

Ventana dermatológica de las enfermedades autoinmunes más prevalentes en la actualidad

Dermatological window of the most prevalent autoimmune diseases currently

Autores

- ❖ Zuly Carolina Medina Pinzón. Fundación Universitaria San Martín.
Correo: caromedinapin@gmail.com
- ❖ Juan Carlos Gómez Silva. Universidad del Cauca.
Correo: juancgomezsilva27@gmail.com
- ❖ Sandra Viviana Meneses Gaviria. Escuela Latinoamericana de Medicina.
Correo: menesessandraviviana@gmail.com
- ❖ María Carolina Gómez Franco. Universidad Industrial de Santander.
Correo: mariacarolinagomezf@gmail.com

Resumen

Introducción: Durante esta revisión sistemática de la literatura, centraremos la atención en las patologías más prevalentes del sistema inmune con lenguaje propio manifiesto en la piel. Dentro de estas se encuentran por ejemplo, el *lupus eritematoso* que se caracteriza con el eritema malar. La *esclerodermia* que afecta a los tejidos conectivos de la piel, los vasos sanguíneos, los músculos y los órganos internos, la cual aqueja generalmente a mujeres entre los 30 y 50 años. La *dermatomiositis*, que da lugar a la inflamación de músculos y de una erupción de piel asociada a personas con cáncer pulmonar y abdominal. El *vitíligo* que tendrá mayor enfoque y extensión en este artículo, en donde las células que dan el pigmento a la piel son destruidas. Finalmente, otras enfermedades de origen autoinmune que se integrarán no por su prevalencia, que es mínima, sino por su significancia clínica, como lo son las vasculitis, las *aftosis*, *enfermedad de Behçet* y la *sarcoidosis*, patologías que normalmente reposan en las manos del médico internista y el médico dermatólogo.

Objetivo: Describir las patologías autoinmunes con manifestación inicial cutánea que sirvan de guía al médico dermatólogo y al médico internista.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática con términos *Mesh*, en bases de datos PubMed, *Cinicalkey*, *Medscape*, *Lilacs*, *The New England Journal of*

Medecine y Google Academics, desde enero 2018 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos, revisando en promedio 400 artículos, dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas. Se seleccionaron un total de 44 artículos, los cuales incluían la identificación y asociación de enfermedad autoinmunes en piel, el tratamiento médico y la incidencia de las mismas.

Palabras Clave: Artritis reumatoide, psoriasis, púrpura, lupus eritematoso sistémico, vitíligo, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, pénfigo, dermatomiositis, vasculitis, las aftosis, enfermedad de Behçet y la sarcoidosis.

Abstract

Introduction: *During this systematic review of the literature, we will focus on the most prevalent pathologies of the immune system with its own language manifested in the skin. Within these are, for example, lupus erythematosus, which is characterized by malar erythema. Scleroderma that affects the connective tissues of the skin, blood vessels, muscles, and internal organs which generally affects women between 30 and 50 years of age. Dermatomyositis is a place to inflammation of muscles and a skin rash associated with people with lung and abdominal cancer. Vitiligo that will have greater focus and extension in this article where the cells that give pigment to the skin are destroyed. Finally, other diseases of autoimmune origin that will be integrated not because of its prevalence that is minimal but because of its clinical significance, as are vasculitis, aphtosis, behçet's disease and sarcoidosis. they rest you in the hands of the Internist and the Dermatologist.*

Objective: *Describe autoimmune pathologies with initial cutaneous manifestation that serve as a guide to the dermatologist and the internist.*

Method: *A systematic search with Mesh terms was carried out in PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medecine and Google Academics databases from January 2018 to date. A wide variety of articles were found, reviewing an average of 400 articles, among which are systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews, a total of 40 articles were selected, which included the identification and association of autoimmune skin diseases, medical treatment and their incidence.*

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Psoriasis, Purpura, Systemic lupus erythematosus, Vitiligo, Sjögren's syndrome, Systemic sclerosis, Pemphigus, Dermatomyositis, Vasculitis, Aphtosis / Behçet's disease and Sarcoidosis.*

Introducción

Las enfermedades autoinmunes son un grupo variado (más de 80 enfermedades) de procesos en los que el sistema inmunitario, de forma equivocada, ataca y destruye tejidos corporales sanos. Dentro del grupo de enfermedades llamadas conectivopatías, las estructuras que son atacadas son del tejido conectivo de la piel, articulaciones entre otras. La piel constituye un importante órgano diana de las enfermedades autoinmunes. La expresividad cutánea de éstas es muy variada, con manifestaciones características de cada enfermedad y manifestaciones comunes a todas las conectivopatías. Aunque las enfermedades autoinmunes son poco frecuentes, la importancia de la clínica cutánea es que puede ser el marcador de afectación sistémica interna, cambiando el pronóstico del paciente, ya que podría generarse un diagnóstico oportuno inicial que conlleve a disminuir las complicaciones futuras en ese paciente.

La piel posee un doble origen embriológico ectomesodérmico, por lo que se relaciona con todos los órganos y sistemas del organismo. Es por esto, por lo que la piel puede reflejar alteraciones sistémicas de todo tipo, existiendo algunos marcadores dermatológicos bien reconocidos que pueden preceder, acompañar o seguir al diagnóstico de una enfermedad sistémica. La fácil accesibilidad de la piel para toma de muestra (cultivos, biopsias) facilita el estudio a cabalidad. El integrar los hallazgos clínicos con las lesiones de la piel, es una tarea difícil, que tantos dermatólogos, internista e incluso otros especialistas, deben poner especial atención. Al estudiar el organismo humano desde el punto de vista de los diferentes sistemas se puede observar cómo en cada caso existen lesiones cutáneas, que están íntimamente ligadas a estas patologías. En algunos casos, estas lesiones son parte de la enfermedad o en otros casos son producto de la enfermedad (1).

El lupus eritematoso, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica, pertenecen a un grupo de enfermedades reumatológicas complejas, las cuales pueden plantar un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la participación de múltiples sistemas en su patología (1). A pesar de la gran heterogeneidad en sus manifestaciones, el médico debe ser capaz de reconocer ciertos patrones distintivos que aumentan la sospecha de estas patologías. Por medio de las lesiones en la piel es posible identificar estas patologías tempranamente,

e incluso, pueden ofrecer una estimación de la afectación sistémica, la actividad y el pronóstico de la enfermedad. Esto tiene un gran impacto en el manejo de estos pacientes considerando que estas patologías generan una disminución en la calidad de vida y en ciertos casos un aumento en la mortalidad (2). En esta revisión, se expone desde un punto de vista dermatológico los signos y síntomas distintivos de estas tres enfermedades, con el objetivo de proveer al lector hallazgos claves en estas patologías para mejorar la precisión del diagnóstico de forma temprana y de esta manera iniciar oportunamente el tratamiento. Veamos las herramientas diagnósticas:

Tabla 1. Herramientas diagnósticas y manifestaciones clínicas de las colangiopatías más frecuentes.

Enfermedad	Diagnóstico	Manifestaciones
Lupus eritematoso sistémico	Manifestaciones clínicas. Inmunofluorescencia directa. Laboratorio: -células LE - FAN + -Ac anti-ADN -Ac anti-Sm -leucopenia -trombocitopenia -anemia hemolítica -proteinuria -falsas reacciones serológicas para sífilis (VDRL) -hipocomplementemia	Eritema malar, exantema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis sin deformidad, pleuritis y/o pericarditis, miocarditis, psicosis y/o convulsiones.
Esclerodermia sistémica	Clínica Ac antinucleares (ANA): . Ac anti-centrómero . Ac anti-esclero 70 . Ac anti-nucleolar Biopsia cutánea	Calcinosis, fenómeno de Raynaud Esclerodactilia, microstomía, discromía moteada, hiper cromías e hipocromías, telangiectasias, cicatrices puntiformes de los pulpejos (infartos cutáneos de dimensión reducida) Manifestaciones digestivas Manifestaciones pulmonares Manifestaciones renales Manifestaciones cardiovasculares
Dermatomiositis	Clínica Biopsia cutánea Laboratorio: -Proteinograma por electroforesis -creatinina en orina de 24 hs -CPK -LDH -TGO-TGP -Aldolasa -Hemograma	Eritema heliotropo, pápulas de Gottron, fotosensibilidad, poiquilodermia, alteraciones ungueales, calcinosis, alopecia, debilidad y fatiga muscular, alteraciones del EMG

Fuente: Tomada de Jasinki C, Tanzi MN, Lagomarsino G, López C, Iglesias C (19).

