y cicatrices como secuelas tardías. En mujeres adolescentes se pueden afectar los muslos y pantorrillas, que se observan rojo-azuladas, atribuidas al uso de faldas cortas, forma muy común de presentación por lo que las pacientes no buscan atención y se consideran formas leves y transitorias de este proceso. Las regiones glúteas también se pueden afectar, aparentemente por sentarse en asientos de base de metal.

Geográficamente la mayoría de casos reportados corresponden a Inglaterra, Irlanda y países adyacentes en Europa occidental y en América del norte.

En nuestros tiempos, la calefacción y el uso de materiales aislantes más eficaces pueden haber reducido su presentación. Formas equivalentes por su apariencia similar pueden encontrarse en las denominadas manos del remero, descritas por Toback y col.⁽⁶⁾ y el pie de bota, descrito por Coskey, Mehregan y col.⁽⁷⁾ En la literatura podemos encontrar al EP denominado también como sabañones, pernio, perniones, eritrocianosis frígida crurum, eritrocianosis y eritrocianosis crurumpellaris^(1,5).

En la etiopatogenia debemos considerar que la vasoconstricción intensa por la acción local del frío y el estímulo reflejo vasocrestor es aún más reforzado por el pasaje de sangre fría a los centros vasomotores del encéfalo. La vasoconstricción local conduce a anoxia tisular, que se acentúa con la reducción de la actividad física muscular general, con mayor reducción del aporte sanguíneo a nivel periférico. Las áreas acrales son vulnerables al frío por defectos constitucionales en sus ramificaciones arteriales, insuficiencias, estasis venoso, edema, linfedema, riesgo a traumatismos, tendencia al enfriamiento y proclividad a las complicaciones locales, alérgicas e irritativas de contacto.

La inmunidad humoral contribuiría en la etiología al demostrarse niveles incrementados de IgG, IgM e IgA; así como del factor reumatoideo, que pueden causar hiperviscosidad de la sangre durante el enfriamiento. La participación de la inmunidad celular⁽³⁾ se evidencia con un componente infiltrativo constituido predominantemente de células mononucleares que en su mayoría son de tipo CD3+ (marcador de células linfocíticas T), asocia-

do a un variable contingente de células CD68+ (macrofágicas) y un mínimo de células CD20+ (linfocitos B); siendo este resultado en aspecto muy semejante al lupus eritematoso⁽³⁾. No está claro si los cambios primarios subyacentes corresponden a una reacción vasculopática en sí o que ésta sea una enfermedad infiltrativa que secundariamente induce a cambios vasculares⁽⁸⁾. Nuevamente la inmunidad mediada por células contra componentes vasculares sería el mecanismo más llamativo para explicar las vasculitis de origen linfocitario. Se ha propuesto que los infiltrados linfocíticos densos que comprometen a las paredes de los vasos con una disposición de células CD4+ alrededor de los vasos y células CD8+ dentro de ellos, semejan a lo que ocurre en las reacciones de rechazo a los trasplantes⁽³⁾.

Las reacciones que muestran componentes inflamatorios a nivel de la interfase demo-epidérmica se explican por la reacción inmunológica que las células linfocitarias desarrollan contra componentes antigénicos relacionados y compartidos por queratinocitos y células endoteliales; o que el daño epidérmico mediado por la VL conduce a la exposición de antígenos queratinocíticos alterados que se convierten también en blancos de la inmunidad⁽²⁾. Existen modelos animales de inmunidad mediada por células dirigidas a constituyentes de los vasos sanguíneos que producen cuadros histológicos de VL⁽⁹⁻¹¹⁾.

Histológicamente el EP puede mostrar una dermatitis perivascular superficial y profunda, una VL de vasos pequeños y mediano tamaño, una dermatitis de interfase o una combinación de estos patrones. Desde este punto de vista el diagnóstico ha sido siempre controversial, con cambios histológicos considerados no específicos y aunque han sido observados infiltrados inflamatorios, éstos no han sido bien caracterizados⁽¹¹⁾. Algunos autores consideran que no tiene características suficientemente distintivas y su descripción no es mencionada aún en algunos textos. El principal cambio descrito por Mac Kee⁽¹²⁾ es el de un infiltrado inflamatorio a través de la dermis asociado a edema superficial.

