

Enfermedades de la piel

Timothy H. McCalmont, MD

PIEL NORMAL

La piel es el órgano más accesible del cuerpo humano. Su función básica es protectora. Como una barrera, la piel evita la desecación y la enfermedad al mantener la humedad dentro y los agentes patógenos fuera. Sin embargo, la caracterización de la piel como una mera “envoltura de plástico” es una grave subestimación de la complejidad anatómica y fisiológica de esta estructura vital.

A diferencia de los órganos parenquimatosos, la disfunción o insuficiencia de órgano terminal no es un prerrequisito para el diagnóstico de una enfermedad de la piel, porque todas las enfermedades cutáneas pueden observarse en clínica al margen de sus efectos funcionales. Entre la impresionante variedad de trastornos cutáneos neoplásicos, inflamatorios, infecciosos y genéticos, algunos sólo desencadenan aberraciones triviales de la estructura o la función de la piel, mientras que otros conducen a consecuencias profundas y mórbidas.

ANATOMÍA

El sistema tegumentario consiste en una capa de tejido, de 1 a 4 mm de grosor, que cubre todas las superficies expuestas del cuerpo. La piel se fusiona de modo ininterrumpido con la envoltura similar desde el punto de vista estructural de las mucosas, pero la piel difiere de la mucosa por cuanto contiene estructuras de anexos, como las unidades ecrinas que exudan sudor, y las unidades foliculosebáceas que producen pelos y aceites. Hay considerable variación del grosor y la composición de la piel, dependiendo de los requerimientos de un sitio corporal particular; por ejemplo, la piel más delgada cubre los párpados, donde la delicadeza y la movilidad son esenciales. La piel más gruesa está presente en la parte superior del tronco, donde la robustez excede en importancia a la movilidad. Las superficies de las palmas y las plantas se caracterizan por: densidad alta de unidades sudoríparas ecrinas, lo que refleja la importancia de esta región en la regulación de la temperatura; ausencia de pelo, que podría interferir con la sensación, y acentuación de la capa córnea (véase más adelante), lo que contribuye a la adhesividad leve necesaria para manipular objetos con habilidad. El tamaño de las estructuras entre los sitios también puede variar mucho, lo que se ilustra mejor por el

contraste entre folículos pilosos terminales grandes que se encuentran en el cuero cabelludo, el área de la barba, y la piel genital, y los folículos pilosos vellosos pequeños que se encuentran en casi todos los otros sitios.

DATOS HISTOLÓGICOS

En la microscopía óptica, dos capas cutáneas importantes son fáciles de identificar: un epitelio escamoso estratificado, la **epidermis**, y una capa de tejido conjuntivo, la **dermis**. Algunos consideran al tejido adiposo subyacente una tercera capa, y se denomina el **subcutis**.

La epidermis consta de queratinocitos dispuestos en cuatro sustratos: las capas basal, espinosa, granular y córnea ([figura 8-1](#)). Los queratinocitos basales incluyen el fondo común proliferativo de queratinocitos. Estas células se dividen, lo que da por resultado progenie que se desplaza hacia la superficie cutánea. Conforme los queratinocitos se mueven hacia el exterior, se aplanan de manera progresiva y acumulan filamentos de queratina en el citoplasma. Los queratinocitos individuales están muy unidos entre sí por uniones intracelulares designadas desmosomas ([figura 8-2](#)). Las uniones desmosómicas se observan como “espinas” delicadas entre células en cortes microscópicos convencionales y son más visibles en la capa espinosa epidérmica ([figura 8-3](#)). Los filamentos de queratina están enlazados dentro de la célula y están también fijados a los desmosomas, lo que forma una red que es imprescindible para la integridad estructural.

Los melanocitos y las células de Langerhans son células dendríticas intercaladas entre los queratinocitos de la epidermis. Los melanocitos, ubicados en la capa basal, sintetizan un biocromo de color pardo-rojizo, la melanina, y la distribuyen hacia numerosos queratinocitos adyacentes por medio de sus dendritas ([figura 8-4](#)). Este sistema de distribución permite que la melanina proporcione una pantalla dispersa contra los rayos ultravioleta en potencia perjudiciales del Sol. Las células de Langerhans comparten una morfología arborizada similar, pero se encuentran en la porción media de la capa espinosa. Las células de Langerhans son células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea (véase capítulo 3).

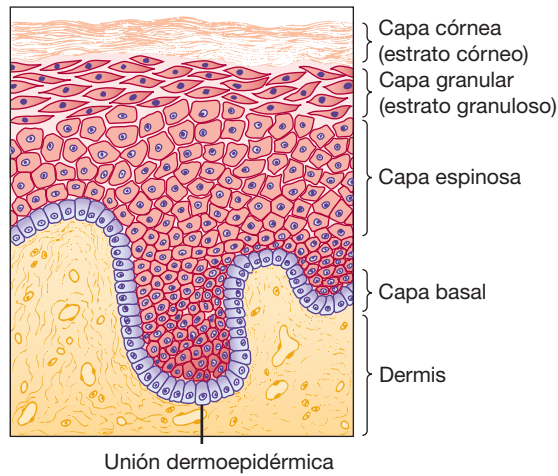


FIGURA 8-1 Si bien desde el punto de vista biológico la epidermis muestra un gradiente de diferenciación, se reconocen cuatro capas separadas con base en el aspecto al microscopio. Los queratinocitos germinativos cúbicos sirven como un fundamento para la capa basal; las células con abundante citoplasma y desmosomas prominentes constituyen la capa espinosa; las células con granularidad citoplásmica originada por una acumulación de complejos de queratina y otras proteínas estructurales se encuentran en la capa granular, y los queratinocitos anucleados, aplanados, comprenden la capa córnea parecida a membrana, dura. (Redibujada, con autorización, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editors]. *Dermatology*. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

La unión dermoepidérmica, o zona de la membrana basal, es una estructura que une la epidermis a la dermis, y contribuye a la barrera cutánea. La unión de la epidermis y la dermis está dispuesta de un modo ondulante para aumentar el área de superficie de unión entre ambas estructuras, y para resistir a fuerzas de corte. Las proyecciones hacia abajo de la epidermis se denominan **crestas interpapilares**, y las proyecciones hacia arriba de la dermis superficial, **papilas dérmicas** (figura 8-5). Aun cuando la membrana basal comprende una banda eosinofílica delgada (de color rosado) debajo de las células basales en cortes microscópicos convencionales, tiene una compleja estructura de

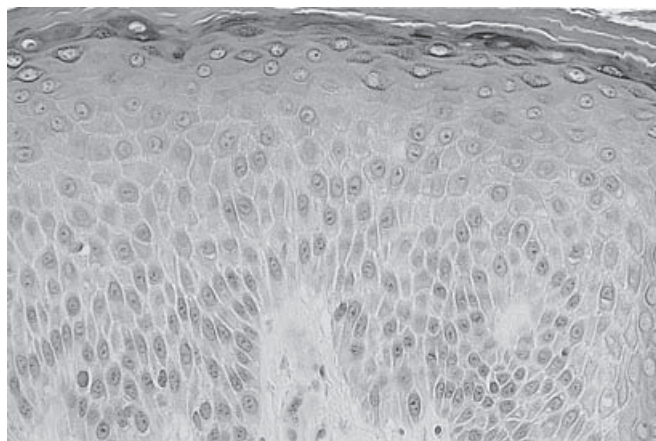
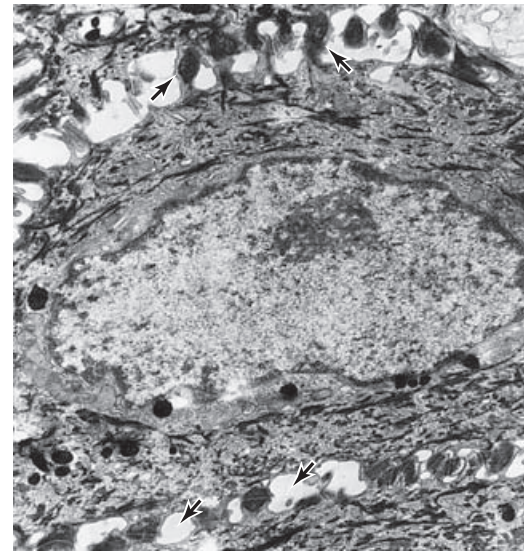
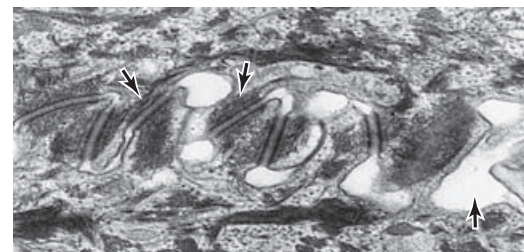


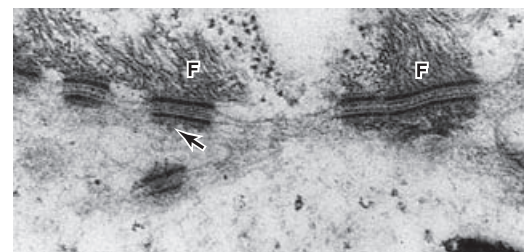
FIGURA 8-3 Con microscopía óptica convencional, los muchos desmosomas de la capa espinosa aparecen como fijaciones delicadas ("espinas") entre queratinocitos individuales.



A



B



C

FIGURA 8-2 En una vista ultraestructural de un queratinocito de ser humano (A), muchos desmosomas (B) aparecen como placas que unen de modo estrecho dos membranas celulares. Con cada aumento muy alto (C), puede apreciarse la fijación de filamentos de queratina citoplásmicos (F) a los desmosomas. (Reproducida, con autorización, de Junqueira LO, Carneiro J, *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

múltiples capas que se extiende desde los hemidesmosomas de los queratinocitos basales hasta los fascículos de colágeno de la dermis superficial (figura 8-6). La lámina densa y la lámina lúcida son dos de las capas de la zona de la membrana basal, y se designan así debido a su aspecto electrodenso y electrolúcido en la visualización ultraestructural.

La dermis consiste en un gel de tejido conjuntivo compuesto en su mayor parte de proteínas y mucopolisacáridos (la llamada sustancia fundamental). Esta matriz sirve como el andamio que apoya las redes neurovasculares complejas, las cuales tienen una trayectoria a través de la piel, y apoya también las estructuras de

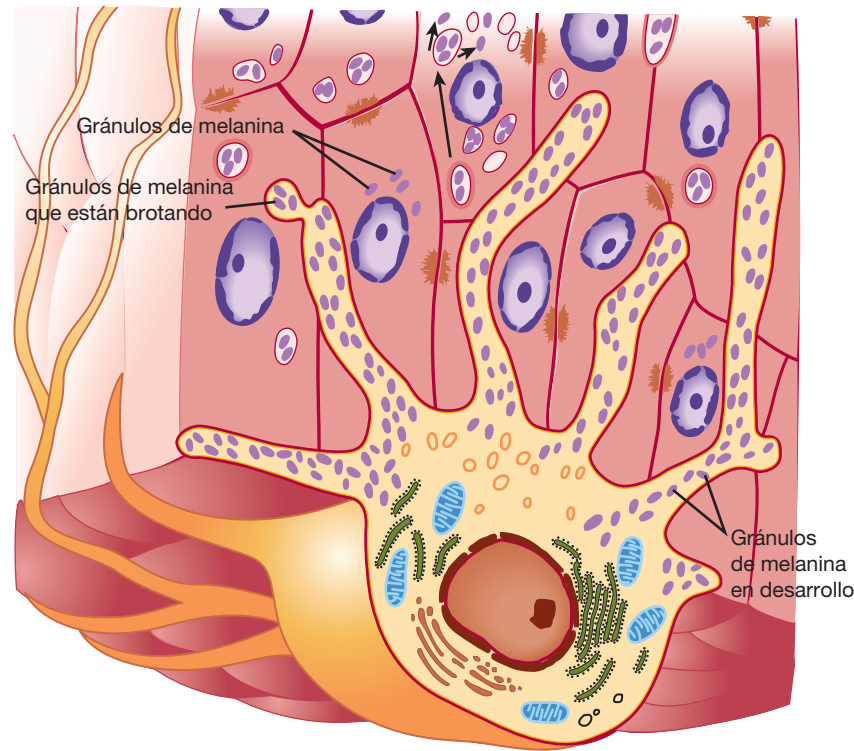


FIGURA 8-4 El melanocito del ser humano despliega una morfología con ramificación, y las dendritas de la célula mantienen contacto con 35 a 40 queratinocitos adyacentes en una estructura multicelular denominada la unidad de melanina epidérmica. La función de la unidad es la dispersión eficaz de pigmento melanina, empacado en organelos que se conocen como melanosomas, a través de un área de superficie amplia. (Redibujada, con autorización, de Junqueira LO, Carneiro J. *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

los anexos ecrinas (glándulas sudoríparas) y foliculares (pelo). Casi todas las proteínas estructurales fibrosas de la dermis están compuestas de colágeno tipos I y III, y una red de microfibrillas elásticas también está entretejida en todo el espesor de la dermis. Los fibroцитos, las unidades sintéticas de las proteínas estructu-

rales, son omnipresentes, y hay también mastocitos y células inmunitarias dendríticas dispuestas de manera ordenada en toda la dermis. Una exposición sobre la estructura fina de la dermis —las redes vascular y neural y las estructuras de los anexos— está más allá del objetivo de este capítulo.

PERSPECTIVA GENERAL DE LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

En el sentido más amplio y simple, hay dos tipos de enfermedades de la piel: crecimientos y exantemas. Un crecimiento cutáneo es un quiste, una malformación o una neoplasia benigna o maligna, algo que se presenta en clínica como una protuberancia en la piel. Un exantema es, con raras excepciones, una enfermedad cutánea no neoplásica; se designa con mayor precisión una enfermedad cutánea inflamatoria o una **dermatitis**. Los aspectos fisiopatológicos del gran número de tumores y exantemas descritos están más allá del objetivo de este capítulo, y la exposición se enfocará en nueve exantemas prototípicos.

TIPOS DE LESIONES EN LA PIEL

Los médicos interesados en la piel aprendieron hace décadas que el diagnóstico y la clasificación exactos de los muchos modelos de dermatitis dependían de una nomenclatura estandarizada para la descripción y la documentación de exantemas. Cuando

se usan en asociación con algunos adjetivos bien elegidos, los términos que se emplean para describir los tipos prototípicos de lesiones cutáneas inflamatorias (las denominadas lesiones primarias) permiten la descripción vívida de un exantema. Para ilustrar la importancia de la terminología, imagine que está tratando de describir la enfermedad de un paciente por teléfono a otro médico. Hablar acerca de un “exantema elevado de color rojo” quizá describa bien la erupción en cierto sentido, pero la imagen mental evocada podría ser cualquiera de docenas de enfermedades cutáneas. La única manera de caracterizar con exactitud una erupción es mediante el uso de términos definidos con precisión.

Los tipos más importantes de lesiones primarias son máculas y parches, pápulas y placas, vesículas y ampollas, pústulas y nódulos. Los términos **mácula** y **parche** denotan áreas planas de pigmentación alterada sin cambio discernible alguno de textura. Las máculas tienen 1 cm o menos de diámetro, mientras que los parches exceden 1 cm. Las **pápulas** y **placas** son lesiones

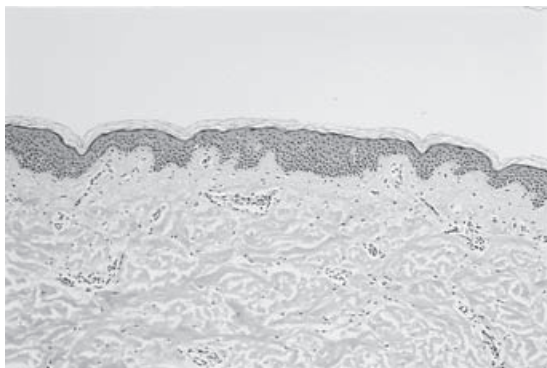


FIGURA 8-5 La configuración ondulante de la unión dermoepidérmica se compone de extensiones de la epidermis hacia abajo, conocidas como crestas interpapilares, y extensiones de la dermis hacia arriba, conocidas como papilas dérmicas.

cutáneas palpables, elevadas, en las cuales el ancho de la lesión excede su grosor. Una pápula es pequeña, de 1 cm o menos de diámetro, mientras que una placa excede 1 cm. Las **vesículas** y **ampollas** son espacios llenos de líquido dentro de la piel. Las vesículas tienen menos de 1 cm de diámetro, mientras que las ampollas exceden 1 cm. Una vesícula o ampolla que contiene líquido purulento se conoce como una **pústula**. Un **nódulo** es una lesión cutánea redondeada, sólida, con diámetro y grosor casi iguales.