Patologías Manifiestas Cutáneamente

Lupus Eritematoso. Es una enfermedad autoinmune inflamatoria del tejido conectivo, caracterizada por la presencia de anticuerpos y complejos inmunes, debido a una alteración en la tolerancia inmunológica (3). Se puede

dividir en la forma sistémica o cutánea (6). Hasta el 85% de los pacientes presentan lesiones cutáneas, las cuales pueden verse en cualquier estadio de la enfermedad, e incluso, preceder las manifestaciones sistémicas en un 25% de los pacientes (6,8,9). Estas se dividen en manifestaciones específicas de lupus y manifestaciones no específicas. Dentro de las específicas se encuentran los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LC), los cuales, se determinan según las lesiones clínicas, su duración y según hallazgos histológicos y de laboratorio. Dentro de este grupo se tiene el lupus cutáneo agudo, subagudo, crónico (5,8,9). Las lesiones no específicas pueden estar asociadas a otras enfermedades autoinmunes e incluyen cambios vasculares como livedo racemosa, telangiectasias periungueales, tromboflebitis, vasculitis urticaria, calcinosis cutis, alopecia no cicatrizante, eritema multiforme y fenómeno de Raynaud (5,8).

Figuras 1 y 2. Lupus cutáneo agudo con eritema malar característico.



Fuente: Tomado de la Asociación Colombiana de Dermatología, Volumen 10/2019.

Lupus cutáneo agudo. Este subtipo usualmente se presenta con eritema malar o eritema en alas de mariposa, el cual puede ser transitorio, con una duración de días a semanas (6). Este eritema clásicamente es inducido por exposición solar y precede las manifestaciones sistémicas. Usualmente, es no cicatrizante, sin embargo, puede resultar en despigmentación, y en ocasiones puede generar dolor y prurito (5, 6,10). Las lesiones comienzan como pequeñas máculas y pápulas eritematosas a nivel centro facial, que posteriormente confluyen y se expanden sobre mejillas y el puente nasal; sin embargo, respetan los pliegues nasolabiales. Ocasionalmente, presentan

escamas finas y pueden asociar edema facial. Además, puede presentar erosiones y úlceras en mucosa oral y nasal (5,10). Cuando el LC agudo es generalizado, se presenta el eritema maculopapular con una distribución amplia y simétrica, con compromiso de palmas y pies, sin embargo, respeta la unión metacarpofalángica (5). En ocasiones puede asociar prurito y semejar una reacción medicamentosa, o pueden observarse úlceras y aftas en mucosas, además del adelgazamiento del cabello (5,10). Se puede observar eritema en la zona periungueal, sobrecrecimiento de la cutícula, y puede afectar el dorso de las manos, por lo que en ocasiones puede confundirse con dermatomiositis, sin embargo, en el LC se respetan las uniones metacarpofalángicas e interfalángicas (10).

Figuras 3 y 4. Lupus cutáneo agudo con lesiones maculopapulares característico.



Fuente: Tomado de la Asociación Colombiana de Dermatología, Volumen 10/2019.

Lupus cutáneo subagudo. Se observan lesiones maculopapulares eritematosas que se distribuyen de manera simétrica en zonas fotoexpuestas. Las lesiones pueden evolucionar a placas escamosas, papuloescamosas o presentar una distribución anular. Las placas anulares pueden confluir, formando lesiones con hipopigmentación central. A diferencia del lupus discoide, en este caso no hay lesiones cicatrizantes (5,11). Este subtipo también suele asociar artralgias y artritis, además 10-15% de los pacientes desarrollan un lupus eritematoso sistémico leve (6).

Lupus cutáneo crónico. En esta subdivisión hay múltiples presentaciones, como por ejemplo el lupus discoide, lupus profundus o paniculitis, lupus mucoso, entre otros, siendo el primero la presentación más frecuente de estos (6). El lupus discoide puede ser localizado, presentándose en zonas fotoexpuestas como cara, orejas, o cabeza, o involucrar las zonas superior e inferior al cuello, siendo esta la forma diseminada. Se manifiesta como un parche numular o discoide, eritematoso, bien definido, seguido de hiperqueratosis folicular (5). Al remover la escama se observan tapones de queratina que asemejan una alfombra, a lo que se conoce como signo de alfombra (6). Las lesiones se van expandiendo con inflamación e hiperpigmentación en la periferia, dejando un centro hipopigmentado, atrófico y cicatrizado con telangiectasias. En el cuero cabelludo puede progresar a una alopecia cicatrizante (5).

Existen dos grupos de criterios para clasificar e identificar el lupus eritematoso: los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982, que se actualizaron en 1997, con 11 criterios a considerar, y los criterios del 2012 del —*Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (7, 11, 12). El SLICC 2012 toma en cuenta 17 criterios, y requiere al menos 4 criterios para hacer el diagnóstico, de los cuales uno debe ser clínico y uno de laboratorio. Dentro de los criterios se incluye la alopecia no cicatrizante, sinovitis, serositis y úlceras orales o nasales (11, 13). Por otro lado, el ACR 1997 toma en cuenta el eritema malar, el eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales o nasales y además criterios de laboratorio (12).

Dermatomiositis. Pertenece al grupo de miositis idiopáticas inflamatorias, y se caracteriza por hallazgos cutáneos específicos, los cuales, frecuentemente se presentan previo a la manifestación muscular. En la dermatomiositis (DM) existe la afectación simétrica de músculos proximales, además de los hallazgos de laboratorio de elevación de deshidrogenasa láctica, transaminasas y enzimas musculares como creatinin quinasa o aldolasa (8). En algunos casos de DM solamente se tendrá la presentación cutánea y nunca desarrollan miositis (14). Si después de dos años no se ha presentado afectación muscular se hace el diagnóstico de la variante conocida como dermatomiositis amiopática, la cual constituye aproximadamente 20% de los casos (6,8). Se ha descrito que lesiones cutáneas existentes se pueden

exacerbar con la exposición solar, incluso, se ha visto que quemaduras solares pueden preceder el inicio de DM, por lo que la protección solar va a ser vital en estos pacientes (8). La dermatomiositis se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer, por lo que es importante vigilar por signos que nos sugieran malignidad, especialmente de pulmón, ovario, páncreas y estómago (1). Las manifestaciones cutáneas en esta patología son sumamente importantes, contribuyen al diagnóstico temprano y además son útiles para determinar la actividad de la enfermedad (6).

Figuras 5 y 6. Dermatomiositis en lecho ungueal, falanges y región cervical.



Fuente: Tomada de Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. (44).

El eritema en heliotropo con edema periorbital es una lesión altamente distintiva de la DM. Es un eritema violáceo, se localiza a nivel medifacial, sobre todo en párpados superiores, e involucra los pliegues nasolabiales, hallazgo que ayuda a diferenciarlo del eritema malar del LES (3,8). Otras lesiones cutáneas que se identifican en estos pacientes son la erupción en heliotropo en el cuello (conocido como signo del chal), en tórax, que se manifiesta como el signo de la V, y en rodillas y codos. También, se pueden observar cambios de poiquilodermatomiositis y calcinosis cutis (3,8). Las pápulas eritematosas o violáceas en la unión metacarpofalángica y la unión interfalángica proximal son conocidas como pápulas de *Gottron*. Estas pueden presentar una descamación y en ocasiones ulcerarse (6,8).

Incluso, se ha reportado que las pápulas de *Gottron* se presentan en mayor frecuencia que del eritema en heliotropo, en hasta el 70% de los pacientes, por lo que es considerado por muchos el signo clave en el diagnóstico de DM (3,6). El signo de *Gottron* corresponde a máculas

eritematosas o eritematoescamosas, simétricas, en la superficie extensora de las extremidades como codos, rodillas, además de la superficie dorsolateral de la articulación metacarpofalángica (14). Tanto las pápulas de *Gottron* como el signo de *Gottron* son consideradas signos patognomónicos de DM (4,6,8). Estos pacientes suelen presentarse con eritema y descamación acompañado de prurito y ardor, sobre todo en la piel de la cabeza. Estos dos síntomas son hallazgos importantes para considerar ya que ayudan a diferenciar a esta patología de LC (3,8).