Sobre esta patología hay dos grandes series de estudio, una de Wall y Smith⁽¹⁴⁾ y otra de Crowson y Magro⁽¹⁵⁾, que reúnen 21 y 26 casos respectivamente. El primero de ellos describe infiltrados superficiales y profundos, sin afectación epidérmica y concluye que las formas clínicas de EP superficiales y profundas deban ser distinguidas histológicamente de la paniculitis por frío, que, obviamente, resulta ser caracterizada por un compromiso de planos más profundos. Sus hallazgos son difíciles de interpretar por su falta de correlación con los cuadros clínicos que ellos reportan. El segundo autor describe también infiltración inflamatoria superficial y profunda con algunos queratinocitos necróticos, siendo finalmente

sus resultados controversiales debido a que las formas idiopáticas no fueron suficientemente distinguidas de las lesiones pernióticas que ocurrieron en enfermedades sistémicas. En estos trabajos las biopsias de piel que se tomaron del dorso de los dedos de las manos mostraron también infiltrados profundos que no permiten hacer una diferenciación entre las formas superficiales y profundas. La afectación de la dermis reticular es muy común en el EP de los pies y de las manos y estos hallazgos no están limitados, por lo tanto, sólo a las paniculitis por frío.

Cribier y col.⁽³⁾ describen como hallazgos histopatológicos más característicos, en biopsias de EP del dorso de los dedos, a la necrosis de células epidérmicas, edema de dermis, infiltrado perivascular superficial y profundo; esto último resulta en una dificultad para diferenciar las formas superficiales y profundas a diferencia de lo reportado por Wall y Smith⁽¹⁴⁾. Observan un refuerzo periecrino del infiltrado inflamatorio en la dermis reticular, no existiendo una explicación satisfactoria para este hecho. La glándula ecrina podría ser el primer blanco del daño cutáneo inducido por la baja temperatura. Esta característica fue observada en las microfotografías que publicaron Wall y Smith⁽¹⁴⁾ y Sala⁽¹⁶⁾, pero que ninguno de los dos rescatan este hecho. Crowson y Magro⁽¹⁵⁾ describieron también una adenitis ecrina linfocítica en lesiones pernióticas asociadas a enfermedades sistémicas (coagulopatías y lupus eritematoso), pero no en los pernios idiopáticos. Coskey y Mehregan⁽⁷⁾ describieron también un refuerzo periecrino en el pernio de niños por el uso de botas. Una descripción histológica más completa es publicada por Ackerman y col.⁽¹⁷⁾ quienes señalan la presencia de una VL que permite diferenciarla de los infiltrados perivasculares habitualmente observados en dermatopatología.

Es importante describir la evolución que el concepto de VL ha tomado en el criterio de diversos autores, partiendo desde una parcial aceptación como mecanismo patogénico válido, confundiendo y no distinguiendo de los infiltrados linfocíticos perivasculares presentes en muchas enfermedades estudiadas en la patología general. Ackerman⁽¹⁸⁾ la describió como un hecho raro y la observó en pitiriasis liquenoide varioliforme aguda y en nódulos escabióticos. Massa y Su⁽¹⁹⁾ establecieron criterios descriptivos, como:

- 1) infiltrado linfocítico predominante que compromete y rodea la pared de los vasos sanguíneos.
- 2) edema o hiperplasia de las células endoteliales.
- 3) necrosis fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos.