TIPOS DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS INFLAMATORIAS

Diferentes procesos inflamatorios afectan distintas estructuras dentro de la piel y muestran modelos microscópicos diferentes. La experiencia ha mostrado que el análisis de modelo puede servir como un medio útil de diagnóstico y clasificación. El análisis de modelo depende del reconocimiento preciso de la distribución de la inflamación dentro de la piel, así como del reconocimiento de las estructuras específicas afectadas por la reacción inflamatoria. Hay nueve modelos de dermatitis (**cuadro 8-1**; **figura 8-7**). Ocho de estos modelos, y algunas de las enfermedades que los originan, se comentan en detalle a continuación.

PUNTO DE CONTROL

1. ¿Cuáles son las dos funciones de barrera básicas de la piel?
2. ¿En qué difieren la piel y las mucosas? ¿Por qué son importantes estos términos?
3. ¿Cuáles son las principales lesiones primarias? ¿Por qué son importantes estos términos?
4. ¿Cuáles son los principales modelos de enfermedad inflamatoria de la piel?
5. ¿Cuál es el valor de conocer el modelo microscópico de inflamación de una lesión cutánea? ¿Qué información adicional se requiere para que esta información sea más útil?

FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS SELECCIONADAS

DERMATITIS PSORIASIFORME: PSORIASIS

Presentación clínica

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica frecuente, persistente o con recaídas, con descamación. Las lesiones individuales son distintivas en su forma clásica: escamas bien delimitadas y eritematosas, y cubiertas por escamas nacaradas (**figura 8-8**). La mayoría de los pacientes con psoriasis tiene un número

limitado de placas fijas, pero la presentación clínica varía de manera considerable.

Epidemiología y etiología

La psoriasis afecta de 1 a 2% de los individuos de ambos sexos en casi todos los grupos étnicos. La edad de inicio más frecuente es a los 30 años, sin embargo la psoriasis puede aparecer poco después del nacimiento, y se ha documentado psoriasis de nuevo inicio en individuos de 100 años.

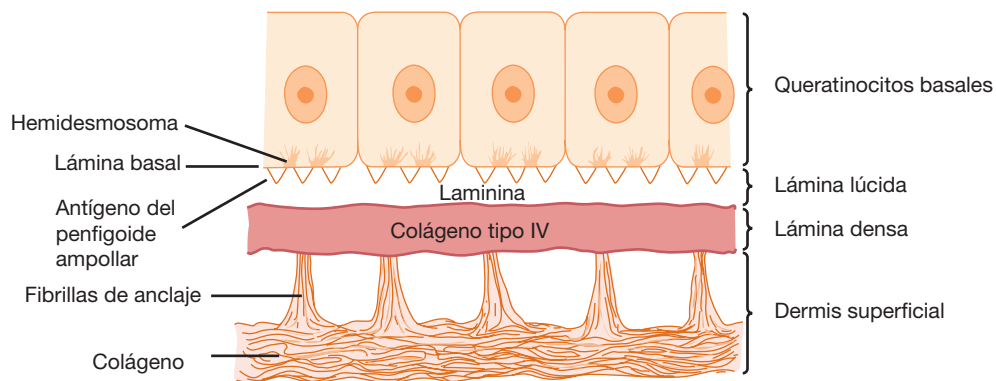


FIGURA 8-6 Esquema de la zona de la membrana basal de la epidermis de ser humano. (Redibujada, con autorización, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editors]. *Dermatology*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

CUADRO 8-1 Modelos de enfermedad cutánea inflamatoria

Modelo	Descripción	Prototipos
Dermatitis perivascular	Infiltrado inflamatorio perivascular sin afección importante de la epidermis	Urticaria
Dermatitis espongíotica	Infiltrado inflamatorio relacionado con edema epidérmico intercelular (espongiosis)	Dermatitis alérgica por contacto (dermatitis por roble venenoso)
Dermatitis psoriasiforme	Infiltrado inflamatorio vinculado con engrosamiento epidérmico como resultado de alargamiento de las crestas interpapilares	Psoriasis
Dermatitis de interfaz	Reacción inflamatoria citotóxica con cambios prominentes en la porción baja de la epidermis, caracterizada por vacuolización de queratinocitos	Eritema multiforme, liquen plano
Dermatitis vesiculoampollar	Reacción inflamatoria relacionada con división intraepidérmica o subepidérmica	Penfigoide ampollar
Vasculitis	Reacción inflamatoria enfocada en las paredes de vasos cutáneos	Vasculitis leucocitoclástica
Foliculitis	Reacción inflamatoria dirigida contra unidades foliculosebáceas	Foliculitis por acné
Dermatitis nodular	Reacción inflamatoria con un infiltrado dérmico nodular o difuso en ausencia de cambios epidérmicos importantes	Sarcoidosis cutánea
Paniculitis	Reacción inflamatoria que afecta la grasa subcutánea	Eritema nodoso

Varias líneas de evidencia han establecido que hay factores genéticos que contribuyen a la aparición de psoriasis. Hay un índice alto de concordancia para psoriasis en gemelos monocigóticos, y un incremento de la incidencia en familiares de individuos afectados. Los productos de gen de alelos clase I específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) están sobreexpresados en pacientes con psoriasis. Sin embargo, la psoriasis no es un simple trastorno genético, porque algunos individuos susceptibles nunca presentan lesiones características. En otros individuos predispuestos, varios factores ambientales, entre ellos infección y lesión física, pueden servir como desencadenantes de psoriasis (cuadro 8-2).

Histopatología y patogenia

La psoriasis es la forma prototípica de la dermatitis psoriasiforme, un modelo de enfermedad inflamatoria cutánea en la cual la epidermis está engrosada como resultado de alargamiento de las crestas interpapilares (figuras 8-7 y 8-9). En las lesiones psoriásicas, el engrosamiento epidérmico refleja epidermopoyesis excesiva (proliferación epidérmica). El aumento de la epidermopoyesis se refleja en acortamiento de la duración del ciclo celular de los queratinocitos, y duplicación de la población celular proliferativa. Debido a estas alteraciones, la piel de las lesiones contiene hasta 30 veces más queratinocitos por cada área de unidad que la piel normal. En estudios al microscopio, la evidencia de proliferación excesiva también se manifiesta como numerosas figuras mitóticas intraepidérmicas.

Durante la maduración de queratinocitos normales, los núcleos se eliminan a medida que las células entran a la capa córnea y se condensan para formar una envoltura semipermeable. En la psoriasis, el truncamiento del ciclo celular da pie a una acumulación de células dentro de la capa córnea, con núcleos retenidos,

un modelo que se conoce como paraqueratosis. Conforme se acumulan células paraqueratósicas, los neutrófilos migran hacia la capa córnea. En el estudio histopatológico, la descamación nacarada de las placas psoriásicas consta de una capa gruesa de queratinocitos paraqueratósicos, con muchos neutrófilos intercalados. A veces, el número de neutrófilos en el estrato córneo es tan grande que las lesiones adoptan un aspecto pustular.

La psoriasis también induce hiperproliferación de células endoteliales que causa dilatación pronunciada, tortuosidad e incremento de la permeabilidad de los capilares en la dermis superficial (figura 8-10). Las alteraciones vasculares contribuyen al eritema brillante que se observa en clínica. Los cambios capilares son más pronunciados en los márgenes de avance de las placas psoriásicas.

Tras años de estudio, se han documentado muchas anomalías inmunitarias en la piel psoriásica, pero no se ha establecido una secuencia exacta de eventos que al final suscita hiperproliferación epidérmica. La relación entre psoriasis y moléculas clase I del MHC específicas implica a los linfocitos CD8, porque el complejo de proteína clase I del MHC y antígeno se encuentra establecido como el ligando del receptor de células T de células CD8 (cap. 3). También se ha reportado sobreexpresión de gran número de citocinas. La sobreexpresión de interleucina-2 (IL-2) es una aberración frecuente, si no es que fundamental, que se refleja en la observación de que la terapia con IL-2 por vía sistémica para enfermedad maligna metastásica puede precipitar exacerbaciones graves de psoriasis en individuos predispuestos.

Manifestaciones clínicas

Los datos fundamentales de las placas de psoriasis son marginación bien definida, eritema brillante y descamación blancuzca o nacarada no confluyente. Las lesiones pueden ocurrir en cual-

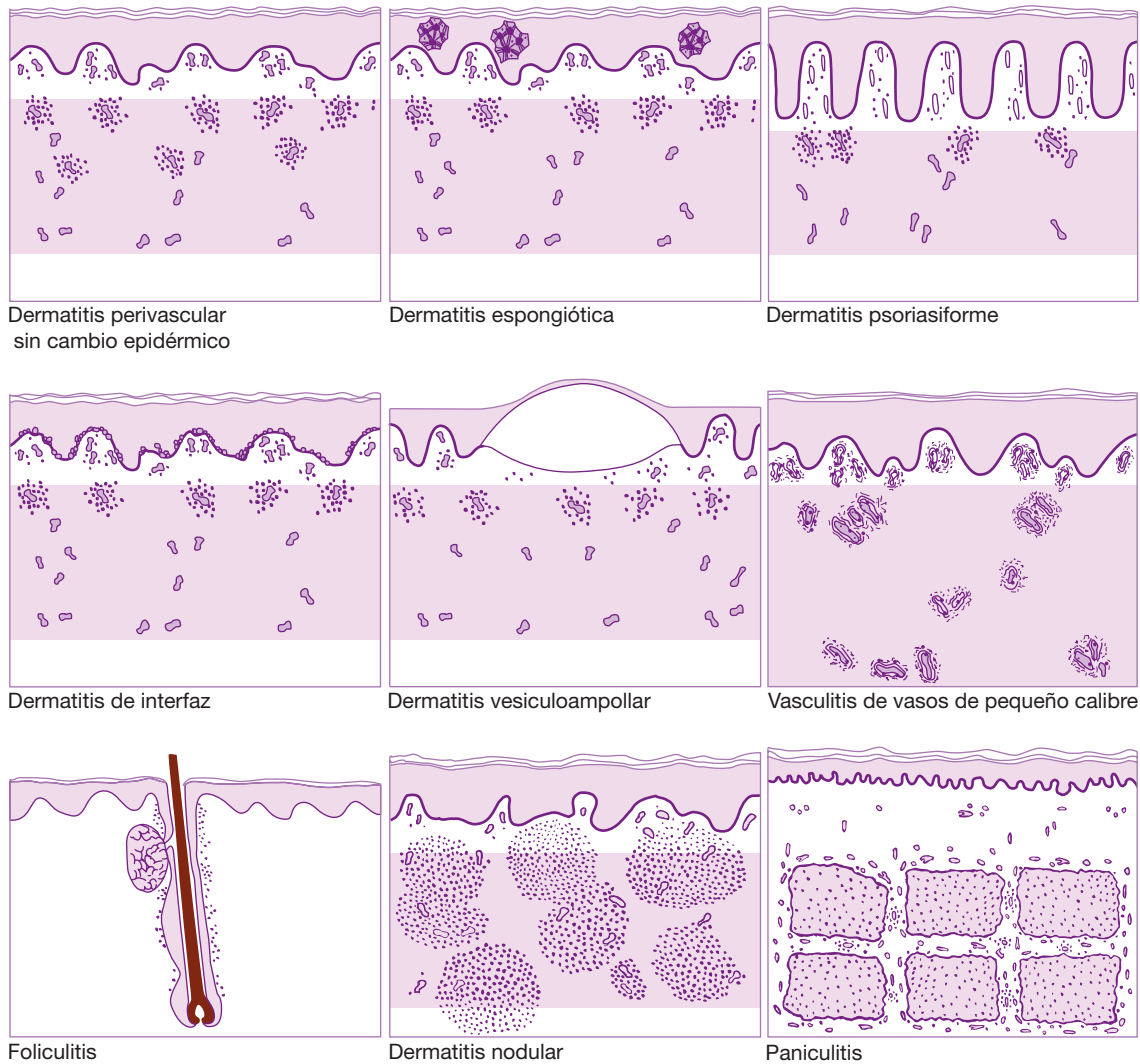


FIGURA 8-7 Nueve modelos de enfermedad cutánea inflamatoria. (Véase también el cuadro 8-1.)

quier sitio, sin embargo, suele haber afección del cuero cabelludo, así como en las superficies extensoras de las extremidades y las superficies de flexión. La psoriasis por lo general afecta el lecho y la matriz ungueales, lo cual da uñas distróficas con hoyuelos o engrosadas de manera notoria. No hay afección de las superficies mucosas.

La única manifestación extracutánea de la psoriasis es la artritis psoriásica, una artritis oligoarticular, asimétrica, deformante, que puede afectar articulaciones pequeñas o grandes. Es típico que haya afección de las articulaciones interfalángicas distales de los dedos de las manos y de los pies. La artritis psoriásica se clasifica como una de las espondiloartropatías seronegativas, distinguibles de la artritis reumatoide por ausencia de autoanticuerpos (los designados factores reumatoides) o inmunocomplejos, circulantes, y por enlace con alelos clase I del MHC específicos, entre ellos el HLA-B27.

Hay muchas variantes de psoriasis, todas similares en el estudio histopatológico, pero con diferencias considerables respecto a distribución clínica (cuadro 8-3).

PUNTO DE CONTROL

6. ¿Qué evidencia apoya una participación de mecanismos genéticos en la aparición de psoriasis? ¿Cuál involucra al ambiente?
7. ¿Qué tipos de célula muestran hiperproliferación en la psoriasis?
8. ¿Qué defectos inmunitarios se han identificado en la psoriasis?

DERMATITIS DE INTERFAZ: LIQUEN PLANO

Presentación clínica

El liquen plano es una erupción con picazón, característica, que por lo regular se presenta con muchas pápulas pequeñas. Las le-

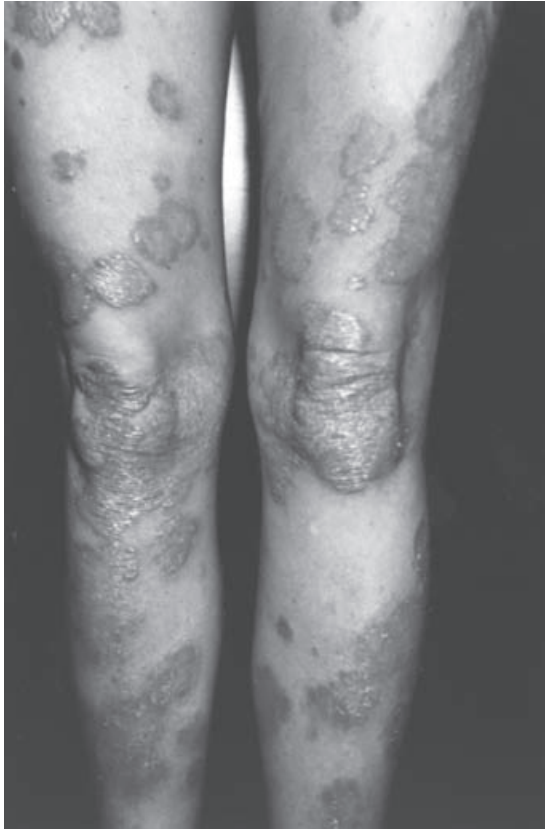


FIGURA 8-8 Psoriasis tipo placa clásica (psoriasis vulgar) que consta de placas bien marginadas, con descamación, que se acentúan sobre las caras extensoras de las extremidades. (Reproducida, con autorización, de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editors]. *Dermatology*. Appleton & Lange, 1991.)

siones individuales tienen bordes angulosos, superficie plana, y un tono violáceo, atributos que forman la base de su descripción alterada como pápulas de color púrpura poligonales pruriginosas (figura 8-11). Las pápulas individuales del liquen plano en ocasiones muestran coalescencia y forman placas de mayor tamaño. Es típico que sobre las superficies de las lesiones se encuentren rayas blanquecinas diminutas, apenas visibles a simple vista, y que se conocen como estrías de Wickham.

