

Revisiones Bibliográficas

Lucie Puell¹
Cynthia Melgarejo²

Purpura Pigmentada Progresiva (PPP)

Komericki P, Aberer W, Arbab E, Kovacevic Z, Kränke B. Pigmented purpuric contact dermatitis from disperse blue 106 and 124 dyes. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3):456-8.

La púrpura pigmentada progresiva (PPP) es un término genérico para algunas enfermedades dermatológicas patológicamente heterogéneas, donde la púrpura es una forma clínica común. Las diferencias morfológicas permiten una división en subgrupos. El origen exacto de estas enfermedades dermatológicas sigue siendo desconocido, pero en algunos casos los potenciales antígenos hacen sospechar que el agente causal puede ser un sedante o alérgeno de contacto. Los representantes clásicos son la púrpura telangiectásica de Schamberg, la púrpura anular (púrpura de Majocchi), y la púrpura liquenoide de Gougerot-Blum, que se caracteriza por la presencia de pápulas liquenoides en asociación con lesiones purpúricas. También tenemos la púrpura eczematoide y el liquen aureus. Describiremos a una paciente mujer, de mediana edad, con PPP y con una dermatitis de contacto purpúrica causada por los tintes azules.

En enero de 1998 una mujer de 52 años presentó placas en la parte distal de las piernas. Se hizo el diagnóstico de eczema numular, y el tratamiento con corticoides tópicos logró leve mejoría. Seis meses más tarde la paciente demostró no sólo focos de eczema sino también petequias localizadas en piernas que se extendían a la región más distal. Esteroides tópicos fueron aplicados en aquel momento, sin mayor resultado. Los resultados de las pruebas de laboratorio, hemograma y perfil de coagulación, estuvieron dentro de lo normal. En enero de 1999 la histología en la biopsia de una lesión más baja de la extremidad mostró degeneración vacuolar en la zona dermoepidérmica, denso infiltrado inflamatorio linfocitario liquenoide en la dermis, mezclado con numerosos eritrocitos y pigmento en los macrófagos (siderófagos). Este resultado fue compatible con el diagnóstico histopatológico de púrpura liquenoide de Gougerot y Blum. El estudio de la prueba de parche epicutáneo (PPE) serie estándar, serie de tintes textiles, indicó que las reacciones positivas de la lectura a las 72 horas fueron

positivas a níquel y timerosal, así como al azul disperso 106, 124 y 106/124 de los tintes azo. Estos resultados nos motivaron para colocar la PPE con el azul disperso 106/124 en las regiones en las cuales la PPP fue exhibida fuertemente. Por lo tanto la mezcla del tinte fue aplicada detrás de la rodilla y el petrolato blanco fue utilizado como control en la pierna contralateral. La lectura a las 72 horas reveló eritema y petequias en el área del tinte. El diagnóstico de púrpura pigmentada progresiva en la paciente tuvo que ser cambiado por el de dermatitis de contacto purpúrica, después de que la PPE fuera positiva al tinte textil. Una prueba de parche epicutánea realizada en el área de las lesiones reveló una respuesta positiva al azul disperso 124/106 del tinte azo. Para la evaluación de la púrpura pigmentada progresiva sugerimos una prueba de PPE con los alérgenos potenciales, y especialmente por los tintes textiles.

Nuestro caso de PPP demostró ser en realidad una dermatitis de contacto purpúrica pigmentada, asociada a los tintes textiles. Como en otros casos, el endotelio de los vasos sanguíneos es dañado con factores irritantes o el antígeno responsable inmune específico está implicado, el tema todavía está en discusión. Lazarov y Cordoba sugirieron que las reacciones purpúricas de la PPE a los tintes azo azules representen una forma especial de reacción alérgica. La prueba de parche epicutánea es una herramienta imprescindible para la evaluación de la PPP, en excluir el diagnóstico diferencial de la dermatitis causada por la ropa teñida. Las pruebas de parche realizadas en nuestro paciente nunca habrían revelado la correlación entre los tintes y PPP. Desde 1984 Laurberg y Christian describieron biopsias demostrando una degeneración vacuolar dermo-epidérmica bajo la capa córnea así como algunos queratinocitos disqueratósicos, extravasación de glóbulos rojos y un infiltrado inflamatorio perivasculoso. Los cambios de interfase se deben considerar en reacciones adversas por medicamentos o enfermedades del colágeno, aunque la púrpura pigmentada liquenoide se debe tomar en consideración, en un primer momento. Una semana después de hecho el diagnóstico, la paciente usó, contra nuestro consejo, un vestido nuevo azul. Esto dio lugar a la exacerbación y a la generalización de la dermatitis de contacto