Ackerman, en un suplemento de la cuarta edición de su texto sobre enfermedades inflamatorias

cutáneas⁽²⁰⁾, relaciona a la VL con la papulosis linfomatoidea y picadura de insectos, e insiste en tratarla como una manifestación excepcionalmente rara. Smoller y col.⁽²¹⁾ asocian a la VL con mecanismos patogénicos que pueden ser: injuria de las células endoteliales por células T citotóxicas, injuria directa por rickettsias y un mecanismo desconocido como es el caso del linfoma angiocéntrico. En el texto de Andrew y Jacob Churg⁽²²⁾ la VL es descrita como una angitis linfocítica benigna, observada en reacciones de modelos animales, reacciones a drogas, enfermedades de tejido conectivo, enfermedad de Behçet y relacionada a neoplasias. Weedon⁽²³⁾ asocia el infiltrado linfocítico de los vasos pequeños de la dermis con edema endotelial, extravasación de eritrocitos y polvo nuclear, esto último como hallazgo poco común y depósito de fibrina en la pared de los vasos, aunque esto no lo incorpora como un requisito para el diagnóstico de VL.

Finalmente, Carlson⁽²⁴⁾ establece pautas que permiten que la VL sea entendida y aplicada como diagnóstico histopatológico útil y genere una lista de diagnósticos diferenciales clínicos relevantes para los patólogos y dermatólogos. Así, la VL sería ignorada o superficialmente estudiada, definiéndola de una manera más rigurosa, toda vez que los hallazgos de VL coinciden con signos clínicos de las vasculitis como son: púrpura, ulceración, necrosis y nódulos subcutáneos. Propone que la VL se infiera inequívocamente si hay infiltrados en y alrededor de la pared de las vénulas, acompañadas por depósitos de fibrina en sus paredes, lúmenes o ambos. Para separarla del gran número de casos del enorme grupo de las dermatitis perivasculares, se deben buscar otras evidencias de reacción de hipersensibilidad retardada, dirigidas contra la pared de los vasos, que incluyen:

- 1) laminación de la adventicia de las vénulas, que en forma concéntrica se disponen los pericitos y el material de la membrana basal.
- 2) polvo nuclear linfocítico.
- 3) infiltración subendotelial o intramural de linfocitos en las arteriolas.

Adicionalmente, se puede incluir necrosis de los tejidos adyacentes por isquemia resultante.

Las paredes de las arteriolas, y por supuesto la de los vasos musculares grandes, contienen músculos lisos en capas suficientemente gruesas como para impedir la diapédesis, de modo que el hallazgo de células inflamatorias intramurales constituye por sí misma evidencia de vasculitis. Este mismo autor reúne diversas enfermedades que muestran criterios de VL, sin considerar los mecanismos patogénicos, y

que lo incluimos en nuestro reporte con la intención que se observe la ubicación que tiene el EP en la clasificación propuesta, junto a otras enfermedades y los diversos patrones histológicos que pueda tener (Tabla I).

Aún cuando el cuadro clínico puede ser orientador, algunos casos pueden ser difíciles de diferenciar, como son las erupciones refractarias semejantes al EP asociadas a enfermedades del tejido conectivo. Este es el caso del pernio lupus eritematoso de Hutchison^(25,26), que es la más frecuente y ha sido descrita hasta en el 20% de casos en la serie de Yell y col.⁽²⁷⁾ que cursan con lesiones crónicas que semejan pernio, mayormente en mujeres y persisten más allá del término de la estación fría. Esta forma es la más biopsiada con la intención de diferenciar estos dos cuadros. Cuando se hallan características del lupus eritematoso se sumarán hallazgos de inmunofluorescencia positiva y la presencia de anticuerpos antinucleares circulantes. El EP que sigue un curso crónico de largo plazo puede revelar una enfermedad de tejido conectivo y si a esta en la evolución se agregan anomalías autoinmunes, se puede intuir el desarrollo de LES severo, por lo que el seguimiento de estos pacientes es aconsejado. El lupus eritematoso discoide crónico facial y el LE subagudo que cursa con lesiones de pernio en regiones acrales, también muestran persistencia de lesiones aún cuando las lesiones lúpicas se han aclarado. Las enfermedades hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, particularmente la leucemia mielomonocítica crónica con lesiones no específicas (no muestran infiltración neoplásica), las leucemias monocíticas aguda y la leucemia mielomonocítica aguda con lesiones específicas (muestran lesiones infiltradas por células neoplásicas) semejan al EP en el aspecto eritematoso azulado, el edema, pápulas, nódulos y ulceraciones que puedan mostrar⁽²⁸⁻³¹⁾. En esta lista se incluye también a la crioglobulinemia, criofibrinogenemia y deficiencias de las proteínas C y S^(1,5,32). Se deben de considerar también el eritema indurado de Bazin, la vasculitis nodular tipo Whitfield, la sarcoidosis y la acrocianosis^(1,5).