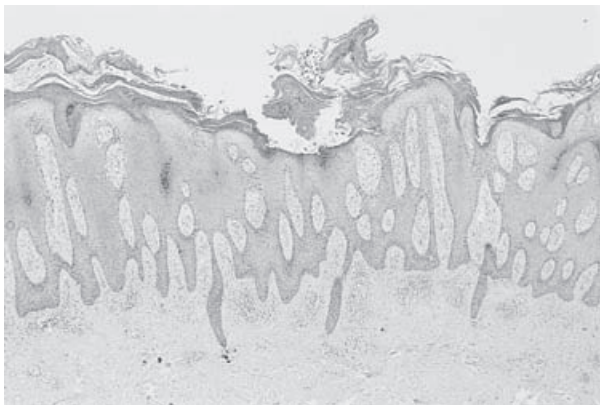


FIGURA 8-9 Características histopatológicas de la psoriasis a aumento bajo. Las crestas interpapilares están de manera notoria y uniforme alargadas, y la capa córnea suprayacente contiene células con núcleos retenidos (paraqueratosis), un modelo que refleja el recambio epidérmico incrementado.

CUADRO 8-2 Factores que inducen psoriasis o la exacerbaban

Factores físicos
Traumatismo (el denominado fenómeno de Koebner)
Abrasiones
Contusiones
Desgarros
Quemaduras
Quemadura por luz solar ¹
Mordeduras
Incisiones quirúrgicas
Clima frío
Infecciones
Bronquitis viral
Faringitis estreptocócica
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Medicamentos o vinculada con fármacos
Antipalúdicos
Litio
Bloqueadores β-adrenérgicos
Supresión de corticosteroides

¹ La luz ultravioleta (UV) en dosis bajas inhibe la psoriasis y durante decenios se ha usado como una terapia eficaz. La luz UV sólo exacerba la psoriasis cuando está presente en dosis tóxicas (quemadura por luz solar).

Epidemiología y etiología

El liquen plano por lo general aparece en el transcurso de la adultez y con frecuencia afecta más a las mujeres que a los varones. Si bien los factores que desencadenan liquen plano permanecen oscuros en muchos pacientes, está claro que el exantema repre-

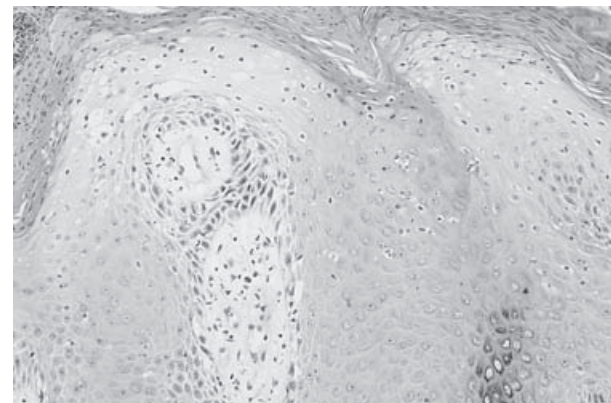


FIGURA 8-10 En una placa psoriásica a aumento alto, son evidentes los capilares dilatados en una parte edematosa de la dermis superficial.

CUADRO 8-3 Variantes de psoriasis

Variante	Datos cutáneos y distribución	Otros datos
Psoriasis tipo placa (psoriasis vulgar)	Placas estacionarias grandes con escamas prominentes, que por lo general afectan el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades	
Psoriasis en gotas	Pápulas o placas pequeñas con descamación, por lo general de 0.5 a 1.5 cm de diámetro, dispersas sobre el tronco y la parte proximal de las extremidades	Lesiones con frecuencia inducidas o exacerbadas por faringitis estreptocócica
Psoriasis eritrodérmica	Placas eritematosas generalizadas que afectan la cara, el tronco y las extremidades, con sólo descamación leve	
Psoriasis pustular, generalizada	Erupción generalizada de pústulas estériles que afectan piel eritematosa del tronco y las extremidades, a menudo sin afección de la cara	Se relaciona con fiebre; puede suceder durante la gestación
Psoriasis pustular, localizada	Placas eritematosas con descamación, tachonadas con pústulas, que afectan las palmas, plantas y uñas	
Psoriasis inversa	Placas eritematosas con descamación ligera, que afectan las regiones axilar e inguinal, con preservación de áreas por lo regular afectadas en la enfermedad tipo placa	

senta una reacción inmunitaria mediada por células que daña de modo directo o indirecto queratinocitos basales de la epidermis. Observaciones que sugieren un mecanismo mediado por células incluyen la aparición de erupciones parecidas a liquen plano como una manifestación de enfermedad de injerto contra huésped después de trasplante de médula ósea, y la aparición de una erupción parecida a liquen plano en ratones después de la inyección de células T autorreactivas, sensibilizadas. Aunque el liquen plano casi siempre es idiopático, los fármacos son una causa establecida de liquen plano o de reacciones parecidas al mismo. El oro terapéutico y los antipalúdicos son los medicamentos más estrechamente enlazados con la aparición de erupciones liquenoides, sin embargo, se ha acumulado una larga lista de otros agentes (cuadro 8-4).

Histopatología y patogenia

El liquen plano es una forma de dermatitis de interfaz liquenoi- de, un tipo de enfermedad cutánea inflamatoria en la cual un infiltrado denso de linfocitos ocupa la dermis papilar y la dermis superficial inmediatamente subyacente a la epidermis, en asociación con vacuolización de la parte inferior de la epidermis



FIGURA 8-11 Pápulas con parte superior plana, poligonales, pruriginosas, de liquen plano, ubicadas en un sitio frecuente, la superficie flexora de la muñeca.

(figura 8-12). El infiltrado en la dermis papilar está compuesto en su mayor parte, si no es que por completo, de linfocitos T. Algunas de las células T también se encuentran dentro de la epidermis, donde se hallan queratinocitos lesionados, vacuolados, adyacentes. Glóbulos eosinofílicos densos (de color rosado), que se conocen como **cuerpos coloides**, también son identificables

CUADRO 8-4 Medicamentos que inducen reacciones liquenoides (parecidas a liquen plano)

Oro terapéutico
Antipalúdicos
Quinacrina
Quinidina
Quinina
Cloroquina
Penicilamina
Diuréticos tiacídicos
β-Bloqueadores
Antibióticos
Tetraciclina
Estreptomina
Dapsona
Isoniazida
Anticonvulsivos
Carbamazepina
Fenitoína
Antiinflamatorios no esteroideos

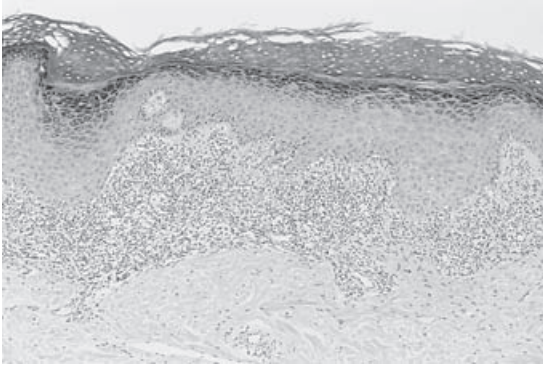


FIGURA 8-12 Datos histopatológicos del liquen plano a aumento bajo. Hay un infiltrado de linfocitos parecido a banda sobre la unión dermoepidérmica, y algunos queratinocitos adyacentes al infiltrado muestran vacuolización citoplásmica.

dentro de la epidermis y el infiltrado (figura 8-13). Dichos cuerpos representan queratinocitos anucleados, condensados, que han sucumbido a la reacción inflamatoria. Aun cuando los queratinocitos son las células más afectadas por el ataque de linfocitos, los melanocitos pueden quedar destruidos de manera coincidental en la reacción como “espectadores inocentes”. A medida que los melanocitos quedan dañados se libera pigmento melanina, y macrófagos dérmicos conocidos como melanófagos lo fagocitan.

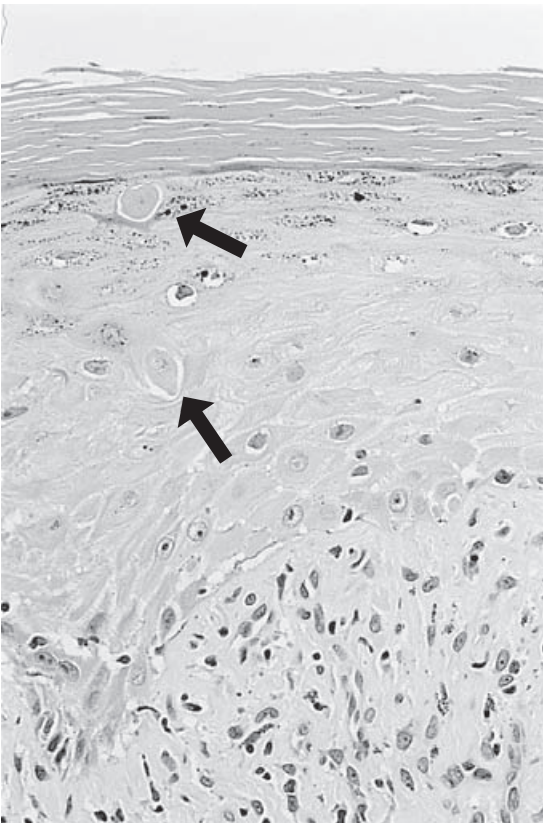


FIGURA 8-13 Queratinocitos necróticos (designados cuerpos coloides) en una lesión de liquen plano aparecen como glóbulos redondeados (flecha) a lo largo de la unión dermoepidérmica. También hay células necróticas evidentes en la epidermis superior.

En lesiones incipientes de liquen plano, predominan linfocitos T auxiliares CD4, y algunas de las células se han hallado en proximidad a macrófagos y células de Langerhans (cap. 3). En contraste, en lesiones maduras la mayor parte del infiltrado está compuesto de células T citotóxicas CD8. Se piensa que este cambio de la composición del infiltrado de células T refleja los aspectos aferente y eferente del desarrollo de las lesiones. Durante la fase aferente, antígenos causales se procesan y se presentan a células T auxiliares, quizá en el contexto de determinantes de HLA específicos. Los linfocitos CD4 estimulados a continuación elaboran citocinas específicas que llevan al reclutamiento de linfocitos citotóxicos. Se cree que entonces la citotoxicidad mediada por células, y citocinas como el interferón- γ y el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*) contribuyen a la vacuolización y necrosis de queratinocitos como un evento secundario.

El aspecto clínico de las lesiones del liquen plano refleja varias alteraciones sincrónicas en la piel. La densa disposición de linfocitos en la dermis superficial produce el aspecto elevado, con parte superior plana, de cada pápula o placa. La reacción inflamatoria crónica induce acentuación de la capa córnea (hiperqueratosis) de la epidermis, que contribuye a la coloración blancuzca superficial percibida como estrías de Wickham. Si bien los muchos melanófagos que se acumulan en la dermis papilar contienen un pigmento de color negro-pardusco, el hecho de que las células pigmentadas están embebidas en una matriz coloidal como la piel permite dispersión extensa de la luz, un fenómeno que se conoce como efecto Tyndall. Así, el ojo humano interpreta una lesión de liquen plano como oscura o violácea a pesar del hecho de que el pigmento que sirve como la base para la coloración es melanina.

Manifestaciones clínicas

El liquen plano afecta tanto la piel como las mucosas. Las pápulas por lo general muestran distribución bilateral y simétrica. Los sitios afectados con mayor frecuencia son las superficies flexoras de las extremidades, la piel de los genitales y las mucosas. Rara vez el liquen plano afecta la mucosa de órganos internos, como el esófago. Casi nunca se observan lesiones cutáneas en las palmas, las plantas o la cara.

En general, las variantes de liquen plano pueden agruparse en tres categorías.

A. Pápulas de liquen plano dispuestas en una configuración poco común

En estas variantes, pápulas individuales características de liquen plano están agrupadas en un modelo de mayor tamaño distintivo. En el liquen plano anular, pápulas liquenoides pequeñas muestran coalescencia y forman un anillo de mayor tamaño. También se han observado modelos lineal y zosteriforme de liquen plano. Cuando el liquen plano se presenta en una configuración poco común, hay probabilidades de que no siempre se diagnostique o de que se emita un diagnóstico erróneo.

B. Pápulas de liquen plano dispuestas en sitios distintivos

Aunque el liquen plano casi siempre es difundido, a veces las pápulas están restringidas a un sitio específico del cuerpo, como la

boca (liquen plano oral) o los genitales. Cerca de 25% de los pacientes con liquen plano tiene enfermedad limitada a las mucosas.

C. Pápulas de liquen plano con morfología clínica poco común

Algunos ejemplos de liquen plano desafían el reconocimiento clínico porque el aspecto de las lesiones individuales es atípico. Pueden observarse lesiones erosivas, vesiculoampollares, atróficas e hipertróficas. En el **liquen plano erosivo**, la reacción de interfaz que se dirige contra la epidermis es tan profunda que toda la epidermis se torna necrótica y sobreviene ulceración. El **liquen plano vesiculoampollar**, una enfermedad estrechamente vinculada, también se caracteriza por una reacción de interfaz intensa que ocasiona necrosis de la zona de unión epidérmica en un frente amplio. Como resultado de necrosis de la capa basal, la epidermis se desprende de sus fijaciones dérmicas y se forma una vesícula. En el **liquen plano atrófico**, el índice de destrucción de queratinocitos por la reacción de interfaz liquenoide excede el índice de regeneración de la epidermis, y esta última se atenúa en consecuencia. En contraste, en el **liquen plano hipertrófico**, el índice de regeneración de la epidermis desencadenado por la reacción de interfaz excede el índice de destrucción, y se forman lesiones gruesas, verrugosas, hiperqueratósicas. Todas estas variantes son similares desde el punto de vista histopatológico, con la excepción de los focos de ulceración que se observan en el liquen plano erosivo.

PUNTO DE CONTROL

9. ¿Qué células cutáneas quedan dañadas por reacciones inmunitarias mediadas por células en el liquen plano?
10. ¿Qué medicamentos han quedado implicados con mayor frecuencia en erupciones liqueniformes?
11. ¿Qué alteraciones sincrónicas en la piel se reflejan en el aspecto clínico del liquen plano?

DERMATITIS DE INTERFAZ: ERITEMA MULTIFORME

Presentación clínica

El eritema multiforme es una erupción cutánea aguda que se presenta con un amplio espectro de gravedad clínica. La erupción por lo general es breve y autolimitada, pero los ataques repetitivos o generalizados pueden ser incapacitantes o incluso en potencia fatales. Como su nombre lo indica, puede observarse variación de la morfología de las lesiones, pero la mayoría de los pacientes se presenta con un modelo monomórfico en un brote dado. La lesión prototípica es una mácula de color rojo o una pápula delgada que se expande en dirección centrífuga y forma un centro oscuro o necrótico, lo que crea un modelo parecido a diana (figura 8-14).