Esclerosis Sistémica. Es una enfermedad de tejido conectivo autoinmune en la cual se desarrolla daño microvascular y producción excesiva de fibrosis. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente presenta una alta mortalidad y sus manifestaciones pueden reducir la calidad de vida (8, 15,16). Debido a esta alta morbimortalidad, la identificación de las lesiones cutáneas genera la posibilidad de hacer un diagnóstico más rápido, ya que estos signos son la manifestación más temprana y característica de la enfermedad. Además, ciertos signos permiten medir la actividad de la enfermedad y predecir la afectación de órganos internos (16). Se puede clasificar como esclerosis sistémica cutánea limitada o difusa, según el grado de compromiso de la piel (15). Su clasificación es importante ya que la ES cutánea difusa tiene un pronóstico más reservado (16). En la variante limitada va a existir afectación de la cara y de la piel distal a codos y rodillas, esta progresa lentamente y aumenta el riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HTAP).

Por otro lado, en la presentación difusa hay compromiso del tronco y de la zona proximal de las extremidades, la piel tensa y pruriginosa son hallazgos tempranos. Las enfermedades sistémicas cutáneas evolucionan de manera rápida y pueden desarrollar daño a nivel renal y cardiaco, y generar enfermedad intersticial pulmonar (ILD, por sus siglas en inglés) (6,8). En un 95% de los pacientes, la primera manifestación de la enfermedad va a ser el fenómeno de Raynaud, el cual puede preceder la patología como tal en hasta 10 años (8,17). Este se caracteriza por un cambio de coloración trifásico, debido a vasoespasmo. Inicialmente, ocurre una vasoconstricción, seguido de cianosis y finalmente hiperemia, generando los cambios de color blanco-azul-rojo (16). El 50-60% de los pacientes pueden tener úlceras digitales, que afectan la funcionalidad y la calidad de vida. Debido a la reparación lenta de las úlceras se pueden asociar complicaciones como infección local,

osteomielitis, dolor y gangrena (8,16). Estos pacientes presentan *facies* típicas que se caracterizan por telangiectasias, microstomía y nariz puntiaguda. La piel alrededor de los labios está esclerosada, lo que dificulta la apertura de la boca y le da a la cara un aspecto de máscara (3).

Figuras 7 y 8. Esclerosis sistémica con daño microvascular y producción excesiva de fibrosis y fenómeno de Raynaud.



Fuente: Tomado de Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. (44).

El engrosamiento de la piel coincide con el compromiso de órganos internos y confiere un peor pronóstico y mayores discapacidades (2). El diagnóstico de ES se basa en características clínicas, inmunológicas y hallazgos a nivel de capilares. El hallazgo del engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos, que se extiende de manera proximal a la unión metacarpofalángica, otorga un puntaje de 9, lo cual, es el puntaje mínimo necesario para hacer el diagnóstico.

Otras características que se consideran para el diagnóstico son la presencia de lesiones en la punta de los dedos, telangiectasias, HTAP o ILD, fenómeno de *Raynaud*, anticuerpos relacionados con ES (Anticentrómero principalmente en la variante limitada, y Anti-topoisomerasa o Scl-70 para la ES cutánea difusa) y capilares anormales en el lecho ungueal (8). Como se mencionó, la meta es lograr un diagnóstico temprano, por lo que la presencia de —banderas rojas como el hallazgo de dedos edematosos y el fenómeno de *Raynaud* debe alertar de la posibilidad de ES, e inducir a realizar más estudios para confirmar el diagnóstico (17,18).

Vitíligo. El vitíligo se define como un trastorno de la pigmentación, adquirido, crónico, caracterizado por máculas blancas, que usualmente aumentan de tamaño con el tiempo y que corresponden a una pérdida de la función de los melanocitos epidérmicos y, en algunas ocasiones, a los del folículo piloso. La prevalencia mundial es de 0,5% a 2% y afecta todas las razas y en igual proporción a hombres y mujeres. Se han propuesto múltiples teorías para explicar la patogénesis de la enfermedad y, entre ellas, han resaltado la hipótesis bioquímica, la neural y la autoinmune. Esta última es la más popular. Las diferentes teorías pueden contribuir a explicar la pérdida de los melanocitos, apoyando una etiología multifactorial, lo que se conoce como la teoría de convergencia. El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de *Wood*. Existe una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes (19).

No existe un consenso claro sobre los mecanismos involucrados en la desaparición de los melanocitos que llevan a la formación de las lesiones acrómicas. Se han postulado otros posibles factores etiológicos, entre los que se encuentran: deficiencias de los factores de crecimiento de los melanocitos, defectos intrínsecos en su adhesión, factores genéticos y factores virales, entre otros. Ninguna de estas hipótesis ha logrado explicar completamente la enfermedad. Al parecer, cada uno de estos factores contribuyen a la destrucción de los melanocitos, por lo que la tendencia actual apoya una etiología multifactorial, que se conoce como la “teoría de convergencia”.

La Hipótesis genética destaca componente genético que predispone a la enfermedad. Los estudios de familias han demostrado un aumento de la prevalencia en parientes cercanos de los individuos afectados. En grandes series de pacientes de la India, se ha demostrado un aumento de 4,5 veces el riesgo de presentar la enfermedad en familiares cercanos, comparado con el de la población general (8). Otro estudio llevado a cabo en 160 pacientes de Estados Unidos, mostró un riesgo relativo (RR) para adquirir vitíligo de 7 para los padres, 12 para los hermanos y 36 para los hijos (9). Estos resultados reiteran la existencia de un compromiso genético en estos pacientes; sin embargo, esta herencia no corresponde totalmente con un patrón mendeliano y es ahí donde algunos factores ambientales entrarían a jugar un papel importante (10).

Alkhateeb et al., demostraron una concordancia de vitiligo en gemelos monocigóticos sólo de 23%, lo cual indica, nuevamente, que existen componentes que no son genéticos que juegan un rol importante en la patogénesis (11). Algunos estudios han demostrado una asociación positiva con el HLA-DR4 y el HLA-DR53 y negativa con el HLA-DR3(12). Otros investigadores han identificado locus susceptibles de autoinmunidad en los cromosomas 1, 7, 8 y 17, aumento de la expresión de algunos genes, como el que codifica el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), cuya expresión está aumentada alrededor de las lesiones y disminución en la expresión del gen KIT, que interviene en la supervivencia y proliferación de los melanocitos (10-20).

La hipótesis autoinmune, surge por asociación con otras enfermedades autoinmunes, detección de anticuerpos y cambios inflamatorios en la piel (13). Diferentes mecanismos se pueden aplicar de acuerdo con los subtipos clínicos. Es así como la teoría neural se relaciona con el vitiligo segmentario, mientras que la autoinmune lo hace con el generalizado. Aunque la etiología exacta no se conoce, se cree que la autoinmunidad puede aparecer por dos mecanismos: autoinmunización primaria con anticuerpos contra antígenos del sistema melanogénico o como un fenómeno secundario seguido de la autodestrucción de los melanocitos, amplificando el daño. Varios estudios han demostrado la intervención de la inmunidad celular y la humoral, actuando conjunta o independientemente, para ocasionar la desaparición de los melanocitos (14).

Así mismo, se sabe que hasta 80% de los pacientes tienen anticuerpos contra antígenos de superficie celular de melanocitos humanos normales. Estos anticuerpos pueden correlacionarse con la actividad y la extensión de la enfermedad, de una manera directamente proporcional. Así, se presentan niveles más altos a mayor extensión y actividad de la enfermedad (15,16). Se han encontrado cinco proteínas en los melanocitos de 35, 40, 75, 90 y 150 kDa que funcionan como antígenos y que frecuentemente reaccionan con el suero de estos pacientes. La tirosinasa, una enzima melanogénica, también se reconoce como autoantígeno; sin embargo, algunos estudios no la relacionan como blanco antigénico (17-19).

En cuanto a **la inmunidad celular**, el número de linfocitos T ayudadores disminuye o aumenta, según diferentes estudios y los linfocitos asesinos naturales se encuentran en mayor cantidad. Por otra parte, las células

de Langerhans aumentan en la piel con enfermedad activa, se encuentran normales en la enfermedad estable y disminuyen en las máculas repigmentadas. Se ha demostrado infiltración de macrófagos alrededor de la lesión, con un aumento en su número, siendo posible que su papel sea ingerir melanocitos en los que se ha inducido la apoptosis por linfocitos T citotóxicos. El patrón de las citocinas también cambia comparado con los controles: se encuentra un aumento importante en la producción de interleucina 6 (IL-6) y la IL-8. La primera lleva a un aumento de ICAM-1, necesario para la adhesión del melanocito al leucocito. La IL-8 atrae polimorfonucleares, lo cual amplifica la respuesta inflamatoria. Además, se encuentra disminución del factor de crecimiento intrínseco de melanocitos (GM-CSF), que lleva a una menor proliferación de los sobrevivientes en las lesiones de vitíligo.