En el tratamiento se deben considerar las medidas preventivas que controlen las condiciones medioambientales de temperatura y humedad de las edificaciones de vivienda y trabajo, el uso de ropa aislante adecuada, no ajustada y las mantas eléctricas. Mejorar la circulación local con ejercicios regulares, evitando la inmovilidad. No al consumo del tabaco. Se recomienda la aplicación de luz ultravioleta B por periodos cortos en tres dosis semanales en dosis eritematosas previas al inicio del invierno para evitar los episodios agudos.

Tabla I. Clasificación propuesta de vasculitis linfocítica por características histológicas (J Andrew Carlson y col.).

Venular con linfocitos típicos

Sin cambios extravasculares prominentes

- Pemiosis (aproximadamente la mitad de los casos)
- Infecciones rickettsiales (la epidemia puede ser necrótica o ulcerada)
- Reacciones a drogas
- Rechazo a aloinjertos
- Idiopático
- Vasculopatía linfoide
- Enfermedad de Behçet (?)
- Enfermedad del colágeno vascular (?)
- Vasculitis leucocitoclástica en resolución (?)

Con dermatitis de interfase

- Pemiosis (aproximadamente la mitad de los casos)
- Pemiosis-like lupus eritematoso
- Enfermedad de Behçet
- Dermatitis herpética
- Pitiriasis liquenoide et varioliformis aguda (casos raros)

Con degeneración balonante

- Hidroa vacciniiforme

Con hiperplasia epidérmica psoriasiforme, espongiosis o necrosis epidérmica focal

- Reacción a artrópodos y otras picaduras o mordeduras
- Nódulos escabióticos

Con necrosis extravascular

- Tuberculide pápulo-necrótico
- Infecciones rickettsiales

Con perniciolitis

- Perniciolitis lúpica
- Pemiosis (infrecuente)
- Pioderma gangrenoso (infrecuente)

Venular, con linfocitos atípicos

- Papulosis linfomatoides
- Micosis fungoide (casos raros)
- Leucemia/linfoma de células T adultas (casos raros)
- Reticulosis payetoide diseminada (casos raros)
- Linfoma angiocéntrico
- Erupciones a drogas linfomatoides (casos raros)

Arterioles

- Síndrome de Sheddin
- Enfermedad de Degos

Las arteriolas pueden estar comprometidas como en la pemiosis.

Con la luz UV se produce una menor contracción de los vasos sanguíneos, que se mantiene por varios meses, corrigiendo el vasoespasmo. En las lesiones no ulcerativas se recomienda el masaje y la aplicación de aceites tibios. En las heridas y lesiones ulceradas se recomienda limpieza local, antibióticos tópicos, anti-pruriginosos y reposo.

Por vía oral, los vasodilatadores que se reportan son:

- 1) fenoxibenzamina.
- 2) nicotinamida 100 mg, tres veces al día.

- 3) dipiridamol 25 mg, tres veces al día.
- 4) nifedipino 20 mg, tres veces al día.
- 5) pentoxifilina 400 mg, 2 a 3 veces al día.

Todas ellas asociadas al ácido acetilsalicílico en dosis antiagregante plaquetaria.