¹ Médico Asistente - Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

² Médico Residente 4° año- Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

de PPP/purpúrico. Los tintes azo azul disperso 106 y 124 son alérgenos de contacto bien conocidos, los tintes azul disperso fueron elegidos como alérgeno de contacto en un estudio recientemente publicado el año 2000. Se indica que los tintes dispersos son especialmente los tintes azules, y son la principal causa de dermatitis en mujeres con dermatitis textil-inducidas. En este contexto es significativo que el PPD-A parafenildiamina pareciera no ser un buen agente de investigación en la dermatitis de contacto alérgica al tinte textil; en su lugar los tintes azul disperso 106 y 124 son recomendados.

Hasta la fecha solamente algunos casos de dermatitis de contacto purpúrica por los tintes se han divulgado; particularmente, el tinte azul disperso 85 y el amarillo disperso 27. Estudios recientemente publicados describen una serie de nueve pacientes con reacciones purpúricas a la prueba de parche epicutáneo con tintes textiles al azul disperso 124, 106, y 85. Otros casos de dermatitis de contacto purpúrica presentaron reacción eritematosa y reacción petequeal después que se colocara la prueba de parche epicutáneo con el azul disperso 106/124 en la pierna izquierda. La extravasación de glóbulos rojos y el infiltrado inflamatorio perivasculares infiltran la dermis en el lugar de la prueba. En los pacientes que presentan la clínica e histología compatible con el diagnóstico de la PPP, los puntos dominantes del diagnóstico que deben ser considerados son los siguientes: (1) la posibilidad de dermatitis de contacto purpúrica pigmentada, especialmente cuando las lesiones están presentes en sitios con excepción de las piernas; (2) la prueba de parche epicutáneo con el set estándar y el set de tintes textiles son positivos; (3) la PPE en el sitio de la lesión (piernas) es positiva; y (4) si la PPE en el sitio de la espalda es negativa.

Dermatitis de contacto alérgica a Doxepin tópico

Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic contact dermatitis from topical doxepin: Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Feb;48(2):294-6.

La vigilancia posterior al ingreso al mercado de la FDA, divulgó 26 casos de dermatitis de contacto alérgico por doxepin tópico al 5%. Los resultados sugieren que la dermatitis de contacto alérgica es más común cuando la duración del tratamiento excede los ocho días recomendados. La dermatitis de contacto alérgica al doxepin tópico se debe considerar en los pacientes cuya condición no mejora o se empeora con uso de dicho compuesto. La crema del clorhidrato de doxepin, tiene una actividad antipruriginosa tricíclica del agente potente H1 y del bloqueador H2, con estructura similar a la fenotiazina. El doxepin tópico fue aprobado por la FDA por un plazo de hasta ocho días en pacientes con prurito moderado, en adultos con dermatitis atópica y en liquen simple crónico. En el único ensayo clínico publicado

en los Estados Unidos, el seguimiento se hizo por siete días y no se observó sensibilización, sin embargo el periodo de tiempo fue corto, y la prueba de parche epicutáneo (PPE) no fue realizada después de la exposición. Sin embargo desde la comercialización, existen varios informes publicados de casos de dermatitis de contacto alérgica (DCA) asociados al uso del doxepin tópico, y una serie de seis casos fue divulgada por Shelley. Taylor encontró 13 casos de DCA por doxepin tópico en una clínica, con prueba de parche epicutáneo durante el periodo de un año, aunque Rappaport expresó escepticismo en los resultados de Taylor. El objetivo de este artículo es resumir los casos de DCA por doxepin tópico al 5% divulgados por la FDA post comercialización.