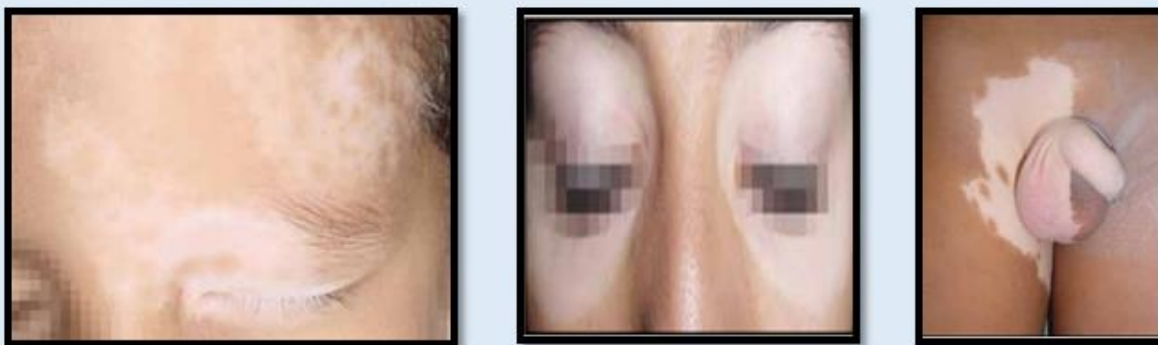
Por último, existe un aumento del FNT- α y del interferón gamma (IFN- γ), citocinas fundamentales como mediadores de la reacción inflamatoria (14,20-23). A través del tiempo, el vitíligo se ha asociado con diversas enfermedades autoinmunes, entre las cuales se encuentran: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, alopecia areata, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, miastenia gravis, anemia perniciosa y síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 y 2. De los pacientes con vitíligo, 30% desarrollan otra enfermedad autoinmune asociada y sus familiares en primer grado también tienen un mayor riesgo de presentarlas (11,14). Todos estos datos indican que los individuos pueden estar genéticamente predispuestos a desarrollar un grupo específico de enfermedades autoinmunes, que incluye el vitíligo (21).

La hipótesis autodestructiva. Esta teoría propone que los melanocitos se autodestruyen por un defecto de los mecanismos protectores, que remueven los precursores tóxicos de melanina, como los análogos de la tirosina y otros intermediarios. Le Poole fue el primero en sugerir un daño intrínseco en los melanocitos que lleva a una respuesta inmune secundaria (24). Algunos defectos bioquímicos, como la disminución en la actividad de la enzima 4-alfa-hidroxitetrahydrobiopterina-dehidratasa, con aumento de la 7-tetrahydrobiopterina competidor de la fenilalanina hidroxilasa, alterarían la transformación de fenilalanina a L-tirosina y, por lo tanto, la síntesis de melanina (25). Algunos grupos de investigadores han encontrado que los queratinocitos de pacientes con vitíligo tienen, *in vitro*, un defecto en el

transporte de calcio, en la expresión de los receptores α adrenérgicos y en la biosíntesis de las catecolaminas, con incremento en los niveles de norepinefrina, tanto en epidermis como en plasma. Además, los pacientes con vitíligo acumulan biopterinas en la dermis con incremento de peróxido de hidrógeno y de 7-tetrahidropterina, potente inhibidor de la fenilalanina hidroxilasa, en queratinocitos y melanocitos. Igualmente, en la epidermis de estos pacientes, se encuentra que los niveles de ubiquinona, vitamina E, glutatión peroxidasa y catalasa, todos antioxidantes, se encuentran extremadamente bajos y representan un estrés de oxidación anormal que lleva al daño de las células epidérmicas (26,27).

En cultivos de melanocitos y en suero de pacientes, se han detectado niveles elevados de óxido nítrico (6). Los niveles de tenascina en la membrana basal y en la dermis papilar están aumentados. El efecto anti adhesivo de esta matriz extracelular puede contribuir a la pérdida de las células pigmentadas (24). Se ha propuesto que la muerte de los melanocitos puede ser consecuencia de una aumentada susceptibilidad a químicos ambientales o autogenerados, por ejemplo, derivados de hidroquinona e intermediarios de la síntesis de melanina, particularmente indol-quinonas citotóxicas para éstos (7). Existen varios mecanismos que pueden explicar la desaparición del melanocito, una vez ha sido afectado: *Degeneración vacuolar* de los queratinocitos, que dejan de producir factores de crecimiento de melanocitos y llevan a su apoptosis. *Evento necrótico* asociado a un proceso inflamatorio. *Desprendimiento*, debido a trauma o fricción causada por alteración en la adhesión entre célula y célula o entre célula y matriz (22).

Figuras 9, 10 y 11. Vitíligo segmentario que sigue un dermatoma, vitíligo focal. Nótese las lesiones máculas acrómicas perioculares.



Fuente: Tomada de Jones N, Mochizuki M. (40).

Figuras 12, 13 y 14. Compromiso de las falanges, el dorso de las manos. Adolescente con lesiones de gran extensión en las máculas acrómicas que comprometen el labio superior y el inferior.



Fuente: Tomada de Jones N, Mochizuki M. (40).

Las manifestaciones clínicas del vitíligo se caracterizan por la aparición de máculas blanquecinas o lechosas, generalmente redondas u ovales y, a menudo, con bordes festoneados. Miden de pocos milímetros a varios centímetros y afectan la piel, las membranas mucosas o ambas. Las lesiones son asintomáticas; sin embargo, puede presentarse prurito o una sensación urente, que preceden o acompañan la aparición de las lesiones. Su curso es lento y progresivo, con remisiones y exacerbaciones que pueden correlacionarse con algunos factores desencadenantes. Ocasionalmente, las máculas pueden iniciarse alrededor de un *nevus* pigmentado y toma el nombre de *nevus* de Sutton, leucodermia centrífuga adquirida o *nevus* con halo y, luego, afectar áreas distantes. Cualquier parte de la piel o de la mucosa puede estar afectada, pero tiene predilección por áreas normalmente hiperpigmentadas, como la cara, la ingle la axila, la areola y los genitales. Además, es común en los tobillos, los codos, las rodillas y otras áreas expuestas a traumas repetidos (23). Esta enfermedad puede clasificarse según la extensión, la localización y el pronóstico.

Una de las más usadas es la clasificación topográfica, que lo divide en dos grandes grupos: segmentario y no segmentario. ***El segmentario zosteriforme.*** Se manifiesta por máculas distribuidas en el área de un dermatoma o cerca de ella, o en líneas de *Blaschko*. Se inicia tempranamente y no se asocia con enfermedades autoinmunes, por lo cual, es más común en niños. Más de la mitad de los pacientes con vitíligo segmentario tienen mechones o parches de pelo blanco, conocidos como poliosis. Es raro que se

presente con compromiso de dos o más segmentos, ya sea de distribución ipsilateral o contralateral. Generalmente es estable, aunque de inicio explosivo.

El No segmentario. Se divide en localizado, parcial o focal. (24). También se conoce como vitíligo areata. Se presenta como una o dos máculas con un área pequeña afectada (10 cm² a 15 cm²), sin un patrón de distribución claro. **Acrofacial.** Se observan máculas que afectan la cara, especialmente, a nivel periorifical, y en las falanges distales de las manos y los pies. **Vulgar, generalizado o universal.** Se manifiesta como máculas generalizadas en áreas extensas y simétricas. Generalmente, se asocia a síndromes de endocrinopatías múltiples. En este tipo de pacientes es común ver el fenómeno de *Koebner*, que se encuentra hasta en una tercera parte de los casos y corresponde a máculas de vitíligo en zonas de trauma previo. Compromete exclusivamente a las mucosas (1,5,6). *Behl* clasifica la enfermedad según el pronóstico en progresiva o estable. En la primera, aparecen nuevas lesiones con bordes mal definidos y con aumento de tamaño de las antiguas. La enfermedad estable, se caracteriza por la ausencia de lesiones nuevas, estabilidad de las antiguas y disminución o desaparición de lesiones (24).