Epidemiología y etiología

El eritema multiforme es una enfermedad cutánea poco frecuente pero distintiva, que afecta a ambos sexos casi por igual. La

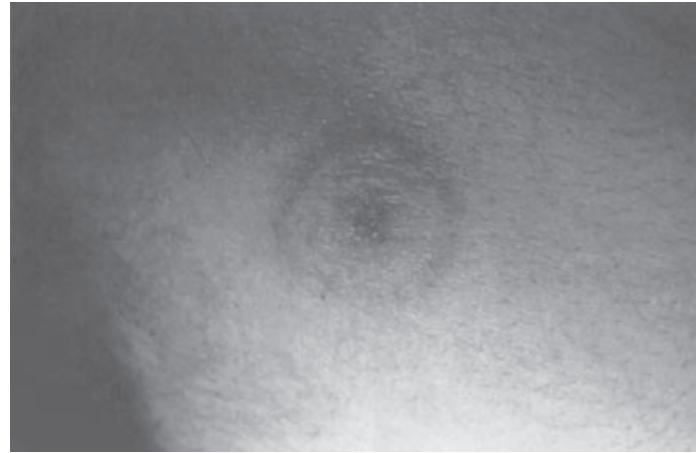


FIGURA 8-14 Una lesión en diana —un modelo típico que se observa en el eritema multiforme— consiste en una pápula o placa con una zona central de necrosis epidérmica rodeada por un anillo de eritema. (Reproducida, con autorización, de Jordon RE [editor]. *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

incidencia máxima sucede en el transcurso del segundo a cuarto decenios de la vida, y el inicio durante la lactancia o en etapas tempranas de la niñez es una rareza. Al igual que el liquen plano, el eritema multiforme representa una reacción inmunitaria mediada por células que termina en necrosis de queratinocitos epidérmicos. La infección por virus del herpes simple y las reacciones a fármacos se han establecido como las causas más frecuentes de eritema multiforme. Otros casos son idiopáticos.

Histopatología y patogenia

El eritema multiforme es una forma prototípica de dermatitis de interfaz vacuolar. En contraste con el liquen plano, que por lo general se presenta con un infiltrado liquenoide denso que se traduce en oscurecimiento dentro de la dermis superficial, en el eritema multiforme el infiltrado inflamatorio es escaso. De este modo, los queratinocitos vacuolados que están de manera considerable distribuidos dentro de la capa basal epidérmica, son notorios ante un infiltrado escaso, y los queratinocitos dañados fundamentan el nombre de este modelo de enfermedad cutánea inflamatoria.

El infiltrado dérmico en el eritema multiforme está compuesto de una mezcla de linfocitos T CD4 y CD8. También se encuentran células citotóxicas CD8 dentro de la epidermis, en proximidad con queratinocitos vacuolados y necróticos. Los queratinocitos que mueren en el transcurso de la reacción inflamatoria se tornan anucleados y se manifiestan en el estudio al microscopio como cuerpos redondos, densos, eosinofílicos, similares a los cuerpos coloides del liquen plano (figura 8-15).

Aun cuando el liquen plano y el eritema multiforme son distintos en los aspectos clínico, microscópico y causal, parecen compartir una vía patogénica en la cual agentes incitantes específicos reclutan linfocitos efectores hacia la epidermis y la dermis papilar. Después de este reclutamiento, los queratinocitos quedan lesionados y son muertos por las influencias negativas combinadas de citotoxicidad y citocinas, como el interferón- γ y el TNF.

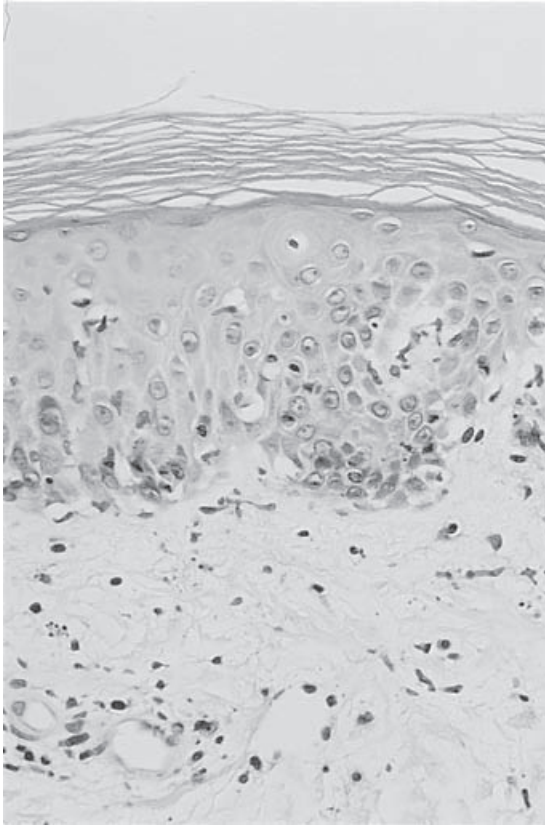


FIGURA 8-15 Datos histopatológicos del eritema multiforme, un tipo de dermatitis de interfaz vacuolar. Hay un infiltrado modesto de linfocitos en la vecindad de la unión dermoepidérmica donde son notorios los queratinocitos vacuolados y necróticos.

Muchos casos del llamado eritema multiforme menor se desencadenan por infección por virus del herpes simple. Desde hace mucho tiempo se había sospechado una relación entre eritema multiforme e infección herpética con base en la documentación de lesiones de herpes simple precedentes en sujetos con eritema multiforme. El vínculo se fortaleció después de que se mostró que la farmacoterapia antiherpética, en forma de aciclovir por vía oral, suprime la aparición de lesiones de eritema multiforme en algunos individuos. Estudios moleculares han confirmado la relación al confirmar la presencia de DNA del virus del herpes simple dentro de la piel de lesiones de eritema multiforme. El virus DNA del herpes también es demostrable dentro de linfocitos de sangre periférica, y dentro de piel de las lesiones después de resolución, pero no dentro de piel sin lesiones. Estos datos sugieren que el DNA viral se disemina desde la infección primaria en la sangre periférica y queda integrado en la piel en sitios blanco específicos. Los fragmentos del genoma del virus del herpes después contribuyen a la aparición de una respuesta efectora citotóxica en su tejido blanco elegido, la piel.

El aspecto clínico parecido a diana de muchas lesiones de eritema multiforme refleja diferencias zonales de la intensidad de la reacción inflamatoria, y sus efectos perjudiciales. En la periferia de una lesión de eritema multiforme, sólo quedan de manifiesto inflamación escasa, edema leve, y vacuolización sutil de la epidermis en el halo eritematoso externo. En contraste, el “ojo de

buey” oscuro suele mostrar vacuolización epidérmica pronunciada, con áreas de necrosis epidérmica casi completa.

Manifestaciones clínicas

El eritema multiforme por lo regular se limita a la piel y las mucosas. Las lesiones aparecen con rapidez en brotes, y al principio están distribuidas sobre superficies acrales, si bien con cierta frecuencia ocurre diseminación proximal hacia el tronco y la cara. Se observan erosiones y úlceras en mucosas en alrededor de 25% de los pacientes, y la mucositis puede ser el único dato de presentación de la enfermedad. Aunque el eritema multiforme es un trastorno epitelial, también puede haber síntomas constitucionales inespecíficos, como malestar general.

Aun cuando el espectro del eritema multiforme existe como un continuo, un paciente dado por lo general se clasifica como con enfermedad menor o mayor. El trastorno se denomina **eritema multiforme menor** cuando hay lesiones dispersas confinadas a la piel, o cuando las lesiones cutáneas se observan en relación con afección limitada de las mucosas. Un diagnóstico de **eritema multiforme mayor** se basa en la presencia de afección prominente de al menos 2 de 3 sitios de mucosa: bucal, anogenital o conjuntival. Muchos ejemplos de eritema multiforme también muestran afección cutánea diseminada grave. El eritema multiforme mayor comprende el **síndrome de Stevens-Johnson**, un término que connota profunda afección de la mucosa con o sin lesiones cutáneas, así como **necrólisis epidérmica tóxica**. En esta última, que representa más a menudo una reacción idiosincrática a un medicamento, vastas regiones de la piel y mucosas sufren necrosis extensa (figura 8-16) con vesiculación secundaria. En el estudio anatomopatológico, la necrólisis epidérmica tóxica es similar a una quemadura grave por cuanto la integridad de la piel de un paciente se pierde por completo, con riesgo aumentado resultante de secuelas infecciosas y metabólicas.



FIGURA 8-16 La necrólisis epidérmica tóxica es una forma de eritema multiforme que por lo general representa una reacción adversa a un fármaco. El eritema maculopapular generalizado del tronco y las extremidades va seguido por descamación extensa, como se ilustra en la espalda de este paciente, como resultado de necrosis epidérmica. Los pacientes suelen ser admitidos a una unidad de quemados, para cuidado agudo. (Reproducida, con autorización, de Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: The scalded skin syndrome: a reappraisal. Br J Dermatol. 1979;100(1):69–86.)

PUNTO DE CONTROL

12. ¿Cuál es la lesión prototípica en el eritema polimorfo?
13. ¿En qué se parece el eritema multiforme al liquen plano, y en qué difiere de este último?
14. ¿Cuáles son algunas complicaciones de la necrólisis epidérmica tóxica?

DERMATITIS VESICULOAMPOLLAR: PENFIGOIDE AMPOLLAR

Presentación clínica

El penfigoide ampollar es una enfermedad con formación de vesículas en la cual aparecen espacios llenos de líquido, tensos, dentro de piel eritematosa e inflamada. Las ampollas en el penfigoide ampollar aparecen debido a separación entre la epidermis y la dermis (vesiculación subepidérmica) como resultado de una reacción inflamatoria específica dirigida contra proteínas estructurales. El término “penfigoide” refleja la similitud clínica del penfigoide ampollar con el pénfigo, otra forma de enfermedad cutánea con formación de vesículas que se caracteriza por vesiculación intraepidérmica más que subepidérmica. Es importante distinguir entre penfigoide ampollar y pénfigo, porque el primero tiene un pronóstico más favorable.

Epidemiología y etiología

El penfigoide ampollar por lo general es un trastorno propio de ancianos. Hay escasos informes de penfigoide ampollar en niños y adultos jóvenes, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes son de más de 60 años de edad. No hay predilección por algún género.

Durante años se ha sabido que en el penfigoide ampollar hay depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los anticuerpos depositados son específicos para antígenos dentro de la zona de la membrana basal y, de esta manera, el penfigoide ampollar representa una forma de enfermedad cutánea autoinmunitaria. No se han identificado los factores específicos que inducen producción de autoanticuerpos.

Histopatología y patogenia

En estudio al microscopio, las biopsias de lesiones de penfigoide ampollar desarrolladas por completo muestran una hendidura subepidérmica que contiene linfocitos, eosinófilos y neutrófilos, así como material eosinofílico (de color rosado) que representa macromoléculas extravasadas, como fibrina (figura 8-17). Un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos también es evidente en la dermis por debajo de la hendidura. Estos datos representan las consecuencias de una reacción inflamatoria centrada en la zona de la membrana basal.

Es factible obtener información sobre esta reacción a partir de microscopia de inmunofluorescencia directa, en la cual anticuerpos contra inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgM, y complemento, marcados con fluorocromo, se incuban con piel de

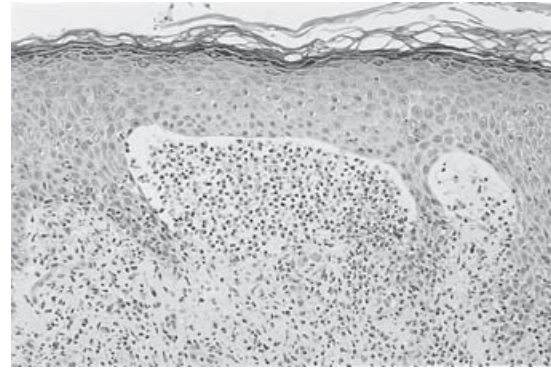


FIGURA 8-17 Características histopatológicas del penfigoide ampollar. Hay una hendidura subepidérmica que contiene muchos eosinófilos y linfocitos, y se observa un infiltrado similar en la dermis superficial. En el aspecto ultraestructural, la separación está dentro de la lámina lúcida de la zona de la membrana basal, al nivel del antígeno del penfigoide ampollar (figura 8-6).

lesiones. Usando un microscopio ultravioleta para localizar el fluorocromo, se encuentran anticuerpos marcados que son específicos para IgG y para el componente del complemento C3 en una distribución lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica (figura 8-18). En pacientes con penfigoide ampollar también es identificable IgG circulante que se une a la zona de la membrana basal de la epidermis de seres humanos. Estos anticuerpos tienen la capacidad de fijar complemento y se ha confirmado patogenicidad por medio de inyección en animales de laboratorio, en los cuales los anticuerpos se unen a la zona de unión e inducen la formación de ampollas.

La caracterización del antígeno unido por estos autoanticuerpos ha producido una proteína de 230 kDa dentro de la lámina lúcida. La proteína, conocida como el “antígeno del penfigoide ampollar” se ha localizado al complejo hemidesmosómico, de la célula basal epidérmica (figura 8-6). No se ha establecido con exactitud su función estructural o funcional.

Con base en estos datos, se cree que la formación de ampollas empieza con la unión de IgG al antígeno del penfigoide ampollar, con activación subsiguiente de la cascada de complemento clásica (cap. 3). Fragmentos de complemento inducen desgranulación de mastocitos, y atraen neutrófilos. La presencia de eosinófilos en el infiltrado del penfigoide ampollar quizá es un reflejo de la desgranulación de mastocitos, porque los gránulos de estos últimos contienen factores quimiotácticos de eosinófilos. Los granulocitos y los mastocitos liberan muchas enzimas en el transcurso de la reacción, y se cree que la digestión enzimática es el mecanismo primario que está detrás de la separación entre la epidermis y la dermis. También es posible que el antígeno del penfigoide ampollar tenga una función estructural esencial que queda alterado por la unión a autoanticuerpos, lo que conduce a división.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con penfigoide ampollar se presentan con ampollas grandes y tensas sobre una base eritematosa (figura 8-19). Las lesiones están distribuidas con mayor frecuencia en las extremidades y la parte baja del tronco, pero pueden formarse

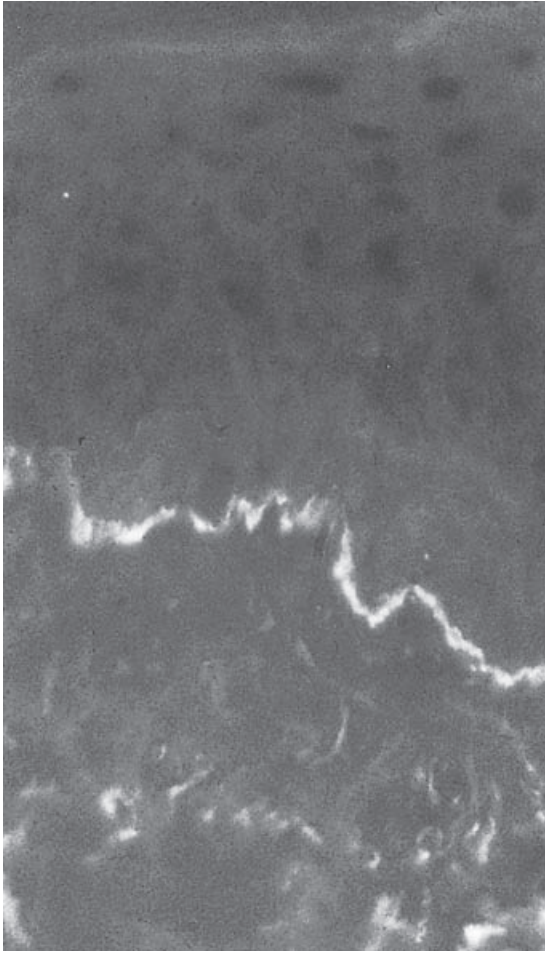


FIGURA 8-18 Datos de inmunofluorescencia directa en la piel lesional de un paciente con penfigoide ampollar. Cuando cortes teñidos con fluorocromo se observan con un microscopio de luz ultravioleta, una banda lineal brillante, que significa depósito de inmunoglobulina G, es evidente a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Reproducida, con autorización, de Jordon RE [editor]. *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

ampollas en cualquier sitio. La mayoría de los pacientes experimenta prurito considerable en asociación con las vesículas, quizá desencadenado por los muchos eosinófilos en el infiltrado dérmico. Hasta un tercio de los pacientes muestra lesiones en las mucosas, por lo general inocuas en clínica, en contraste con las variantes de eritema multiforme.