En enero del 2002, la FDA recibió informes de 26 casos de DCA asociadas al uso de la doxepin tópico al 5%. Es importante observar que en 13 de los 26 casos (el 50%), la duración del uso excedió los ocho días recomendados. Las manifestaciones de hipersensibilidad en el cuerpo incluyeron eczema, urticaria, púrpura y lesiones pápulo-vesiculares. De los 13 casos, 10 eran bastante severos y se autorizó el tratamiento con corticoides sistémicos, y hubo una hospitalización. En siete casos, el síntoma fue empeoramiento agudo de su dermatitis original, después del uso de doxepin tópico. Tres pacientes tenían una historia del DCA a los productos químicos (urea, formaldehído, níquel, bálsamo de Perú, y timerosal). Tres pacientes recibieron medicaciones sistémicas concomitantes incluyendo, espironolactona, hidroclorotiazida, gemfibrozil, enalapril, diltiazem, clonazepam, y doxepin oral, que se saben pueden causar reacciones en la piel. Se hospitalizó a un paciente como resultado de una erupción pruriginosa generalizada. Se trataron a un total de 13 pacientes con los corticoides tópicos o sistémicos. Los 23 pacientes para quienes la información fue proporcionada se recuperaron al discontinuar la crema de doxepin. La prueba de parche epicutáneo probó que la crema de doxepin al 5% era positiva en todos los pacientes para quienes esa información fue proporcionada (21/26). Esto apoya el diagnóstico de una reacción alérgica más que simplemente la exacerbación de la dermatitis original.

Reacción granulomatosa a la aleación de titanio: una reacción inusual ocasionada por un piercing en la oreja

High WA, Ayers RA, Adams JR, Chang A, Fitzpatrick JE. Granulomatous reaction to titanium alloy: an unusual reaction to ear piercing. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct;55(4):716-20.

Un hombre de 68 años presentó cuatro nódulos firmes levemente eritematosos situados en la parte superior de ambas orejas. Aunque fue renuente a proporcionar detalles, se descubrió que había perforado sus orejas aproximadamente

diez años atrás, y los nódulos se desarrollaron en el sitio de los agujeros. Clínicamente eran queloides y las lesiones fueron tratadas quirúrgicamente. El examen microscópico demostró tractos epitelizados rodeados por granulomas infiltrados de macrófagos, linfocitos y de células plasmáticas. Un examen más cercano reveló diminutas partículas blanco-marrones dentro de los macrófagos. La microscopía electrónica confirmó la naturaleza metálica de las partículas. La exploración con microscopía electrónica del medio con espectroscopía dispersiva de la energía reveló que las partículas estaban conformadas por titanio, aluminio y vanadio. La aleación con titanio es una forma rara para perforar una parte del cuerpo que puede ocasionar una dermatitis granulomatosa. La rareza de tal respuesta a la aleación del titanio se discute y se valora en la literatura.

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis: basado en un estudio caso-control hospitalario.

Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):68-73. Epub 2007 Jun 6.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 3% de la población, se asocia a comorbilidades como artritis psoriática, desórdenes de ansiedad y desórdenes metabólicos. Se encuentra una alta mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis severa, sobre todo jóvenes. Por lo que el objetivo de este trabajo fue investigar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis.

Se estudiaron 338 casos y 334 controles (resto de la consulta dermatológica), en quienes se evaluó edad, género, IMC, circunferencia abdominal, hábito de fumar, severidad de psoriasis (PASI) y presencia de artropatía psoriática. Se encontró que 186 (57%) tuvieron PASI <10, hubo un mayor porcentaje de fumadores y valor del IMC más alto en pacientes con psoriasis. El porcentaje de síndrome metabólico fue de 30% en pacientes con psoriasis y 20.6% de los controles, con un OR de 1.65 (95% IC 1.16-2.35). Además el síndrome metabólico se encontró presente en el 35.2% de pacientes con artritis psoriática. $p=0.03$. No se correlacionó con la severidad de la psoriasis, así el score PASI <10 frente a PASI >10 fue de 30.1% frente a 29.4% respectivamente. $p=0.9$.

Penfigo vulgar: avances recientes en la comprensión de su patogenia.

Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatol.* 2007 Apr;56(4):215-23.