El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de *Wood*, especialmente, en personas blancas o en lesiones ubicadas en áreas cubiertas, pues intensifica el color blanco de la lesión. A los pacientes con diagnóstico de vitíligo se les deberá realizar valoración de T4, TSH, glucemia basal y hemoleucograma completo. De acuerdo con otros hallazgos en la historia clínica y el examen físico, se debe solicitar cortisol, anticuerpos antitiroideos y niveles de vitamina B12 (1). Histopatológicamente, en el 41% de los pacientes se evidencia un infiltrado inflamatorio en la dermis superficial, perivascular y perifolicular, principalmente de linfocitos, más común en las lesiones de reciente inicio. Este infiltrado puede ser no significativo al compararlo con la piel normal. Cuando disminuyen los melanocitos, son remplazados por células de Langerhans, que normalmente se encuentran en la zona media espinosa, lo cual, se aprecia claramente con microscopía electrónica y sirve para hacer el diagnóstico diferencial con otras leucodermias.

Los residuos de melanina pueden evaluarse con la coloración de *Fontana-Masson*, la cual muestra los remanentes de pigmento hasta en 16% y

los de melanocitos en 12%, sin una relación clara entre su número, la cantidad de pigmento y la duración de la enfermedad. Mediante estudios de inmunohistoquímica, se encuentra pérdida de melanocitos positivos para DOPA. Por lo tanto, la presencia de melanina en una biopsia no excluye el diagnóstico de vitíligo y el diagnóstico diferencial de vitíligo con otras hipomelanosis puede ser difícil. Con microscopía electrónica se han encontrado anomalías en los melanocitos y queratinocitos: • Melanocitos redondos con estructuras internas granulares finas. • Melanocitos menos dendríticos. • Melanocitos necróticos con filamentos intracitoplásmicos anormales, también mitocondrias y membrana celular anormales. • Retículo endoplásmico dilatado. • Células de Langerhans aumentadas en número en la capa basal y disminuidas en la suprabasal.

El Tratamiento propuesto disponible en nuestro medio viene con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes (40). Puede ser de dos tipos: médico o quirúrgico. (1). **Médico:** incluye esteroides tópicos y sistémicos, fototerapia, inhibidores de la calcineurina y otros. (2). **Quirúrgico:** consiste en injertos de piel o de melanocitos, tatuajes, actualmente el más accesible es valerato de betametasona al 0,1% y el propionato de clobetasol al 0,05%, una vez al día por varios meses (en la cara y las axilas, esteroides de baja potencia). Aproximadamente, 50% de los pacientes nota repigmentación del área tratada. (25).

Vasculitis. El término vasculitis define el daño e inflamación de las paredes vasculares, con independencia del calibre del vaso afectado. Clasificar las vasculitis con afectación cutánea constituye un reto aún no superado, como consecuencia, probablemente, de la falta de conocimiento sobre su etiopatogenia. En la microscopía deben encontrarse datos de afectación de la pared vascular, diferenciándose unos cuadros de otros por el calibre del vaso afectado, el tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio o la presencia de hallazgos característicos, como los granulomas extravasculares. En la clínica existe una correlación entre los hallazgos cutáneos (máculas, pápulas, nódulos, *livedo reticular*...) y el calibre del vaso afectado. El pronóstico de las vasculitis con afectación cutánea viene determinado por la presencia o no de compromiso extracutáneo, de forma que las vasculitis sistémicas muestran especial predilección por órganos como el riñón o el

pulmón. No obstante, tras la introducción de los fármacos inmunosupresores la supervivencia de estos pacientes ha experimentado un cambio ostensible. En este artículo se revisan de forma práctica los aspectos relacionados con la fisiopatología, histopatología, tratamiento y diagnóstico diferencial de los principales cuadros vasculíticos con afectación cutánea (26).

Existen numerosos factores relacionados con el desarrollo de los distintos tipos de vasculitis. Uno de ellos es el depósito de inmunocomplejos circulantes en las paredes vasculares, mecanismo implicado en las vasculitis por hipersensibilidad. Fármacos, sustancias químicas o agentes infecciosos como virus o bacterias actuarían como potenciales antígenos. Al interactuar con el sistema del complemento, el depósito de inmunocomplejos estimularía la producción de factores quimiotácticos, aminas vasoactivas (histamina) y citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α), que inducirían la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1, P- y E-Selectina). Este fenómeno reclutaría neutrófilos, que posteriormente degranularían su contenido a través de su unión con la fracción Fc de los anticuerpos depositados, liberando especies reactivas de oxígeno, colagenasa y elastasa, que desencadenarían la necrosis fibrinoide de las paredes vasculares (27).

Otros factores relacionados con el desarrollo de las vasculitis son los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). Se trata de anticuerpos dirigidos fundamentalmente contra dos antígenos proteicos citoplasmáticos, la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO), que mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) adoptan un patrón de fluorescencia perinuclear (p-ANCA), citoplasmático (c-ANCA) o atípico, que incluye características pertenecientes a los anteriores (X-ANCA o a-ANCA). Aunque la mayor parte de los c-ANCA reconocen a la PR3 y los p-ANCA a la MPO, existe un porcentaje de p-ANCA dirigido contra otros componentes de los gránulos citoplasmáticos primarios, como la elastasa o la catepsina, o de los gránulos secundarios, como la lactoferrina. Estos anticuerpos activan y estimulan la degranulación de los polimorfonucleares, promoviendo la generación de especies reactivas de oxígeno y su adhesión a las células endoteliales. Su positividad debe interpretarse con cautela, dado que los ANCA pueden asociarse a enfermedades infecciosas (malaria, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), gastrointestinales (enfermedad

inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria), conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) y, ocasionalmente encontrarse en individuos sanos (28).

Las manifestaciones cutáneas de los distintos tipos de vasculitis comprenden diferentes lesiones elementales, cuya morfología dependerá del calibre del vaso afectado, de la localización anatómica y del estadio evolutivo de las mismas. Las lesiones elementales más frecuentes son las máculas o pápulas purpúricas («púrpura palpable»), secundarias a la afectación de vasos dérmicos de pequeño calibre. Además, pueden existir ampollas de contenido hemorrágico, pústulas, placas de aspecto urticarial o anular o nódulos de profundidad variable que pueden llegar a ulcerarse. Estos nódulos pueden asociarse a *livedo reticular*, y traducen un daño en los vasos de la dermis profunda e hipodermis. Todas estas manifestaciones son más frecuentes en los miembros inferiores, debido probablemente a causas hemodinámicas. La presencia de lesiones en forma de nódulos, *livedo reticular*, úlceras o la localización por encima de la raíz de los miembros inferiores, debe hacernos sospechar que se trata de una vasculitis con afectación sistémica. Independientemente del proceso subyacente o desencadenante, cualquier cuadro de vasculitis con afectación cutánea puede acompañarse de fiebre, astenia y/o artromialgias (28).

Figuras 15, 16 y 17. Vasculitis cutánea generalizada. Forma vesiculoampollosa de vasculitis leucocitoclástica cutánea de pequeño vaso, vasculitis crioglobulinémica.



Fuente: Tomada de Jones N, Mochizuki M. (40).

Púrpura de Schönlein-Henoch. También denominada púrpura anafilactoide o reumática, constituye el subtipo de vasculitis más frecuente en la infancia, con un pico de máxima incidencia a los 7 años. Afecta por igual a ambos sexos, pero en los adultos existe un ligero predominio masculino. Aunque en una proporción variable de los casos se produce tras una infección estreptocócica de las vías respiratorias superiores, en su etiopatogenia también se ha implicado a otras bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*), virus (virus de la hepatitis A, B, adenovirus, virus coxsackie, parvovirus B19), parásitos (*Toxocara canis*), fármacos, vacunas o, incluso, picaduras de insectos. La IgA parece desempeñar un papel fundamental en la patogenia de esta entidad, tal y como demuestra la presencia de inmunocomplejos formados por esta inmunoglobulina en las paredes de los vasos dérmicos y en el mesangio glomerular. En concreto, parece que existe una alteración en la glucosilación de la IgA1 que determinaría su afinidad para formar inmunocomplejos y depositarse en estas áreas (28).

En la clínica se caracteriza por la presencia de manifestaciones cutáneas, gastrointestinales, articulares y renales. Al inicio, las lesiones cutáneas aparecen como máculas o pápulas de aspecto urticarial, que en su evolución se transforman en pápulas inflamatorias y purpúricas. Otras presentaciones cutáneas menos frecuentes incluyen en su espectro vesículas, ampollas y áreas de necrosis focal. Suelen distribuirse de forma simétrica en ambos miembros inferiores, incluyendo los glúteos, aunque pueden extenderse más allá del tronco alcanzado los miembros superiores. Hasta en el 75% de los pacientes existe compromiso gastrointestinal o músculoesquelético, que se manifiesta en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal o artritis de grandes articulaciones como los tobillos y las rodillas.