También se han utilizado vitamina E y tranquilizantes suaves en casos en donde la vasoconstricción sea parte de la ansiedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FREEER I, EISEN A, WOLFF K. Fitzpatrick Dermatología en medicina general. 5ta edición. p. 1580-81.
2. CARLSON A, MIHM M, LE BOIT P. Cutaneous lymphocytic vasculitis: a definition, a review and a proposed classification. *Seminars Diag Pathol.* 1966;13:72-90.
3. CRIBIER B, DJERIDI N, PELIRE B, GROSSHANS E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:924-9.
4. VIGUIER M, PINQUIER L, CAVELIER-BALLOY B, DE LA SALMONIERE P, CORDOLIANI F, FLAGEUL B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine.* 2001;80:180-8.
5. ODOM R, JAMES W, BERGER T. *Andrew's Dermatología Clínica.* 9na edición. Sabalones.
6. TOBACK AC, KORSON R, KRUSINSKI PA. Pulling boat hands: a unique dermatosis from coastal. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:649.
7. COSKEY RJ, MEHEREGAN AH. Shoe boot pernio. *Arch Dermatol.* 1974;109:56-7.
8. WEEDON D. *Skin pathology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. p.213.
9. REINISCH C, MOYER C. *Animal models of Vasculitis.* New York: Igaku-Shoin; 1991.
10. MATSUMURA Y, MARCHEVSKY A, ZUO XJ, KASS RM, MATLOFF JM, JORDAN SC. Assessment of pathological changes associated with chronic allograft rejection and tolerance in two experimental models of rat lung transplantation. *Transplantation.* 1995;59(11):1509-17.
11. MOYER C, REINISCH C. The role of vascular smooth muscle cells in experimental autoimmune vasculitis. The initiation of delayed. Type hypersensitivity angiitis. *Am J Pathol.* 1984;117(3):380-90.
12. CIVATTE J. *Histopathologie cutanée.* Paris: Flammarion Médecine Science; 1982.
13. MACKEE PH. *Pathology of the skin.* London: Mosby-Wolfe; 1996. p.10.8-10.9.
14. WALL LM, SMITH N. Perniosis: a histopathological review. *Clin Exp Dermatol.* 1981;6:263-71.
15. CROWSON AN, MAGRO CM. Idiopathic pernio and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol.* 1997;28:478-84.
16. SALA GP, CRIPPA D, BENEDETTI M, ALBANESE G, ROSSI E. Pernioni: considerazione istopatologica su tre casi. *G Ital Derma Venereo.* 1986;121:69-73.
17. ACKERMAN AB, CHONGCHITNANT N, SANCHEZ J, GUO Y. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2da ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.606-7.
18. ACKERMAN AB. *Histopathologic diagnosis of inflammatory skin diseases.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1978.
19. MASSA MC, SU WPD. Lymphocytic Vasculitis is it a specific entity? *J Cutan Pathol.* 1984;11:132-9.
20. ACKERMAN AB. Supplement to the fourth printing of histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988.
21. SMOLLER B, MONUIT N, CONRERAS F. The natural history of Vasculitis: what the histology tells about pathogenesis. *Arch Dermatol.* 1990;126:84-89.
22. CHURGA, CHURG J, editores. *Systemic Vasculitides.* New York: Igaku-Shoin; 1991.
23. WEEDON D. Chronic Lymphocytic Vasculitis. En: Symmers W (editor). *The skin systemic pathology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992. p.223-24.
24. CARLSON A. 36th annual meeting American Society of Dermatopathology. La Jolla, California; 1999.
25. MILLARD IG, ROWELL NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson): a clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol.* 1978;98:497-506.
26. DOUTRE MS, BEYLOT C, BEYLOT J, POMPOUGNAC E, ROYER P. Chilblain lupus erythematosus: report of 15 cases. *Dermatology.* 1992;184:26-8.
27. YELL JA, MBUAGBAW J, BURGE SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1996;135:355-62.
28. YAZAWA H, SAGA K, OMORI F, JIMBOW K, SASAGAWA Y. The chilblain-like eruption as a diagnostic clue to the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50.
29. DRENO B, GANDON P, BUREAU B, MILPIED N. Skin lesions from hypersensitivity to cold during chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 1986;115:607-9.
30. KELLY JW, DOWLING JP. Pernio possible association with chronic myelomonocytic leukemia. *Arc Dermatol.* 1985;121:1048-52.
31. ANSELL JE, BHAWAN J, PECHET L. Leukemia cutis in blastic transformation of chronic myelocytic leukemia TdT positive blasts and response to vincristine and prednisone. *J Cutan Pathol.* 1980;7:302-9.
32. WESTON W, MORELLI J. Childhood pernio and cryoproteins. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:97-9.