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampollares que afectan la mucosa oral y la piel, causado por una reacción

autoinmune anticuerpo-mediada por desmogleínas (Dsg), glicoproteínas desmosomales de transmembrana, que producen acantolisis. Los pénfigos se clasifican en pénfigo vulgar (PV) con acantolisis suprabasal, y pénfigo foliáceo (PF) con acantolisis en la epidermis más superficial. El pénfigo vulgar se caracteriza por los autoanticuerpos de IgG contra el desmogleína 3 (Dsg3), mientras que el blanco del PF es la Dsg1, aunque cerca de 50% de pacientes con PV también tienen autoanticuerpos Dsg1. El fenotipo clínico parece ser determinado por la distribución de Dsg1 y de Dsg3. Los pacientes de pénfigo vulgar con lesiones en mucosa oral tienen predominante autoanticuerpos Dsg3. La distribución de la lesión se relaciona con la localización del antígeno (Dgs3 y/o Dgs1) en el epitelio y la producción específica de autoanticuerpos. Coexpresión de Dsg1 y de Dsg3 en los queratinocitos protegen contra formación de la ampolla en presencia de los anticuerpos contra solamente uno de las dos desmogleínas. Estudios moleculares recientes han demostrado que la acantolisis puede ocurrir también en presencia de anticuerpos contra el receptor nicotínico de la alfa-9-acetilcolina (AChR). Los agonistas colinérgicos pueden proteger los queratinocitos contra la acantolisis anticuerpo-inducido anti-Dsg y la acantolisis reversa producidos por el PV IgG.

Psoriasis como marcador de enfermedad sistémica.

Kouros AS, Miner A, Menter A. Psoriasis as the marker of underlying systemic disease. *Skin Therapy Lett.* 2008 Feb;13(1):1-5.

La psoriasis está asociada a comorbilidades que incluyen al síndrome metabólico y un riesgo cardiovascular elevado, ambas condiciones están relacionadas con el grado de severidad de la psoriasis. Esta asociación se explicaría en base a su patofisiología, como respuesta a un desorden de inflamación sistémica.

Se define síndrome metabólico a la presencia de tres de los cinco siguientes criterios: hipertensión, insulino-resistencia, disminución de la HDL, hipertrigliceridemia y obesidad central. Así en un estudio transversal de pacientes con psoriasis, donde se calculó el IMC, el 78% tuvo sobrepeso y obesidad. En una reciente revisión de pacientes hospitalizados en Alemania, se encontró con más frecuencia el síndrome metabólico en el grupo de psoriasis que en el control. La misma asociación ocurrió para diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Otro estudio caso-control realizado en Italia, en pacientes ambulatorios con psoriasis, mayores de 40 años, más del 30% tuvieron síndrome metabólico comparado con 20.6% de controles. En un estudio de cohorte realizado en Suecia, se encontró que los pacientes hospitalizados por psoriasis tenían 50% mayor riesgo de muerte cardiovascular, incrementando su riesgo con el número de admisiones.

Patofisiología: la formación de placas ateroscleróticas en enfermedad coronaria, psoriasis, enfermedad Crohn y artritis estaría mediada por la desregulación de las mismas citoquinas TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-17 en relación a enfermedades mediadas por células CD4 (Th1). Por otro lado la obesidad juega un papel importante, al ser considerarse el tejido adiposo como un órgano endocrino con respuesta inflamatoria, estimulando la producción de IL-6 y TNF- α , contribuyendo a la elevación de la proteína C reactiva.

Debido a que muchas veces las manifestaciones dermatológicas son las primeras en aparecer, es necesario identificar a los pacientes con factores de riesgo e iniciar un manejo interdisciplinario de las comorbilidades.

Comorbilidades de la psoriasis.

Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):5-21.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta piel y articulaciones, siendo los factores ambientales y genéticos importantes en su etiología, así se postula una disregulación en los linfocitos Th1 y sobreexpresión de citoquinas pro inflamatorias que genera la hiperproliferación de los queratinocitos, activación de los neutrófilos y células endoteliales. Además se ha reportado que existen más comorbilidades en pacientes con psoriasis comparado con otras enfermedades crónicas. El objetivo fue discutir la prevalencia y riesgos de psoriasis asociado a comorbilidades.