No es infrecuente encontrar edema de los miembros inferiores. La afectación renal se presenta hasta en el 50% de los casos, la cual se expresa como hematuria, macro o microscópica, proteinuria, síndrome nefrótico o nefrítico. El 1-3% de los pacientes evoluciona hasta la insuficiencia renal terminal. Adicionalmente, algunos pacientes pueden asociar orquitis, intususcepción, pancreatitis, uveítis, alteraciones neurológicas o hemorragia pulmonar. Los hallazgos histopatológicos con tinciones convencionales

demuestran la existencia de una vasculitis leucocitoclástica de los vasos de pequeño calibre de la dermis. Si la biopsia cutánea es reciente (menos de 48 horas), pueden apreciarse depósitos de IgA, fundamentalmente del subtipo IgA1, en las paredes vasculares. Desde el punto de vista analítico no existen datos característicos o patognomónicos de la enfermedad, encontrándose habitualmente elevados los reactantes de fase aguda. De forma variable, en el 25-50% los casos existen un aumento policlonal de la IgA circulante. El diagnóstico se basa en la correlación de los hallazgos clínicos e histopatológicos, mereciendo especial consideración los datos aportados por el estudio de inmunofluorescencia directa. No obstante, debe tenerse siempre en cuenta que el diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch no es sinónimo de vasculitis IgA mediada (29).

Eritema elevatum diutinum. Incluido en el grupo de las dermatosis neutrofílicas, se caracteriza por la presencia de lesiones simétricas en el dorso de las manos o en las superficies extensoras de los miembros. El depósito de inmunocomplejos circulantes actuaría como uno de los principales factores patogénicos implicados en su génesis. Se han descrito casos en relación con infecciones (estreptococo beta-hemolítico del grupo A, VIH, VHB), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, policondritis recidivante), hemopatías (síndrome mielodisplásico, síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, tricoleucemia) y algunas neoplasias sólidas. En la clínica puede manifestarse como pápulas, placas o nódulos de coloración violácea, eritematosa o amarillenta.

La afectación extracutánea resulta excepcional, aunque algunos pacientes refieren artralgiyas en las articulaciones subyacentes a las lesiones cutáneas. Los hallazgos histopatológicos variarán en función del momento en que se realice la biopsia. En las lesiones recientes existirá una vasculitis leucocitoclástica de los vasos dérmicos de pequeño calibre, acompañada de un número variable de neutrófilos con disposición perivascular. A medida que estas lesiones evolucionan, los neutrófilos ocuparán de forma difusa todo el espesor de la dermis, junto a los que podrán identificarse linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Al igual que el granuloma facial, se considera una forma de vasculitis leucocitoclástica fibrosante crónica, por lo que en lesiones antiguas será posible encontrar un grado variable de fibrosis perivascular y dérmica

(30). La llamada colessterolosis extracelular, término anteriormente utilizado para designar al depósito de colesterol en los espacios extracelulares y en los histiocitos de las lesiones muy evolucionadas, raramente se ve en la actualidad, como consecuencia de la introducción de la dapsona en el tratamiento de este cuadro.

Edema agudo hemorrágico del lactante. Sinónimo de enfermedad de Finkelstein o síndrome de *Seidlmayer*, representa una entidad de curso benigno restringida a la edad pediátrica. Habitualmente se desarrolla en el transcurso o tras la resolución de una infección respiratoria o urinaria, tras administrar ciertas vacunas o en el contexto del tratamiento con algunos fármacos. Al igual que en otras vasculitis inmunomediadas, es probable que se formen inmunocomplejos en respuesta a un estímulo antigénico infeccioso o farmacológico. El cuadro se caracteriza por la aparición abrupta de placas numulares o en escarapela de tonalidad eritematopurpúrica, de aspecto contusiforme, localizadas en la región facial o en áreas distales de los miembros.

Las lesiones pueden transformarse en áreas vesiculoampollosa o necróticas. Casi nunca existe afectación extracutáneo. Es infrecuente encontrarlo en edades superiores a los 2 años. En el estudio histopatológico se observa una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, asociada a edema en la dermis. Hasta en un tercio de los casos puede objetivarse el depósito de IgA en las paredes vasculares, motivo por el que algunos autores consideran que podría tratarse de un subtipo de púrpura de Schönlein-Henoch. Se trata de una entidad benigna que habitualmente no requiere tratamiento, aunque en su abordaje inicial resulta fundamental descartar procesos como el eritema exudativo multiforme, la enfermedad de Kawasaki, la meningococemia, el síndrome de Sweet o, incluso, el maltrato infantil (30).

Vasculitis crioglobulinémica. Se denomina así a la vasculitis de pequeño y mediano vaso causada por el depósito en las paredes vasculares de inmunocomplejos circulantes, formados por crioglobulinas. Estas son inmunoglobulinas que precipitan a temperatura menor de 37°C y solubilizan de nuevo al recuperar una temperatura superior a esta. En función de la composición inmunoquímica de las crioglobulinas se distinguen dos tipos de crioglobulinemias: la forma monoclonal y la forma mixta. La primera se

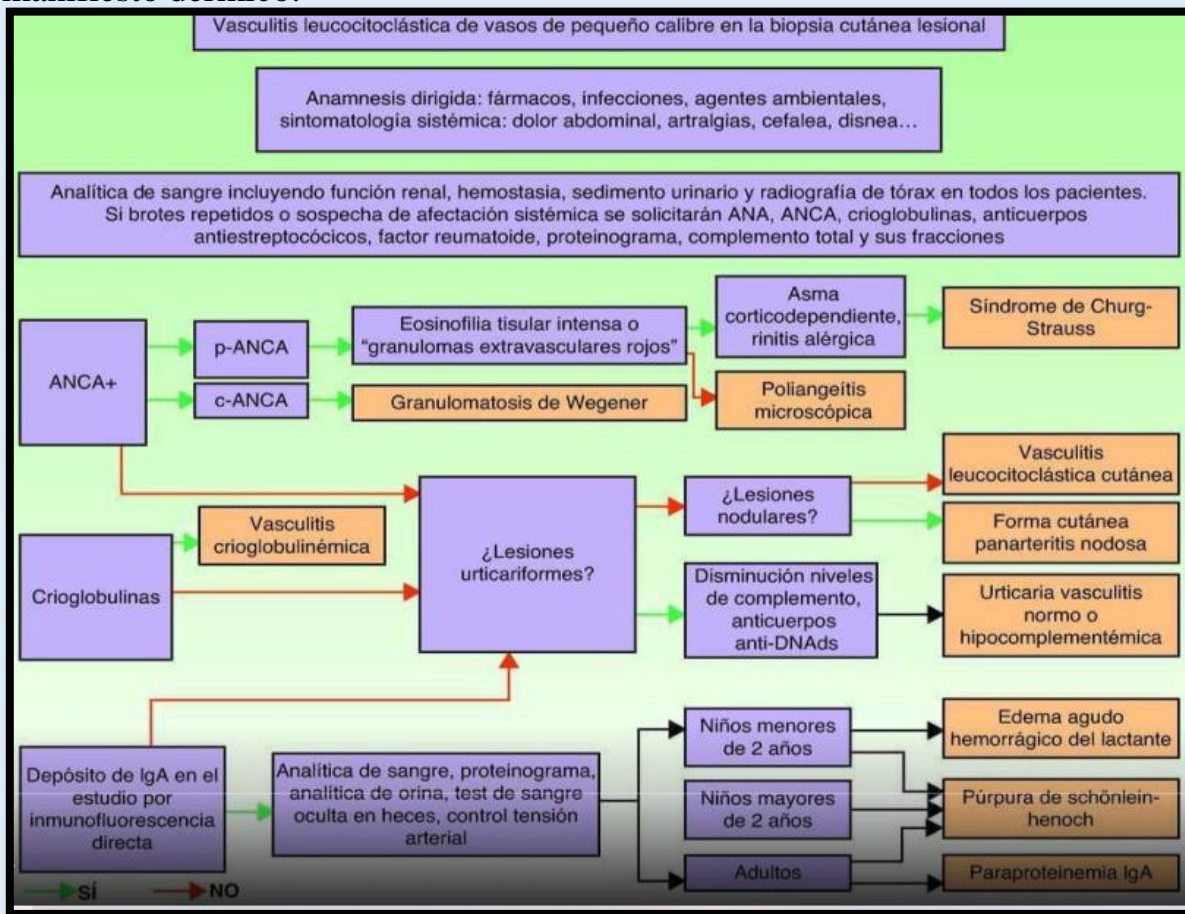
asocia a la presencia de un componente monoclonal IgG o IgM sin actividad factor reumatoide, conocidas como crioglobulinas tipo I (30).