Algunos pacientes con penfigoide ampollar se presentan con placas eritematosas, pruriginosas, sin formación de vesículas durante un periodo prolongado, pero por último la mayoría de los enfermos presenta vesículas. Este modelo se conoce como penfigoide ampollar preeruptivo o urticarial. El examen de inmunofluorescencia e histopatológico de biopsias de esos pacientes revela depósito de unión de autoanticuerpos y complemento en vínculo con un infiltrado rico en eosinófilos, lo que implica que la reacción inflamatoria es idéntica a la del penfigoide ampollar convencional. Aún no se ha encontrado una explicación para la formación retardada de vesículas que se observa en estos pacientes.

El penfigoide ampollar es una enfermedad sólo de la piel y las mucosas, y nunca se ha documentado afección sistémica. Algu-



FIGURA 8-19 Ampollas tensas grandes sobre bases eritematosas se encuentran distribuidas en la parte baja del tronco y la parte proximal de las extremidades de este anciano con penfigoide ampollar. (Reproducida, con autorización, de Jordon RE [editor]. *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

nos pacientes con penfigoide ampollar han presentado lesiones cutáneas de modo sincrónico con un diagnóstico de enfermedad maligna, sin embargo, en estudios cuidadosos con testigos pareados para edad no se ha demostrado incremento de la incidencia de penfigoide ampollar en pacientes con cáncer.

PUNTO DE CONTROL

15. ¿En qué difieren el pénfigo y el penfigoide, y por qué es importante la distinción?
16. ¿De qué modo la unión de Ig al antígeno del penfigoide ampollar causa formación de ampollas en lesiones de penfigoide ampollar?
17. ¿Hay una conexión entre penfigoide ampollar y cáncer?

VASCULITIS: VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Presentación clínica

La vasculitis leucocitoclástica es un trastorno inflamatorio que afecta vasos sanguíneos de pequeño calibre de la piel, y que por lo general se presenta como una erupción de pápulas rojizas o violáceas, un modelo conocido como **púrpura palpable** (figura 8-20). Las lesiones aparecen en brotes, y las pápulas individuales persisten varios días o semanas, y con frecuencia menos de un mes. Si bien cada lesión individual es transitoria, la duración de la erupción puede variar desde semanas hasta meses, y en casos excepcionales pueden aparecer brotes durante un periodo de varios años.

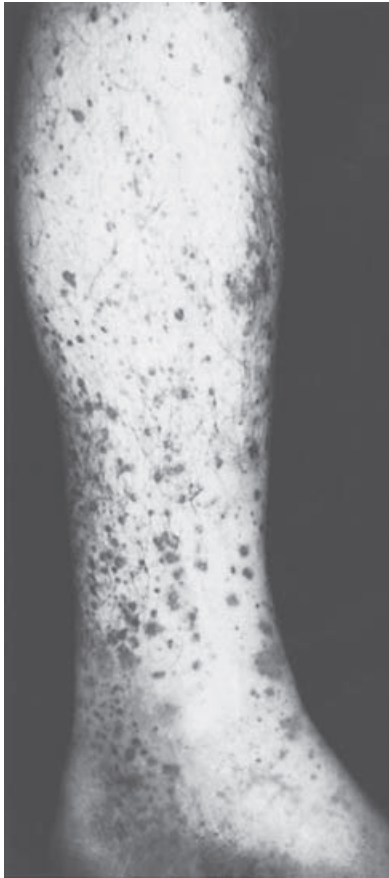


FIGURA 8-20 Púrpulas purpúricas dispersas sobre la extremidad inferior en la vasculitis leucocitoclástica. (Reproducida, con autorización, de Jordon RE [editor]. *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

Epidemiología y etiología

La vasculitis leucocitoclástica puede aparecer a cualquier edad, y la incidencia es igual en ambos sexos. Los precipitantes más comunes son infecciones y fármacos. Infecciones bacterianas por micobacterias y virales pueden desencadenar brotes, pero las erupciones posestreptocócicas y posestafilocócicas son más frecuentes.

Una amplia variedad de medicamentos se ha establecido como desencadenantes de vasculitis leucocitoclástica, entre ellos antibióticos, diuréticos tiazida, y antiinflamatorios no esteroideos. Entre los antibióticos, los derivados de la penicilina son los principales agentes causales.

Histopatología y patogenia

El nombre de este trastorno transmite sus principales atributos anatomopatológicos, a saber, una reacción inflamatoria que afecta vasos sanguíneos en asociación con una acumulación de restos nucleares necróticos (leucocitoclástica). Los pasos clave que contribuyen a este modelo son la acumulación de moléculas desencadenantes dentro de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, la estimulación subsiguiente de la cascada de complemento con la elaboración de quimioatrayentes, y entrada de neutrófilos con liberación de enzimas oxidativas, lo que termina en destrucción celular y fragmentación nuclear. Las

moléculas que desencadenan vasculitis leucocitoclástica son inmunocomplejos, y consisten en anticuerpos unidos a antígenos exógenos que por lo general se derivan de proteínas microbianas o fármacos. Se han documentado inmunocomplejos circulantes mediante valoraciones de laboratorio de suero de pacientes con vasculitis leucocitoclástica activa; la presencia de complejos circulantes también puede deducirse con base en el dato de concentraciones séricas bajas de complemento en el transcurso de exacerbaciones. Aún se desconocen los factores exactos que dan pie al depósito preferencial de inmunocomplejos dentro de vasos cutáneos de pequeño calibre (vénulas), pero el hecho de que las vénulas muestran permeabilidad de manera relativa alta ante un índice de flujo relativamente bajo quizá es contribuidor. Los complejos depositados son detectables dentro de las paredes de los vasos por medio de análisis de inmunofluorescencia directa (figura 8-21).

Después de quedar atrapados en los tejidos, los inmunocomplejos activan la cascada de complemento, y sobreviene producción localizada de fragmentos quimiotácticos (como C5a) y moléculas vasoactivas (cap. 3). Los quimioatrayentes impulsan neutrófilos hacia fuera de la luz vascular y hacia las paredes de los vasos, donde la liberación de enzimas neutrofilicas da lugar a destrucción de los inmunocomplejos, los neutrófilos y el vaso. En el estudio al microscopio, esta etapa se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos, polvo nuclear neutrofilico y proteína (fibrina) en la pared del vaso, un modelo que históricamente se ha designado “necrosis fibrinoide” (figura 8-22). A lo largo de la reacción inflamatoria, la integridad del conducto queda de manera progresiva alterada. Conforme los intersticios celulares se amplían, hay exudado de eritrocitos y fibrina a través de la pared del vaso, y entran a la dermis circundante.

Las lesiones de vasculitis leucocitoclástica son elevadas y papulares porque la piel de las lesiones está alterada y expandida por un intenso infiltrado vasocéntrico que contiene muchos neutrófilos. La calidad eritematosa o purpúrica de la vasculitis leucocitoclástica es atribuible a la extravasación de muchos eritrocitos que se acumulan en la dermis de lesiones por completo desarrolladas. En pacientes con vasculitis leucocitoclástica repetitiva o persistente, los restos de eritrocitos extravasados se metabolizan hacia hemosiderina, que se acumula dentro de macrófagos (siderófagos) en la dermis profunda. La hemosiderina dérmica puede contribuir a un aspecto clínico oscuro, violáceo, similar en clínica a los cambios pigmentarios que se observan en el liquen plano, pero distinto en el aspecto anatomopatológico de los mismos. Cuando se resuelve la erupción, la hiperpigmentación se resuelve poco a poco al cabo de un periodo de semanas a meses a medida que la hemosiderina se resorbe.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de vasculitis leucocitoclástica pueden formarse en cualquier sitio, pero por lo general están distribuidas en la parte baja de las extremidades, y en áreas declive. Aunque las lesiones purpúricas incluyen el modelo clínico más frecuente, pueden aparecer varios otros modelos morfológicos, entre ellos vesiculopústulas, púrpulas necróticas y úlceras. Estos modelos suelen reflejar cambios isquémicos secundarios superpuestos sobre la púrpula vasculítica primaria. Las vesiculopústulas se forman después de que la necrosis isquémica de la epidermis da por

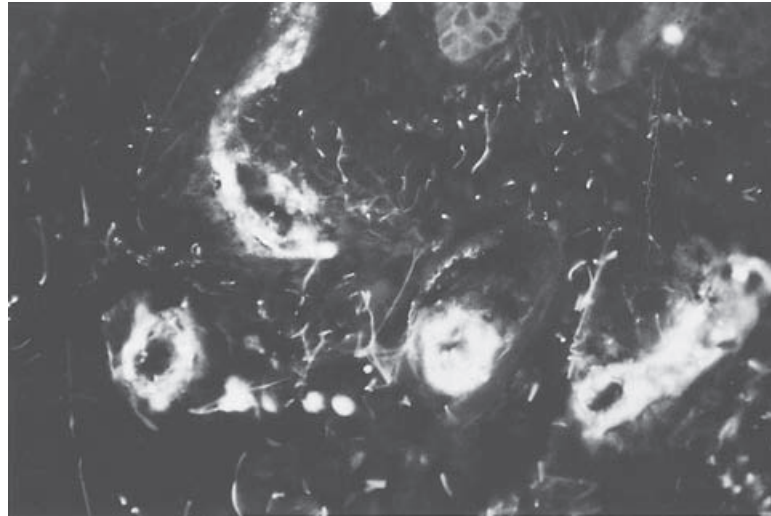


FIGURA 8-21 La microscopia de inmunofluorescencia directa localiza el componente C3 del complemento dentro de las paredes de vasos cutáneos de pequeño calibre. Los fragmentos de complemento están presentes luego de la activación de la cascada de complemento por inmunocomplejos. El depósito de inmunoglobulina dentro de las paredes de los vasos es detectable con el mismo método. (Reproducida, con autorización, de Jordan RE [editor]. *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1991 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

resultado separación subepidérmica o luego de acumulación dérmica masiva de neutrófilos consecutiva a depósito de inmunocomplejos. Las pápulas, escaras y úlceras necróticas son lesiones en etapa terminal que se forman después de necrosis total de la epidermis y la dermis superficial. En esencia, estas lesiones representan infartos vasculíticos.

La vasculitis leucocitoclástica no es sólo una dermatitis, sino que a menudo forma parte de una vasculitis sistémica que afecta vasos de pequeño calibre. En esos casos, la erupción vascular se acompaña de artralgias, mialgias y malestar general. Las artralgias y mialgias en ocasiones son atribuibles a cambios vasculíticos en vasos de pequeño calibre en cápsulas y tejido blando de articulaciones. También puede haber afección vasculítica de los riñones, el hígado y el tubo digestivo. Esa afección de órganos abdominales suele presentarse en clínica como dolor abdominal. Los estudios de laboratorio son importantes para evaluar posible deterioro renal o hepático.

PUNTO DE CONTROL

18. ¿Por qué las lesiones de vasculitis leucocitoclástica son papulares?
19. ¿Cuáles son los factores precipitantes más frecuentes de vasculitis leucocitoclástica?
20. Cuando la vasculitis leucocitoclástica forma parte de una vasculitis sistémica, ¿qué síntomas adicionales por lo general se observan?

DERMATITIS ESPONGIÓTICA: DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

Presentación clínica

La dermatitis alérgica por contacto es una erupción, por lo general pruriginosa, causada por una reacción mediada por meca-

nismos inmunitarios específica a una sustancia que ha tocado la piel. La fase aguda se caracteriza por pápulas eritematosas, vesículas y ampollas confinadas al área de contacto primario del “alergeno” (figura 8-23). A menudo las vesículas se rompen y originan rezumamiento y formación de una costra amarillenta.

Epidemiología y etiología

Es imposible recabar datos fiables sobre la incidencia de la dermatitis alérgica por contacto debido al gran número de personas afectadas, incluso aquellas con enfermedad leve que no buscan atención médica. Con todo, se ha estimado que el trastorno cuesta millones de dólares cada año en costos médicos directos relacionados con la ocupación y pérdida de productividad.

Se desconocen los factores que determinan cuáles individuos reaccionarán a cuáles sustancias, aun cuando se cree que participan los tipos de HLA. Algunos modelos de dermatitis alérgica por contacto en animales demuestran modelos de herencia autosómica.

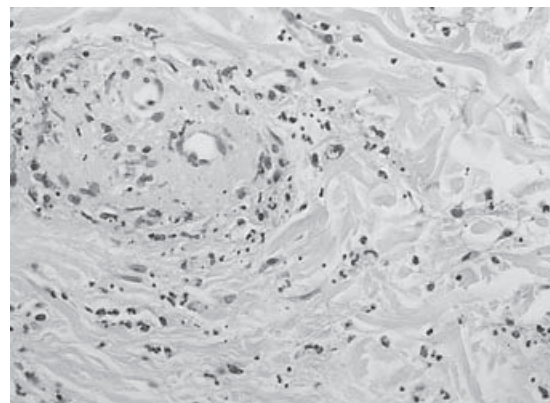


FIGURA 8-22 Datos histopatológicos de la vasculitis leucocitoclástica, una forma de vasculitis de vasos de pequeño calibre. Hay neutrófilos, restos nucleares neutrofilicos, y depósitos de proteína amorfos dentro de la pared expandida de una vénula cutánea.

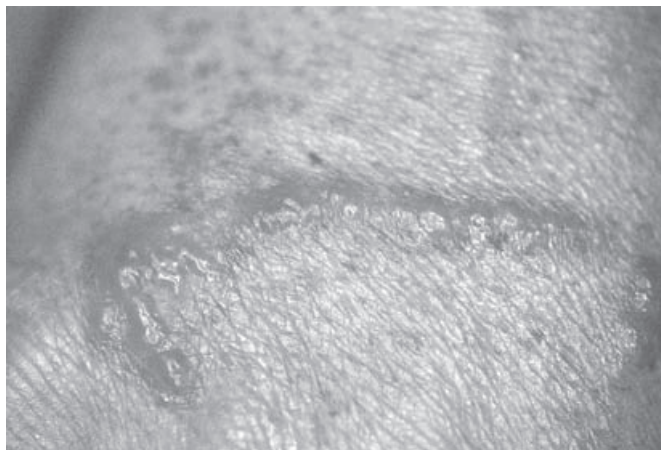


FIGURA 8-23 Dermatitis alérgica por contacto producida por intoxicación por hiedra venenosa. Vesículas confluentes, lineales, eruptivas, con eritema circundante. (Reproducida, con autorización, de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange, 1998.)

Histopatología y patogenia

Como el término “dermatitis espongíotica” lo indica, la espongiosis es el dato patológico característico de esta categoría de enfermedades de la piel. El término “espongiosis” se refiere a edema de la epidermis, que separa a los queratinocitos uno de otro. En el estudio al microscopio, el edema hace visibles las “espinas”, o desmosomas, por lo general indiscernibles, que interconectan los queratinocitos (figuras 8-7 y 8-24). La espongiosis puede ser leve y apenas perceptible en el estudio al microscopio, o tan masiva que es evidente en clínica como una ampolla. La dermatitis espongíotica se acompaña de una cantidad variable de inflamación perivascular que puede estar alrededor del plexo vascular superficial o de los plexos vasculares superficial y profundo, o tener distribución perivascular e intersticial (figura 8-25). El infiltrado por lo general está compuesto de linfocitos, pero en la dermatitis espongíotica suele haber presencia simultánea de números importantes de eosinófilos.