Depresión y salud relacionada a calidad de vida: en un estudio italiano el 62% (2 391) de los pacientes tenían síntomas de depresión. Gupta et al encontraron que el grado de depresión se relaciona a la severidad de la psoriasis ($p < 0.001$). Los factores pro inflamatorios, citoquinas envueltas en psoriasis que se relacionan con depresión y fatiga son el TNF- α y la IL1. Hay mayor tasa de desempleo en pacientes con psoriasis severa que en leve, 17% frente a 6% ($p = 0.01$).

Artritis psoriática: la prevalencia en psoriasis es de 25 a 34%, mientras que en la población general es de 0.04-1.20%. Su asociación con psoriasis incrementa la mortalidad.

Malignidad: Olsen et al, en 1990, reportaron que los pacientes con psoriasis tienen un RR elevado para cáncer, 1.4-2.5 ($p < 0.05$). Wedish encontró que en 9 773 pacientes hospitalizados por psoriasis, hubo una elevada incidencia de cáncer de hígado, esófago, cavidad oral y CCE. Danish encontró que 9 905 pacientes con psoriasis seguidos por 9.3 años, tuvieron un RR de cáncer de 1.4 ($p < 0.05$). El alto riesgo de desarrollar malignidad en pacientes con psoriasis podría estar en relación al tratamiento inmunosupresor (dosis elevadas de 8-metoxipsoraleno y PUVA). Un estudio prospectivo de 15 años demostró alto riesgo de melanoma con mayor exposición a PUVA (mayor a 250) con un RR de 3.1 (95% IC 0.9-10.5)

el cual incrementó con el tiempo de tratamiento. Sweden no encontró elevado riesgo para melanoma en pacientes con psoriasis que recibieron tratamiento PUVA por 15 a 21 años, pero demostró asociación con carcinoma de células escamosas. En un estudio de cohorte, que comparó 153 197 pacientes con psoriasis y 765 950 controles, se encontró un elevado riesgo de linfomas asociados a psoriasis, con un RR de 1.35 (95% CI 1.17-1.55), para linfoma de Hodgkin un RR 1.48 (95% IC 1.00-2.08), para linfoma a células T un RR de 4.34 (95% IC 2.89-6.52) y en pacientes con psoriasis severa el riesgo para linfoma de células T fue 10 veces mayor.

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo incrementado para desarrollar síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Así en un estudio prospectivo, realizado para evaluar el riesgo de IMA en 130 976 pacientes con psoriasis y 555 995 controles seguidos por 5.4 años se encontró que los pacientes con psoriasis tuvieron mayor riesgo de IMA que los controles ($p < 0.001$); interesantemente el RR fue mayor en pacientes jóvenes con psoriasis que en adultos mayores de 60 años. Summer et al demostró que los pacientes con psoriasis severa hospitalizados desde 1996 al 2002 tenían mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico. Un estudio realizado en Inglaterra, en 131 560 pacientes con psoriasis de leve a severa, encontró un OR elevado para diabetes, hiperlipidemia y obesidad. Varios estudios han demostrado que la severidad de la psoriasis está ligada a la obesidad y que ésta es más frecuente que en la población general con 34% frente a 18% ($p < 0.001$).

Otros estudios de investigación sugieren que un perfil dislipidémico puede preceder al inicio de la psoriasis y esto podría estar genéticamente determinado. La HTA se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis 22% frente a 10% de los controles. Varios estudios demuestran que pacientes con psoriasis tienen niveles elevados de glucosa en ayunas, hiperinsulinemia, insulino-resistencia y diabetes, sobre todo en el sexo femenino.

Un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico ha sido asociado con síndrome metabólico y sería evaluado por niveles elevados de PCR, VSG, fibrinógeno y $\alpha 2$ macroglobulina. El posible rol del TNF- α es sugerido por estudios que demuestran que los tratamientos con TNF- α antagonistas puede disminuir el riesgo cardiometabólico mejorando la función endotelial y disminuyendo la insulino-resistencia. Sin embargo estudios complementarios son necesarios para entender la potencial aplicación de varios agentes antiinflamatorios para prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis y alto riesgo de síndrome metabólico.