En la mayor parte de los pacientes existe un trastorno hematológico subyacente (mieloma múltiple, macroglobulinemia de *Waldenström* o leucemia linfática crónica), manifestándose en la piel como lesiones purpúricas, cianosis acral, úlceras o livedo reticular. En la microscopía se identifican trombos eosinofílicos, compuestos por un material PAS positivo, que puede o no acompañarse de un infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular. En la variante mixta pueden encontrarse crioglobulinas formadas por un componente IgG policlonal y otro monoclonal IgM con actividad factor reumatoide (crioglobulinas tipo II) o varios constituyentes policlonales, IgG policlonal e IgM policlonal con actividad factor reumatoide (crioglobulinas tipo III).

Las formas mixtas se asocian con gran frecuencia a la infección por el virus de la hepatitis C, enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, o procesos linfoproliferativos. Sin embargo, en un porcentaje de pacientes no despreciable no es posible identificar un agente causal, denominándose entonces «crioglobulinemia mixta esencial». El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de lesiones purpúricas de predominio acral, que pueden asociarse a úlceras o áreas necróticas. La mayor parte de los pacientes refiere empeoramiento clínico con la exposición al frío.

En el examen anatomopatológico se observa la existencia de una vasculitis leucocito clástica de los vasos dérmicos e hipodérmicos de pequeño y mediano calibre. La presencia de trombos hialinos intravasculares representa un hallazgo infrecuente, que suele objetivarse junto a las áreas ulceradas. El estudio por inmunofluorescencia directa pone de manifiesto la existencia de depósitos de inmunoglobulinas y C3 en las paredes vasculares. Otros órganos y tejidos frecuentemente afectados son el riñón (glomerulonefritis membranoproliferativa), el sistema nervioso periférico, las articulaciones y, en menor medida, el pulmón (30). A continuación, el algoritmo para identificar patologías inmunes con manifiesto dérmico.

Figura 18. Algoritmo de identificación de las patologías autoinmunes con manifiesto dérmico.



Fuente: Tomada de Jones N, Mochizuki M. (40).

Las aftosas / Enfermedad de Behçet. Las aftas son ulceraciones mucosas, dolorosas, que suelen observarse en la boca y, en menos ocasiones, en la región genital. Aparecen de forma aislada y puntual, o pueden ser múltiples y recidivantes. En este caso, constituyen la aftosis, de la que se han descrito tres tipos: menor, miliar y mayor. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración física, que, si es preciso, se completa con la exclusión de los diagnósticos diferenciales. Éstos son numerosos y engloban las afecciones (infecciosas, farmacológicas, neoplásicas, autoinmunitarias, traumáticas, etc.) que se manifiestan por ampollas (o vesículas) o por una ulceración (o erosiones) (31). Las aftas muestran una predisposición genética. Existen varios factores (ambientales, infecciosos, farmacológicos, etc.) que pueden desencadenar individualmente los episodios agudos. La aftosis se asocia a afecciones gastrointestinales (enfermedad celíaca, rectocolitis

ulcerohemorrágica y enfermedad de Crohn), deficiencias nutricionales (hierro, folatos, vitaminas, zinc, etc.), trastornos inmunitarios (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, neutropenias) y síndromes raros.

El tratamiento de las aftosis es sintomático. Los tratamientos tópicos (anestésicos, corticoides tópicos y sucralfato) se utilizan como primera elección. En la aftosis, los tratamientos tópicos se complementan con un tratamiento sistémico (colchicina). La talidomida es muy eficaz, pero se reserva para la aftosis grave, debido a sus efectos secundarios. La enfermedad de *Behçet* es una vasculitis inflamatoria, crónica y recidivante, de origen aún desconocido, cuya expresión principal es una aftosis bipolar recidivante. Su distribución geográfica (prevalencia elevada en la cuenca del Mediterráneo y en Extremo y Medio Oriente) sugiere la presencia de factores genéticos. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos definidos internacionalmente por consensos. Su pronóstico depende de los órganos afectados. La enfermedad de *Behçet* no tiene tratamiento curativo ni de fondo, sino sólo sintomático. La gravedad de algunas afectaciones justifica el uso de la corticoterapia en la fase aguda y un tratamiento preventivo de los episodios agudos con inmunosupresores (31).

Figuras 19, 20 y 21. Aftas orales, bucales y genitales.



Fuente: Tomada del Volumen 4 de la Asociación Colombiana de dermatología-ACD /2020.

Manifestaciones cutáneas. Cabe destacar el eritema nodoso, que es más frecuente en las mujeres y se localiza en la cara anterior de las piernas. Las lesiones son dolorosas y se resuelven de forma espontánea dejando un área pigmentada; ocasionalmente pueden ser ulcerativas. La pseudofoliculitis y los nódulos acneiformes son frecuentes en varones y se distribuyen en la espalda, cara, cuello y especialmente a lo largo de la línea media. La presencia

de nódulos acneiformes en adolescentes o en enfermos que se encuentran tomando corticoides, no suponen criterios válidos para el diagnóstico. Los cuadros de tromboflebitis migratoria superficial de los brazos y piernas son más frecuentes en el varón.

Debido a la irritabilidad de la piel, las punciones intravenosas pueden ocasionar episodios de tromboflebitis o el afeitado provocar pseudofoliculitis. La vasculitis leucocitoclástica, las lesiones bullosas, las vasculitis digitales y las úlceras cutáneas son manifestaciones más raras. **Fenómeno de patergia.** Es una prueba de irritabilidad cutánea. Es necesaria la aparición de induración y pústula para considerarlo positivo. Muestra una hiperreactividad mucocutánea inducida por un microtraumatismo. Se utiliza una aguja estéril y se pincha la cara anterior del antebrazo hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta tres veces y se lee a las 24- 48 horas (32,33).

Tabla 2. Comparación de diferentes síntomas en pacientes con enfermedad de *Behçet* en diferentes países.

Síntomas	Japón 1972 (n=2031)	Japón 1991 (n=3316)	Alemania 1996 (n=130)	Turquía 1993 (n=496)	Grecia 1997 (n=64)	Valencia 2003 (n=27)
Diagnóstico						
Úlceras orales	96	98	98	100	100	100
Úlceras genitales	72	73	79	77	78	88
Lesiones oculares	67	69	48	47	75	52
Lesiones cutáneas	83*	87*	73	78	94	66*
Patergia positivo	75	44	53	Nd	30	Nd
Otros						
Artritis	54	57	59	47	48	52**
Epididimitis	6	6	32	Nd	17	18
Lesiones gastrointestinales	25	16	Nd	5	3	15***
Síntomas SNC	13	11	Nd	8	20	11

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Se considera positiva cuando sobre la lesión aparece induración y pústulas asépticas (la aparición de eritema no es suficiente como prueba diagnóstica). Para aumentar el rendimiento de la prueba se han utilizado numerosas sustancias como suero salino o agua destilada. No es exclusivo de la enfermedad de Behçet, pudiendo aparecer también en otras entidades como el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso. Es una prueba con alta sensibilidad en el área mediterránea, sobre todo en Oriente Medio, a diferencia

de lo que ocurre en otros países de Europa y América. La baja frecuencia del fenómeno de patergia en nuestro medio (un 5% de pacientes caucásicos), induce a sustituirlo como criterio diagnóstico por otras manifestaciones más frecuentes, como son las vasculares. Esta prueba es variable en intensidad, incluso en un mismo individuo; en general es más frecuente y con mayor intensidad en los varones.