La serie de eventos que lleva a la aparición de dermatitis alérgica por contacto se ha estudiado de manera intensiva, y se sigue estudiando así, porque el mecanismo de aparición de hipersensibilidad por contacto en la piel es análogo al rechazo de órganos

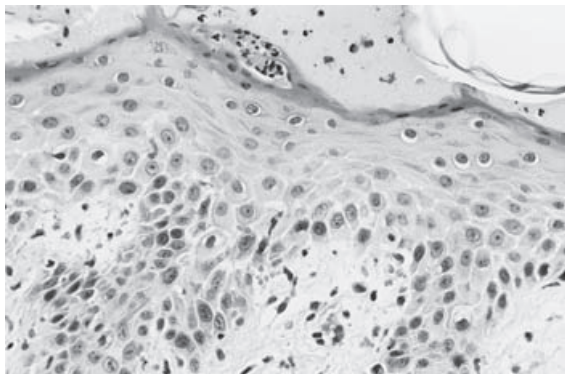


FIGURA 8-24 Dermatitis alérgica por contacto. El edema intercelular ha hecho que las “espinas” (desmosomas) entre los queratinocitos sean visibles.

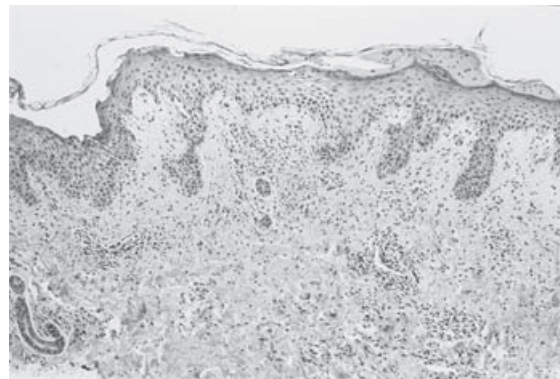


FIGURA 8-25 Datos histopatológicos de la dermatitis alérgica por contacto, un tipo de dermatitis espongíotica aguda. Hay un infiltrado perivascular e intersticial de células inflamatorias. La palidez de la dermis papilar se debe a edema. Note la escama-costra de suero y células inflamatorias sobre la epidermis.

trasplantados mediado por células. Las reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV) constan de dos fases: inducción (sensibilización) y desencadenamiento. En la fase de inducción, el alérgeno que ha entrado en contacto con un individuo que nunca había quedado expuesto a ese alérgeno se une a una proteína endógena y la altera, lo cual hace que parezca extraña. Este complejo de proteína-alérgeno a continuación es interceptado por las células de vigilancia inmunitaria de la piel: las células de Langerhans. Estas últimas son células dendríticas derivadas de la médula ósea que residen en la epidermis y forman una red en la interfaz del sistema inmunitario con el ambiente. Fagocitan el complejo, lo degradan de manera parcial (lo “procesan”), migran hacia los ganglios linfáticos, y presentan fragmentos antigénicos sobre la superficie celular junto con una molécula del MHC-II. Las células de Langerhans con complejos de antígeno-MHC-II sobre la superficie se ponen en contacto con células T indiferenciadas que poseen receptores de célula T que reconocen de modo específico el complejo de MHC-II-alérgeno. La unión de los receptores de células T al complejo de MHC-II-alérgeno en el contexto de moléculas coestimuladoras importantes en la superficie de las células de Langerhans estimula la expansión clonal de células T reactivas. Este proceso progresa durante un periodo de días. Si la exposición a alérgeno es transitoria, la primera exposición a menudo no causa una reacción en el sitio de exposición. Aun así, un contingente de células de memoria “armadas y listas” ahora está patrullando la piel, en espera de que el alérgeno reaparezca. Se dice que el individuo está sensibilizado.

La fase de activación empieza una vez que el individuo sensibilizado encuentra de nuevo el antígeno. Las células T de memoria de la exposición previa han estado patrullando con frecuencia la piel. Las células de Langerhans de nuevo procesan antígeno y migran hacia los ganglios linfáticos, pero también suceden presentación y proliferación de células T en el sitio de contacto con el alérgeno. Las citocinas inflamatorias liberadas por las células T específicamente reactivas reclutan y estimulan células T inespecíficas en las inmediaciones, y surge un asa de amplificación, que termina en dermatitis reconocible en clínica. Esta compleja serie de eventos requiere tiempo, lo que suscita el retraso de 24 a 48 h entre la reexposición y la erupción. Muchas personas han experimentado este retraso en su propia experiencia personal con

la hiedra venenosa o el roble venenoso. Estos trastornos nunca empiezan mientras se está completando el trabajo en el jardín o durante la excursión, sino siempre uno o dos días más tarde.

La hipersensibilidad retardada satisface la necesidad del organismo de defensa contra invasores perjudiciales, como virus; las células T que responden reconocen células infectadas por virus y las matan de manera selectiva. La aparición de alergias por contacto representa una aberración de este mecanismo protector, y el alérgeno desencadena un ataque en cierto modo no selectivo de células T que daña la epidermis y produce dermatitis espongíotica en el estudio histopatológico, y una erupción con formación de ampollas, eritematosa, pruriginosa, en clínica.

Manifestaciones clínicas

Pocas enfermedades de la piel están tan bien integradas en el léxico del público general como la intoxicación por hiedra venenosa y por roble venenoso, las cuales figuran entre las causas más frecuentes de dermatitis alérgica por contacto. Para quienes han tenido la desgracia de experimentar un caso de intoxicación por hiedra o roble venenoso (la llamada dermatitis por *Rhus*, por el género de la planta involucrada), las características sobresalientes de la erupción son bien conocidas; se manifiestan como una erupción eritematosa en extremo pruriginosa sobre áreas de la piel expuestas de manera directa a las hojas de la planta alérgica. La erupción consiste en pápulas eritematosas, papulovesículas, vesículas o ampollas, a menudo en una distribución lineal donde la hoja tuvo contacto con la piel. Si bien las estrías lineales son típicas, no siempre se notan porque la erupción adoptará el modelo de la exposición. Una mano cubierta con alérgeno, que después toca la cara puede ocasionar un exantema en una configuración no lineal.

Un concepto erróneo frecuente en cuanto a la dermatitis por *Rhus* es que en el líquido de vesículas rotas (o incluso tocar el área que muestra vesículas) hace que la erupción se disemine. En realidad, una vez que la erupción ha aparecido, el alérgeno se ha unido de modo irreversible a otras proteínas, o se ha degradado tanto que no puede transferirse hacia otros sitios. La diseminación aparente de la erupción hacia otros sitios puede explicarse por varios posibles escenarios. En primer lugar, el alérgeno *Rhus* es bastante estable, y puede persistir sobre ropa no lavada y conservar durante un año la capacidad de inducir dermatitis alérgica por contacto. El contacto inadvertido con ropa contaminada u otras superficies contaminadas puede inducir nuevas áreas de dermatitis que a menudo se cree que representan diseminación, y no contacto adicional. (El lavado de la piel con jabón y agua poco después del contacto con la savia perjudicial por lo regular suspenderá la aparición de la erupción.) En segundo lugar, la dermatitis alérgica por contacto intensa puede inducir una erupción sobre piel que nunca ha estado en contacto con alérgeno. Este fenómeno que se entiende poco se denomina “autosensibilización”. La erupción por autosensibilización consta de pápulas o papulovesículas eritematosas a menudo confinadas a las manos y los pies, pero que pueden ser generalizadas. El modelo de lesiones individuales no es lineal ni geométrico, como lo es en el sitio original de dermatitis alérgica por contacto.

Es importante que *Rhus* no es sino una causa de dermatitis alérgica por contacto. La lista de antígenos conocidos asciende a miles, y hay incontables maneras en que estas sustancias entran

en contacto con la piel. A menudo un modelo geométrico poco natural de una erupción se debe a una enfermedad “al revés”, causado por una sustancia con la cual se tiene contacto. Es importante destacar que una erupción por contacto no aparece de inmediato en el momento del contacto, sino sólo luego de un retraso de 24 a 48 h. Esto en ocasiones dificulta la identificación del agente causal, dado que el tiempo de retraso oscurece la conexión entre la exposición y la erupción. Las pruebas de parche constituyen una técnica clínica útil para ayudar a identificar con precisión una posible causa cuando el contacto con una sustancia desconocida se sospecha como el origen de una erupción persistente o recurrente. En las pruebas de parche, un panel de pequeñas cantidades de antígenos estandarizados se aplica de un modo ordenado en la piel no afectada (por lo general en la espalda) y se deja colocada durante 48 h. A continuación se retiran los parches y la piel se inspecciona para buscar eritema o vesículas; siempre que hay una reacción, se nota la sustancia que la indujo. Las lecturas se efectúan de nuevo a las 96 h para detectar reacciones con retraso prolongado. Para que sean útiles en clínica, las reacciones positivas en pruebas de parche deben correlacionarse con el modelo de la erupción original y el contexto clínico general.

PUNTO DE CONTROL

21. ¿Qué es la espongiosis?
22. ¿Cuáles son las dos fases de la aparición de la dermatitis alérgica por contacto? ¿Qué pasos participan en cada una?
23. ¿Qué participación tienen las pruebas de parche en pacientes con sospecha de dermatitis alérgica por contacto?

PANICULITIS: ERITEMA NODOSO

Presentación clínica

La paniculitis es un proceso inflamatorio que ocurre en la grasa del subcutis. El eritema nodoso es la forma más frecuente de paniculitis; se presenta más a menudo con nódulos de color rojo hipersensibles en la parte baja anterior de las piernas (figura 8-26). El número de lesiones es variable, sin embargo, al principio suele haber una docena o más.

Puesto que el infiltrado en la paniculitis ocurre en planos profundos en la piel, la demarcación de lesiones individuales a menudo es indistinta. El inicio de eritema nodoso puede acompañarse de fiebre y síntomas constitucionales —en especial artralgias—. La erupción por lo general dura de semanas a meses.

Epidemiología y etiología

El eritema nodoso es una enfermedad frecuente, aunque no se dispone de datos exactos acerca de su prevalencia. Las mujeres parecen en particular susceptibles a su aparición, y hay un predominio en mujeres adultas en comparación con varones adultos, de 3:1. No sucede así en casos durante la niñez, que afectan a ambos sexos por igual. El eritema nodoso representa una vía común final de inflamación que puede aparecer en respuesta a



FIGURA 8-26 Eritema nodoso en la parte baja de las piernas de una mujer. Las lesiones son placas y nódulos de color rojo o rojo-pardusco, dolorosos, firmes. Los bordes de las lesiones son indistintos. (Reproducida, con autorización, de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

cualquiera de varias causas generales, entre ellas infección, medicación, hormonas (incluso embarazo), y enfermedades inflamatorias. La faringitis estreptocócica, los medicamentos que contienen sulfonamida, los anticonceptivos orales que contienen estrógeno, y la enfermedad inflamatoria intestinal, son inductores bien conocidos del trastorno.

Histopatología y patogenia

La paniculitis puede separarse en dos categorías amplias con base en la distribución de la inflamación: paniculitis, sobre todo septal, y paniculitis lobulillar (figura 8-7). Los tabiques son las divisiones fibrosas entre los compartimientos de grasa, y contienen los fascículos neurovasculares. Los lobulillos son los conglomerados de adipocitos delimitados por tabiques. El modificador “principal” significa que el proceso inflamatorio no está de manera estricta confinado a un compartimiento único sino que, de hecho, con frecuencia se propagará de uno a otro. Un paso importante para establecer un diagnóstico histopatológico específico es determinar dónde está ubicada la mayor parte de la respuesta inflamatoria.

En el caso del eritema nodoso, la respuesta inflamatoria ocurre en el compartimiento septal, y consiste en linfocitos, histiocitos y granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) (figura 8-27). Los histiocitos multinucleados dentro de los tabiques son un dato de considerable utilidad diagnóstica (figura 8-28). Los tabiques están engrosados y pueden hacerse fibróticos según la densidad del infiltrado y de la duración de la reacción. Aun cuando el in-

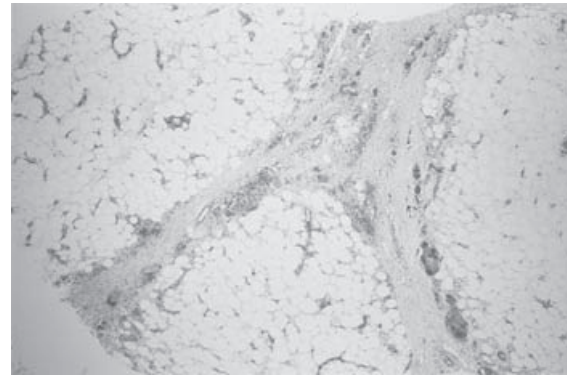


FIGURA 8-27 Datos histopatológicos del eritema nodoso, una forma de paniculitis septal. Los tabiques están engrosados e inflamados. Hay poca inflamación de los lóbulos de grasa.

filtrado se encuentra en su mayor parte confinado a los tabiques subcutáneos, en el eritema nodoso por lo general hay un elemento de necrosis grasa en los bordes de los lobulillos subcutáneos. La evidencia de necrosis grasa puede observarse en la forma de un infiltrado de macrófagos espumosos (cargados de lípidos) en la periferia de lobulillos subcutáneos, o en forma de pequeñas hendiduras estrelladas dentro de macrófagos multinucleados, lo que indica un elemento de necrosis grasa lipomembranosa.

La hipótesis favorecida respecto al mecanismo de aparición del eritema nodoso es la de una reacción de hipersensibilidad retardada que sucede en la grasa septal. No se ha encontrado depósito de inmunocomplejos en las lesiones. Todavía se desconoce por qué la hipersensibilidad sistémica está localizada en la grasa de una manera tan distintiva desde el punto de vista microscópico.

Manifestaciones clínicas

Como se mencionó, el eritema nodoso se presenta como nódulos hipersensibles de color rojo a rojo-pardusco, ubicados en planos profundos. Conforme las lesiones envejecen, evolucionan hacia parches más “parecidos a equimosis” o placas delgadas. El eritema nodoso tiende a ocurrir en la parte anterior de las espinillas, pero puede afectar los muslos, la parte extensora

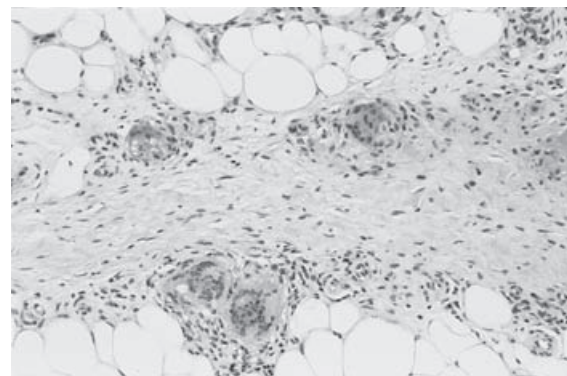


FIGURA 8-28 Eritema nodoso. Este tabique muestra múltiples células gigantes multinucleadas. Note el fondo fibroso prominente con celularidad aumentada.

de los antebrazos y, rara vez, el tronco. Dado que las lesiones representan una respuesta de hipersensibilidad a algunos estímulos incitantes, pueden persistir o seguir apareciendo en brotes durante tanto tiempo como el estímulo esté presente. En el caso de eritema nodoso vinculado con estreptococos, las lesiones tal vez se resolverán durante algunas semanas después de antibióticoterapia exitosa de la infección primaria. Una evolución prolongada de eritema nodoso debe dar pie a una búsqueda de infección persistente y otras causas posibles. El eritema nodoso también puede ser el signo de presentación de la sarcoidosis (véase la exposición que sigue).

PUNTO DE CONTROL

24. ¿Cuáles son las dos categorías generales de la paniculitis?
25. ¿En qué categoría de paniculitis cae el eritema nodoso? ¿Cuáles son las características clínicas del eritema nodoso? ¿Las características histopatológicas?
26. ¿Cuáles son algunos factores precipitantes frecuentes del eritema nodoso?

DERMATITIS NODULAR: SARCOIDOSIS

Presentación clínica

La sarcoidosis es una enigmática enfermedad sistémica, con un espectro clínico muy variable, desde pápulas cutáneas asintomáticas leves hasta enfermedad pulmonar que pone en peligro la vida. Las lesiones a menudo son pápulas o nódulos dérmicos de color rojo-pardusco que pueden suceder en cualquier lugar sobre la superficie cutánea, pero que tienen una predilección especial por la cara (figura 8-29). Pueden ocurrir granulomas nodulares similares en el árbol pulmonar y otras vísceras.



FIGURA 8-29 Pápulas de color pardo-rojizo sobre el pecho, típicas de sarcoidosis. (Reproducida, con autorización, de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

Epidemiología y etiología

La sarcoidosis puede afectar a pacientes de cualquier edad u origen étnico, pero predomina en adultos jóvenes; en EUA es más frecuente en afroamericanos. Entre esta población, los estimados de prevalencia de la enfermedad varían de 35.5 a 64 casos por 100 000 habitantes en comparación con 10 a 14 casos por 100 000 habitantes en sujetos de raza blanca. En Europa, las poblaciones irlandesa y escandinava tienen aumento del riesgo.

Se han propuesto muchas causas de sarcoidosis, incluso agentes infecciosos. Entre éstos, las especies de *Mycobacterium* (en particular *M. tuberculosis*) se han favorecido como sospechosos, si bien la investigación ha arrojado resultados contradictorios. Otros agentes causales propuestos son *Histoplasma*, virus y partículas extrañas sistematizadas diminutas (que pueden incitar un proceso reactivo en individuos susceptibles), aunque no hay evidencia sólida que apoye estas causas sospechadas. En un informe se halló material extraño polarizado en piel enferma de pacientes con sarcoidosis, aunque los autores recalcaron que este dato tal vez refleja la propensión de las lesiones de sarcoidosis a aparecer alrededor de un nido de material extraño en los pacientes afectados, y no implica que la sarcoidosis se produzca de modo directo por detritos extraños. No está claro el grado al cual la herencia genética determina la susceptibilidad de un individuo a sarcoidosis, aun cuando una incidencia de sarcoidosis más alta que la esperada entre hermanos de pacientes afectados es sugestiva de una participación genética.

Histopatología y patogenia

Las sarcoidosis se manifiestan en el estudio al microscopio como acumulaciones de macrófagos tisulares (es decir, histiocitos), conocidas como granulomas, situadas dentro de la dermis (figuras 8-30 y 8-31). Al contrario de los granulomas tuberculoideos propios de la tuberculosis, los granulomas sarcoideos son no caseificantes, y no muestran necrosis coagulativa central. Los histiocitos multinucleados que se forman por la fusión de células individuales son un dato frecuente (figura 8-32). El aspecto típico de los granulomas sarcoideos al microscopio consta de un pequeño número de linfocitos alrededor de los granulomas (“granulomas desnudos”). Este aspecto contrasta con el infiltrado linfocítico denso que cubre los granulomas en muchos otros trastornos granulomatosos, entre ellos tuberculosis. Los granulomas sarcoideos pueden ocupar casi toda la dermis en la piel afectada, o sólo ocurrir en focos relativamente pequeños que son muy espaciados. Las tinciones histoquímicas para microorganismos infecciosos por lo general resultan negativas.

De la misma manera que la causa de sarcoidosis permanece desconocida, los mecanismos de la formación de granulomas en la sarcoidosis no se entienden por completo. En general, ciertos estímulos antigénicos desencadenan una reacción de células T (véase la discusión previa sobre la patogenia de la dermatitis alérgica por contacto). Los antígenos presentados en el contexto apropiado inducen a las células T que responden a liberar diversas citocinas. Las citocinas específicas **factor quimiotáctico de monocitos** y **factor inhibidor de la migración**, junto con muchas otras, reclutan macrófagos hacia el sitio, y dirigen a las células para que permanezcan ahí. Si bien los linfocitos son un componente pequeño de granulomas sarcoideos en el estudio al

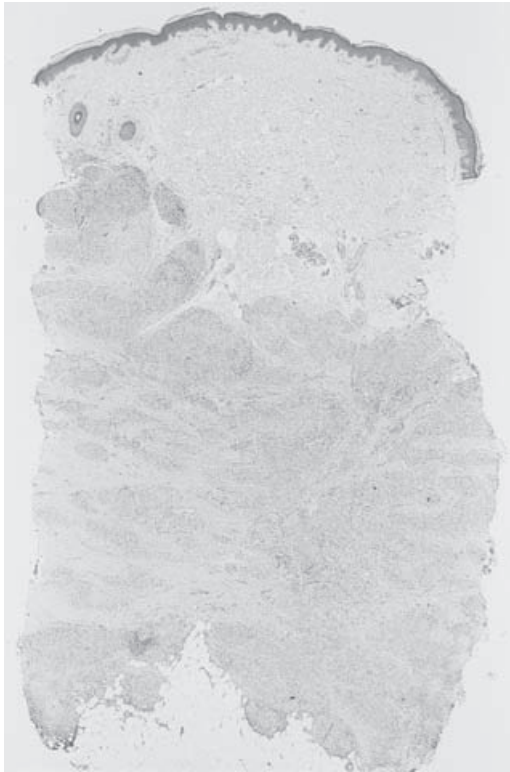


FIGURA 8-30 Datos histopatológicos de la sarcoidosis, una dermatitis nodular. Note el infiltrado denso de células inflamatorias en la mayor parte de la dermis.

microscopio, se cree que son cruciales en la patogenia de la enfermedad.

Estudios de la organización de granulomas sarcoideos sugieren un modelo de disposición de linfocitos similar al de la lepra tuberculoide, una enfermedad en la cual una potente respuesta inmunitaria mantiene los microorganismos de *M. leprae* en control relativo. En estas enfermedades, los linfocitos presentes en los centros de los granulomas son CD4 positivos, mientras que las células CD8 positivas están dispuestas en la periferia. Esta estructura quizá permita que las células auxiliares CD4 dirijan la respuesta inmunitaria al centro alrededor de un antígeno perjudicial, mientras que las células supresoras CD8 limitan la extensión de la respuesta. Los granulomas no están organizados

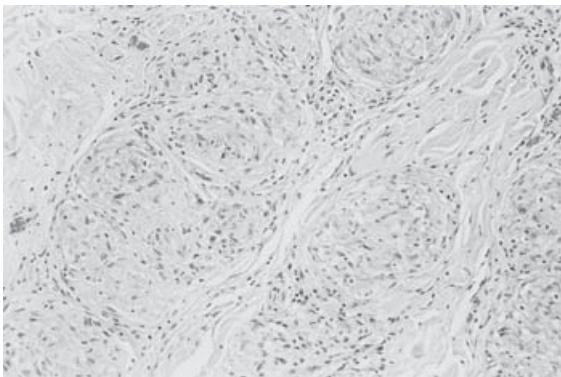


FIGURA 8-31 Sarcoidosis. Histiocitos con coloración pálida forman agregados nodulares entre el colágeno de la dermis.

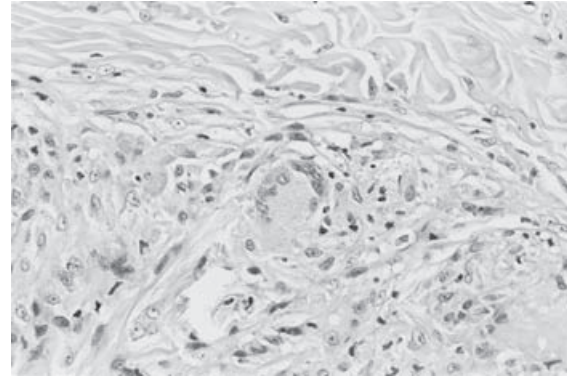


FIGURA 8-32 Sarcoidosis. Células gigantes multinucleadas, como la que se observa aquí en el centro del campo, son frecuentes en los granulomas sarcoideos.

de este modo en la lepra lepromatosa, y la falta de una reacción supresora eficaz permite la proliferación no controlada de bacilos *M. leprae*.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la sarcoidosis es bastante amplio. El espectro de síntomas en un paciente individual depende de cuáles tejidos están afectados y en qué medida. Hay varias presentaciones prototípicas. Una consiste en linfadenopatía hiliar pulmonar bilateral (originada por granulomas sarcoideos en ganglios linfáticos perihiliares) y eritema nodoso agudo, una combinación conocida como síndrome de Löfgren. La fiebre, las artralgias, la uveítis y la afección del parénquima pulmonar, son frecuentes en el síndrome de Löfgren. Otra variante de sarcoidosis afecta la nariz, con pápulas parecidas a cuentas en los bordes de los orificios nasales. Esta presentación se conoce como lupus pernio, un término un poco antiguo que todavía se usa de manera considerable en dermatología. En fechas recientes se ha propuesto la designación “sarcoidosis del borde nasal” para esta variante. Este dato cutáneo por lo general indica afección importante del árbol traqueobronquial o del parénquima pulmonar.

Sólo alrededor de una tercera parte de los pacientes con sarcoidosis sistémica presenta enfermedad de la piel, aunque 80% de los enfermos con sarcoidosis de la piel tiene enfermedad sistémica concurrente. Por lo regular hay afección de los pulmones, y en cualquier caso de sarcoidosis siempre debe investigarse la posibilidad de afección pulmonar. El espectro de lesiones de sarcoidosis en la piel comprende pápulas, placas y nódulos del color de la piel a rojo-pardusco; pérdida de pelo (alopecia) en el cuero cabelludo u otros sitios; alteración de la pigmentación; úlceras, y muchos otros modelos que imitan muchas otras enfermedades. Las pápulas o los nódulos dérmicos nuevos que surgen dentro de tatuajes que han estado presentes incluso durante muchos años son un fenómeno muy reconocido en la sarcoidosis. Esto no debe sorprender porque el pigmento del tatuaje es un cuerpo extraño que es fagocitado por los macrófagos tisulares, y tal vez sirve como un nido para la aparición de lesiones de sarcoidosis.

El diagnóstico de sarcoidosis puede ser difícil y suele ser de exclusión; sólo puede emitirse con confianza cuando el espectro clínico es congruente con sarcoidosis, y las investigaciones

estándar no han revelado un origen claro (infeccioso o de otro tipo). Los estudios útiles son radiografías de tórax y de huesos, con datos sugestivos de sarcoidosis, o una biopsia de piel u otro tejido afectado, que muestra los granulomas sin caseificación típicos de la enfermedad.

PUNTO DE CONTROL

27. ¿Quién adquiere sarcoidosis? ¿Cuán frecuente es?
28. ¿Qué modelo de enfermedad cutánea inflamatoria muestra la sarcoidosis?
29. ¿De qué manera la anatomía patológica de las lesiones cutáneas de la sarcoidosis corresponde a las lesiones clínicas?

FOLICULITIS Y PERIFOLICULITIS: ACNÉ

Presentación clínica

La acné se presenta con mayor frecuencia como comedones basados en folículos, pápulas inflamatorias, o pústulas en la cara, el cuello, el pecho y la espalda (figuras 8-33 y 8-34). Los adolescentes están afectados de manera estereotípica, pero la acné neonatal y la del adulto también son frecuentes. La acné noduloquistica desfigurante, con formación intensa resultante de tejido cicatrizal no aparece antes de la pubertad.

Epidemiología

La acné vulgar es tan frecuente que algunos autores dicen que afecta a casi todas las personas en algún momento de la vida. La incidencia máxima es a los 18 años de edad, aunque un número importante de adultos de hasta 40 años de edad son afectados.



FIGURA 8-33 Acné vulgar. Hay muchas pápulas con tapones de color negro centrales llamados comedones abiertos o "puntos negros". (Reproducida, con autorización, de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

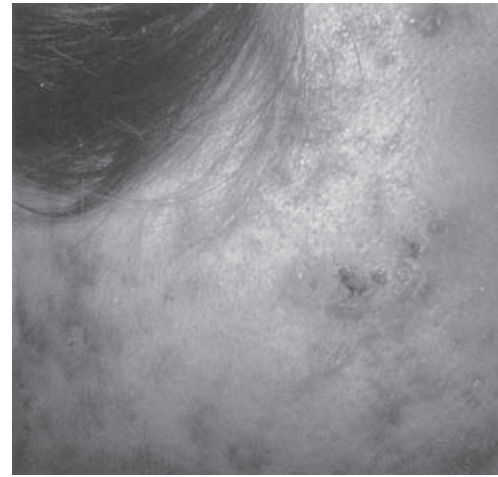


FIGURA 8-34 Acné vulgar. Las pápulas de color rojo y las costras con cicatrices ocasionales son características de la acné inflamatoria. (Reproducida, con autorización, de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

Histopatología y patogenia

En el estudio histopatológico, la acné comedónica se manifiesta como un folículo ampliado con un tapón de queratina denso en su infundíbulo. Si el orificio folicular está expandido, se dice que la lesión de acné es un comedón abierto. Si el orificio es normal y el folículo está expandido por debajo de la superficie de la piel, la lesión recibe el nombre de comedón cerrado. Por lo general suceden cambios inflamatorios secundarios dentro de unidades foliculares taponadas. El tapón queratinoso dentro del conducto folicular puede acompañarse de neutrófilos, lo que crea una lesión pustular. Las lesiones inflamatorias de acné son una consecuencia de rotura de folículos con derramamiento resultante de restos queratinosos hacia la dermis perifolicular, lo que desencadena una reacción inflamatoria densa con una mezcla de neutrófilos, linfocitos e histiocitos (figura 8-35).

El entendimiento de la evolución de las lesiones de acné ha dado lugar a terapias que son eficaces para la mayoría de los afectados. Hay cuatro componentes esenciales para la aparición de lesiones de acné: 1) taponamiento de la unidad foliculosebácea; 2) producción de sebo; 3) crecimiento excesivo de la bacteria *Propionibacterium acnes* dentro del folículo obstruido, y 4) una respuesta inflamatoria secundaria. La formación de tapones de queratina dentro de folículos es un proceso complejo que se cree está controlado por mecanismos genéticos en el ámbito celular. Los queratinocitos se tornan pegajosos y no se desprenden de modo apropiado, lo que suscita taponamiento folicular. Al contrario de la creencia común, ser "sucio" no produce acné, y la limpieza vigorosa o frecuente no mejora la enfermedad. Comquiera que sea, algunas sustancias exógenas, como los cosméticos oleosos o los productos para el cuidado del cabello basados en vaselina pueden promover la formación de comedones y, de esta manera, exacerbar la acné.

De cualquier modo, los folículos taponados solos nunca se convertirían en algo más que comedones, si no fuera por la producción de sebo y la proliferación de *P. acnes*. Este último es un microorganismo comensal de la piel. Sin embargo, con el abun-



FIGURA 8-35 Datos histopatológicos de la acné. Hay un folículo con un tapón de queratina central. Las paredes del folículo se han roto, y muchos neutrófilos llenan la dermis alrededor del folículo. Esta lesión correspondería a una pápula eritematosa observada en la acné inflamatoria (figura 8-33).

dante sebo como una fuente de alimento dentro del ambiente bien protegido de un folículo taponado, ocurre crecimiento excesivo de *P. acnes*. El sebo se desintegra hacia los lípidos y ácidos grasos libres que lo constituyen. Los desechos de queratina y el sebo que no logran salir del folículo expanden de manera libre el conducto folicular. Las bacterias liberan factores quimiotácticos para neutrófilos, y su infiltración del folículo ocasiona formación de pústulas. Las enzimas neutrofílicas debilitan la pared del folículo, y este último se rompe, lo que libera grandes cantidades de reactivos inflamatorios hacia la dermis. Linfocitos, macrófagos y más neutrófilos muestran respuesta, y la lesión comedónica se transforma en una pápula, una pústula o un nódulo, inflamado, de acné. La rotura folicular y una intensa reacción inflamatoria secundaria pueden traducirse en profunda formación de tejido cicatrizal en algunos huéspedes.

Manifestaciones clínicas

El espectro de gravedad de la acné es bastante amplio. En el recién nacido, los andrógenos maternos estimulan el agranda-

miento de las glándulas sebáceas y la producción excesiva de sebo por las mismas. La presencia de sebo promueve el crecimiento excesivo de *P. acnes*, y surge acné en tanto los andrógenos maternos no se eliminan y las glándulas sebáceas no se atrofian hasta un tamaño neonatal normal. La producción importante de sebo no empieza de nuevo sino hasta la pubertad. Bajo la estimulación de los andrógenos a partir del momento de la pubertad, las glándulas sebáceas se agrandan de nuevo y producen sebo en las áreas sebáceas del cuerpo, a saber la cara, el cuello, el pecho y la espalda (son las áreas más afectadas por la acné). El inicio puede ser gradual o rápido, y la gravedad puede variar desde pápulas y pústulas, sobre todo comedónicas a inflamatorias, hasta nódulos dolorosos muy inflamatorios. Las variantes con formación intensa de tejido cicatrizal pueden ser de inicio muy rápido, y presentarse con síntomas sistémicos de fiebre y artralgias.

La acné puede presentarse como componente de un síndrome, como en la enfermedad ovárica poliquística (esto es, síndrome de Stein-Leventhal) o el llamado síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteítis). Al menos en el síndrome de Stein-Leventhal, puede haber influencias hormonales que predisponen a la aparición de lesiones de acné. Los tratamientos de acné a menudo son polifacéticos, y abordan la restitución de la queratinización y descamación normales en los queratinocitos foliculares mediante análogos de la vitamina A (es decir, retinoides) por vía tópica o sistémica, control de *P. acnes* y de la inflamación con antibióticos (como peróxido de benzoilo por vía tópica o eritromicina o tetraciclina por vía oral), y disminución de la producción de sebo con fármacos retinoides o antiandrógenos, como la espironolactona. Cabe hacer un comentario práctico: por lo general se dan instrucciones a los pacientes de que eviten el lavado excesivo de la cara, porque no es útil para aminorar la acné, y puede dar por resultado irritación secundaria, lo que hace que los tratamientos por vía tópica sean menos tolerables. Todo lo que se necesita es lavado suave de la cara una vez al día con un limpiador facial o un jabón, suave. También se recomienda el uso de cosméticos no grasos, por lo general los etiquetados como no comedogénicos, así como productos para el cuidado del cabello sin vaselina.

PUNTO DE CONTROL

30. ¿Por qué algunos lactantes presentan acné? ¿Qué factores explican su resolución espontánea?
31. ¿Cuál es la fisiopatología de la aparición de lesiones en la acné?
32. ¿Cuáles son algunas categorías de tratamiento amplias para la acné, y qué aspecto de la patogenia de la acné aborda cada una?

ESTUDIOS DE CASO

Eva M. Aagaard, MD y Yeong Kwok, MD

(Véanse las respuestas en el capítulo 25, pág. 686.)

C A S O 34

Una mujer de 25 años se presenta por exantema de varias semanas de evolución, la cual parece estar progresando. El examen revela varias lesiones parecidas a placa sobre las superficies extensoras de las extremidades tanto superiores como inferiores, así como lesiones similares en el cuero cabelludo. Las placas son eritematosas, con descamación nacarada y están bien marginadas.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Esta enfermedad de la piel es genética, ambiental, o ambas? ¿Con base en qué evidencia?
- B. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que están detrás de la aparición de las placas, la descamación y el eritema típicos de este trastorno?
- C. ¿Cuáles defectos inmunitarios han quedado implicados en pacientes que tienen esta enfermedad cutánea?

C A S O 35

Una mujer de 35 años, quien a últimas fechas regresó de África, acude a la clínica quejándose de un exantema. En el transcurso de su viaje presentó un exantema con picazón en ambos brazos. No tiene antecedentes personales patológicos notorios. Los medicamentos tomados en fechas recientes incluyen cloroquina para la profilaxis de paludismo. El examen revela múltiples pápulas violáceas pequeñas sobre las superficies flexoras de los brazos. Las lesiones tienen bordes angulares y parte superior plana. Algunas de las lesiones tienen estrías de color blanco diminutas sobre la superficie, apenas visibles a simple vista.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cuál es la posible causa subyacente?
- B. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual se forman estas lesiones cutáneas?
- C. ¿Qué cambios histopatológicos en la piel son la causa de la aparición de estas lesiones como pápulas violáceas con estrías de color blanco diminutas?

C A S O 36

Una mujer de 27 años se presenta a la clínica de urgencias por un exantema con picazón, de color rojo, que apareció de manera repentina el día anterior sobre los brazos y las piernas, y se extendió hacia el tronco. Niega tener úlceras en la boca o en el área genital. No tiene antecedentes personales patológicos notables excepto por episodios ocasionales de herpes genital. El brote más reciente fue alrededor de dos semanas. La mujer por lo general toma aciclovir por vía oral en tales ocasiones, pero su prescripción se ha agotado, de modo que no lo tomó durante el último brote. En el examen físico se observan múltiples pápulas eritematosas sobre los brazos, las piernas y el tronco. Muchas de las pápulas tienen un área central oscura o clara, de manera que las lesiones tienen aspecto de diana. No hay evidencia de afección de mucosa.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable?
- B. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por medio del cual se forman estas lesiones cutáneas? ¿En qué se parece esta enfermedad al liquen plano, y en qué difiere del mismo?
- C. ¿Qué factores pueden haber desencadenado este exantema? ¿Qué evidencia apoya este vínculo?
- D. ¿De qué depende el aspecto parecido a diana de estas lesiones, y qué muestra el estudio histopatológico?

CASO 37

Un varón de 65 años acude a la clínica de dermatología con una queja de ampollas que aparecieron en el abdomen y las extremidades en el transcurso de la semana anterior. Las lesiones constaron al principio de parches de color rojo seguidos por formación de ampollas. Son pruriginosos pero no dolorosos. El paciente no tiene otras molestias, y niega afección de las mucosas. El examen sólo muestra múltiples ampollas grandes y tensas con una base eritematosa, sobre la parte baja del tronco y las extremidades. Se considera que el cuadro clínico es más congruente con penfigoide ampollar.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el principal diagnóstico diferencial para ampollas múltiples? ¿De qué modo difieren estas enfermedades, y por qué es importante la distinción?
- B. ¿Cuál es el diagnóstico más probable, y qué se esperaría que mostrara el examen histológico?
- C. ¿Qué se esperaría encontrar en la microscopia por inmunofluorescencia directa?
- D. ¿Cuál es el mecanismo supuesto de la formación de ampollas en el penfigoide ampollar?

CASO 38

Un varón de 60 años se presenta a la clínica por un exantema recurrente. Declara que durante los 2 a 3 meses anteriores ha tenido varios episodios de un exantema indoloro, no pruriginoso, en la parte distal de las extremidades inferiores. Describe las lesiones como elevadas y de color púrpura. En el historial médico destacan hepatitis C —sin antecedente de cirrosis— y neuropatía periférica. El paciente a últimas fechas ha recibido tratamiento para otitis media con amoxicilina. No ha tomado otros fármacos. En el examen físico sólo son notables múltiples pápulas de color púrpura-rojizo sobre la parte distal de las extremidades inferiores (púrpura palpable). La piel subyacente está hiperpigmentada. La biopsia revela neutrófilos, restos neutrofilicos, y depósitos de proteína amorfos que afectan los vasos sanguíneos de pequeño calibre, congruente con necrosis fibrinoide.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico dermatológico probable? ¿Cuáles son algunos posibles precipitantes de esa enfermedad en este paciente?
- B. ¿Cuál es el mecanismo patogénico subyacente por el cual se forman las lesiones?
- C. ¿Qué características histológicas son la causa de la aparición de las lesiones como papulares y purpúricas?
- D. ¿Acerca de cuáles otros síntomas se debe interrogar a este paciente? ¿Debe solicitarse algún análisis de laboratorio?

CASO 39

Una mujer de 30 años acude a la clínica por "un exantema con picazón en todas partes". Notó picazón en las piernas, que se tornaron de color rojo y quedaron cubiertas de ampollas unos dos días luego de haber ido de excursión a un área muy arbolada. Dice que rompió las vesículas por rascarse, y después el exantema se hizo considerablemente peor y se extendió por todas partes. Está convencida de que el exantema no podría deberse a hiedra venenosa porque ya estuvo expuesta a esa planta antes y no presentó un exantema. En el examen hay vesículas y ampollas eritematosas en rayas lineales en ambas piernas. Algunas áreas muestran reumamiento, con una costra amarillenta. Hay placas eritematosas poco definidas tachonadas con papulovesículas en el tronco y los brazos.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Qué dato en el examen físico es el principal signo?
- B. ¿Qué hizo que la erupción se propagara?
- C. ¿De qué manera explica el diagnóstico a la paciente a la luz del hecho de que no presentó un exantema después de exposición conocida a hiedra venenosa en el pasado? ¿Por qué el exantema no apareció sino hasta dos días después de la exposición aparente?

CASO 40

Una mujer de alrededor de 45 años se presenta a la clínica con un exantema en las piernas, de dos meses de evolución. Nota que el exantema empezó poco después de que sirvió de niñera a su sobrina, quien tenía “dolor de garganta”. La paciente al principio tuvo un dolor de garganta ella misma, pero dejó de causarle molestias después de que tomó durante dos días antibióticos que le habían sobrado de una prescripción previa. El examen revela varios nódulos eritematosos poco definidos, dispersos, hipersensibles a la palpación, en la parte anteroinferior de las piernas.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cuál es la causa probable? ¿Qué podría explicar la persistencia de la erupción?
- B. ¿Cuáles son algunas otras causas frecuentes de esta enfermedad?
- C. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la formación de lesión cutánea?
- D. ¿Cuáles son los datos histopatológicos de esta enfermedad?

CASO 41

Un varón afroamericano de 52 años acude a la clínica por un exantema de varios meses de evolución, el cual ha estado empeorando. La revisión de los sistemas es notable por tos crónica. El examen revela múltiples pápulas basadas en la dermis, de color rojo-parusco, en el tronco, los brazos y la cara. Varias lesiones están agrupadas cerca de los orificios nasales. El examen por lo demás no revela datos notorios.

Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Qué información es necesaria para confirmarlo?
- B. ¿Qué sistema (además de la piel) tiene riesgo de afección por la enfermedad con base en el examen clínico?
- C. ¿Cuáles son las características histopatológicas de esta enfermedad?
- D. ¿Cómo se presenta en clínica?

CASO 42

Una niña de 15 años se presenta a la clínica quejándose de “granos” de seis meses de evolución. Ha estado empleando un líquido de venta sin receta para lavado de la cara, cuatro veces al día para eliminar el aceite y la suciedad, pero no ha ayudado. El examen revela varias docenas de pápulas y pústulas eritematosas sobre la frente y la porción central de la cara, con comedones abiertos y cerrados dispersos. Se contempla un diagnóstico de acné inflamatorio moderado.

Preguntas

- A. ¿Por qué la práctica de limpieza meticulosa no ayudó a aliviar la enfermedad? ¿Qué recomendación da usted a la paciente respecto a la limpieza facial?
- B. ¿Cuál es el ciclo de vida de una pápula inflamatoria de acné?
- C. ¿Cuáles son algunas categorías generales del tratamiento de la acné, y qué componente de la aparición de lesiones aborda cada una?

REFERENCIAS

Generales

- Ackerman AB, Ragaz A. *The Lives of Lesions: Chronology in Dermatopathology*. Masson, 1984.
- Bologna J et al (editors). *Dermatology*, 2nd ed. Mosby, 2008.
- James W et al. *Andrews' Diseases of the Skin*, 10th ed. Elsevier, 2005.

Psoriasis

- Fitch E et al. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 Dec;9(6):461-7. [PMID: 18177599]

- Ghoreschi K et al. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):574-80. [PMID: 18021895]
- Griffiths CE et al. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71. [PMID: 17658397]
- MacDonald A et al. Psoriasis: Advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J*. 2007 Nov;83(985):690-7. [PMID: 17989268]
- Myers WA et al. Psoriasis and psoriatic arthritis: Clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):438-47. [PMID: 16966023]
- Naldi L et al. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):510-8. [PMID: 18021886]
- Nickoloff BJ et al. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):568-73. [PMID: 18021894]

Liquen plano

- Ismail SB et al. Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007 Jun;49(2):89–106. [PMID: 17634721]
- Mithani SK et al. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis.* 2007 Mar;13(2):126–33. [PMID: 17305612]
- Parodi A et al. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jun;56(6):974–8. [PMID: 17270314]
- Scully C et al. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jan;46(1):15–21. [PMID: 17822813]
- Wenzel J et al. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol.* 2006 Oct;33(10):672–8. [PMID: 17026519]

Eritema multiforme

- Caproni M et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):722–8. [PMID: 16965421]
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergol Int.* 2006 Mar;55(1):9–16. [PMID: 17075281]
- Khalili B et al. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Sep;97(3):272–80. [PMID: 17042130]
- Lamoreux MR et al. Erythema multiforme. *Am Fam Physician.* 2006 Dec 1;74(11):1883–8. [PMID: 17168345]
- Scully C et al. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Mar;46(2):90–5. [PMID: 17767983]

Penfigoide ampollar

- Di Zeno G et al. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol.* 2007;23:257–88. [PMID: 18159905]
- Kasperkiewicz M et al. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Oct;33(1-2):67–77. [PMID: 18094948]

Vasculitis leucocitoclástica

- Claudy A. Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Dermatol.* 1998 Mar;8(2):75–9. [PMID: 9649707]
- Crowson AN et al. Cutaneous vasculitis: A review. *J Cutan Pathol.* 2003 Mar;30(3):161–73. [PMID: 12641775]
- Grunwald MH et al. Leukocytoclastic vasculitis: Correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol.* 1997 May;36(5):349–52. [PMID: 9199981]
- Sais G et al. Adhesion molecule expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. An immuno-

histologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol.* 1997 Apr;133(4):443–50. [PMID: 9126007]

- Sais G et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: A clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol.* 1998 Mar;134(3):309–15. [PMID: 9521029]
- Tai YJ et al. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australas J Dermatol.* 2006 May;47(2):92–6. [PMID: 16637802]

Dermatitis por contacto alérgica

- Fyhrquist-Vanni N et al. Contact dermatitis. *Dermatol Clin.* 2007 Oct;25(4):613–23. [PMID: 17903620]
- Lepoittevin JP et al (editors). *Allergic Contact Dermatitis: The Molecular Basis.* Springer, 1998.
- Saint-Mezard P et al. The role of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004 May-Jun;14(3):131–8. [PMID: 15246935]

Eritema nodoso

- Mert A et al. Erythema nodosum: An experience of 10 years. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6-7):424–7. [PMID: 15307561]
- Requena L et al. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Jun;26(2):114–25. [PMID: 17544964]
- Schwartz RA et al. Erythema nodosum: A sign of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2007 Mar 1;75(5):695–700. [PMID: 17375516]

Sarcoidosis

- Marchell RM et al. Chronic cutaneous lesions of sarcoidosis. *Clin Dermatol.* 2007 May-Jun;25(3):295–302. [PMID: 17560307]
- Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: The “great imitator”: etio-pathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(6):375–82. [PMID: 17173472]

Acné

- Ayer J et al. Acne: More than skin deep. *Postgrad Med J.* 2006 Aug;82(970):500–6. [PMID: 16891439]
- Harper JC et al. Pathogenesis of acne: Recent research advances. *Adv Dermatol.* 2003;19:1–10. [PMID: 14626815]
- McInturff JE et al. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2005 Jun;24(2):73–8. [PMID: 16092794]
- Pawin H et al. Physiopathology of acne vulgaris: Recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol.* 2004 Jan-Feb;14(1):4–12. [PMID: 14965788]
- Webster GF. The pathophysiology of acne. *Cutis.* 2005 Aug;76(2 Suppl):4–7. [PMID: 16164150]