Para el tratamiento de las aftas, suele ser difícil encontrar un método realmente eficaz y que al mismo tiempo sea totalmente seguro. **Corticoides tópicos.** Se han utilizado corticoides tópicos para las úlceras orales y genitales, aunque el resultado suele ser decepcionante. Se puede emplear una pasta de acetónido de triamcinolona al 0,1 % (Kenalog Orabase pasta 0,1% tubo de 5g y de 10 g - Squibb- o en fórmula magistral) aplicado de una a cuatro veces al día, en las aftas de reciente aparición. Siempre se empleará tras higiene bucal y no se comerá ni beberá en los siguientes 45 minutos. También en fórmula magistral se puede prescribir pasta de triamcinolona 0,2%, lidocaína 2% y Orabase, csp. 25 gr. Del mismo modo puede emplearse hidrocortisona en forma tópica bucal (Afta Juventus, Aftasone infantil tabletas 1,5 mg, Oralsone Adultos comprimidos 2,5 mg o en fórmula magistral como Pasta de hidrocortisona 1% en Orabase, bote de 25 g) (33-34)

Sarcoidosis cutánea. Es un desorden multisistémico de origen desconocido caracterizado por la formación de granulomas no caseificantes. Además de la piel puede afectar cualquier otro órgano y es capaz de imitar una gran variedad de enfermedades, por eso en dermatología es conocida como la “gran simuladora” (1,2). Afecta personas de todas las razas y ocurre en todas las edades; sin embargo, usualmente se desarrolla antes de los 50 años con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década. Es más frecuente en el sexo femenino con una relación mujer/hombre de 1,2:1 en caucásicos, y 1,3:1 en afroamericanos (1,4). En Colombia, no hay datos de prevalencia o incidencia de sarcoidosis y hay pocos reportes de caso de esta enfermedad en el país. La revisión clínica más completa de casos de sarcoidosis en Colombia fue realizada en 1976 en el Hospital Santa Clara de Bogotá, en donde se reunieron 51 casos de dicha enfermedad. En los resultados analizados en este artículo se encontró que el compromiso en piel era el más frecuente (25 % de los pacientes) luego de la sarcoidosis pulmonar; datos muy similares a los reportados en la literatura mundial (10).

El paso inicial en la formación del granuloma sarcoidal es el reconocimiento y fagocitosis de un antígeno por una célula presentadora de antígenos (CPA). Posteriormente, esta célula le presenta las partículas inmunogénicas no degradables a los linfocitos T CD4, desencadenando una respuesta inmune celular, con secreción de citoquinas (factor de necrosis tumoral -FNT-, interleuquina -IL- 12, IL-15, IL-18, proteína inflamatoria de macrófago tipo 1, proteína monocítica quimiotáctica tipo 1 y factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos -GM-CSF-) que generan a su vez inflamación granulomatosa en los órganos blanco (28,29). Los granulomas constituyen la principal característica de la sarcoidosis. Son colecciones de macrófagos y células epitelioides rodeadas de linfocitos. En granulomas más maduros, los fibroblastos y el colágeno lo encapsulan y en algunos casos se produce esclerosis que altera la función y arquitectura orgánicas (26).

Lesiones cutáneas. Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis se presentan en 20-35 % de los pacientes y usualmente se despliegan al inicio de la enfermedad (11,30). Cerca de 30 % de los pacientes con lesiones cutáneas aisladas desarrollará una sarcoidosis sistémica luego de un período de tiempo que varía entre un mes y un año (31). Estas manifestaciones son clasificadas como específicas (granulomas no caseificantes presentes en la biopsia) o inespecíficas (lesiones reactivas sin formación de granulomas) (cuadro 1) (32).

Lesiones cutáneas inespecíficas. El eritema nodoso es la manifestación inespecífica más común se presenta en 25 % de los casos de sarcoidosis. Clínicamente se observa como nódulos eritematosos subcutáneos de 0,8 a 4 cm sobre la cara anterior de las piernas, que sanan entre tres y ocho semanas sin dejar cicatriz; representa una reacción de hipersensibilidad a un sinnúmero de estímulos, incluyendo medicamentos infecciones y enfermedades inflamatorias (33,34). En la histología se aprecia una paniculitis septal sin formación de granulomas (35). El eritema nodoso, usualmente se presenta en el contexto de una sarcoidosis transitoria que no requiere tratamiento. La triada de eritema nodoso, poliartritis aguda (a menudo con inflamación periarticular de tobillos) y linfadenopatía hiliar bilateral es conocida como el síndrome de Löfgren, una forma aguda y auto limitada de sarcoidosis que generalmente se resuelve en menos de dos años (32). Otras manifestaciones cutáneas inespecíficas como calcificaciones, eritema multiforme, prurito,

acropaquia, edema en miembros inferiores, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet son poco comunes (34,35).

Lesiones cutáneas específicas. Se manifiestan en 9-15 % de todos los pacientes con sarcoidosis. La piel comprometida puede ser hiperpigmentada, hipopigmentada o violácea y puede haber cambios epidérmicos como atrofia, descamación telangiectasias o ulceración (35). Pápulas y placas Las pápulas son las lesiones cutáneas más específicas de la sarcoidosis. Consisten en lesiones elevadas de menos de 5 mm. Generalmente se localizan en la cara, especialmente a nivel peripalpebral y en pliegues nasogenianos.

Tienen buen pronóstico y sanan sin dejar cicatriz. Cuando se les aplica presión con un vidrio o con el dermatoscopio (diascopia), el color eritemato-violáceo se atenúa y aparece un color amarillo-café (descrito como jalea de manzana). Las placas pueden aparecer de novo o provenir de la confluencia de pápulas. Son lesiones de más de 5 mm que ocupan una extensión relativamente grande en comparación a su altura. Generalmente se localizan en la espalda, glúteos, cara y superficie extensora de las extremidades. Sanan dejando cicatrices y se encuentran asociadas a un curso crónico (9, 32,35). La sarcoidosis fotodistribuida es una rara forma de sarcoidosis papular inducida por el sol con prueba negativa de fotoprovocación y que debe ser diferenciada de la erupción solar polimorfa y del lupus cutáneo (32).

Lupus pernio. Clínicamente se presenta como placas violáceas infiltradas localizadas en la nariz, mejillas, labios, orejas, y dedos de manos y pies. Puede ser desfigurante infiltrando incluso el cartílago y el hueso. Suele ser más común en mujeres que en hombres, tiene un curso crónico y se encuentra asociada a formas de sarcoidosis fibrosante crónica, incluyendo el compromiso del tracto respiratorio superior (SURT, por sus siglas en inglés) y la presencia de quistes óseos. Usualmente, es refractaria al tratamiento con esteroides sistémicos y otros inmunosupresores. Las lesiones angiolutoides pueden ser una variante del lupus pernio diferenciadas por la presencia de telangiectasias prominentes (35,36).

Sarcoidosis en cicatrices. La sarcoidosis cutánea puede ocurrir en cicatrices, tatuajes, alrededor de cuerpos extraños, e incluso, en lesiones de herpes zoster. Se presenta como pápulas o placas induradas, pruriginosas o dolorosas. Tanto cicatrices como tatuajes previos, deben ser examinados cuidadosamente cuando se tenga la sospecha de sarcoidosis, puesto que

pueden facilitar el diagnóstico de la misma, brindando un sitio accesible para su estudio histológico. Para realizar el diagnóstico no basta con ver los granulomas no caseificantes en la biopsia (puesto que estos pueden verse en relación con un cuerpo extraño), debe hacerse una correlación clínica y excluirse otras enfermedades granulomatosas como infecciones (37,38).

Figuras 22 y 23. Presentación popular de sarcoidosis.



Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Nódulos subcutáneos. La sarcoidosis subcutánea o sarcoide de Darier Roussy es considerada como un desorden inflamatorio que compromete exclusivamente la grasa subcutánea. Se caracteriza por múltiples nódulos de 0,5 a 2 cm, localizados con mayor frecuencia en las extremidades superiores, de forma bilateral y asimétrica. A diferencia del eritema nodoso no es doloroso y no presenta eritema. Ocurre principalmente en mujeres entre la quinta y sexta década y en la mayoría de los casos se asocia a sarcoidosis sistémica, reportándose esta última hasta en el 80 % de los casos (39,40). La sarcoidosis tumoral es rara, pero se han reportado tumores de hasta 10-30 cm en la región lumbosacra (32).

Sarcoidosis macular o hipopigmentada. Es más frecuente en pacientes de raza negra. Se presenta como áreas maculares hipopigmentadas. Las biopsias de estas lesiones usualmente fallan en demostrar la presencia de granulomas. Las áreas induradas dentro de las máculas deben ser biopsiadas para aumentar la posibilidad de encontrar granulomas (9,35).

Sarcoidosis ulcerativa. Son lesiones ulceradas que pueden desarrollarse de novo o en lesiones preexistentes atróficas y a menudo son

secundarias a trauma. Ocurren más frecuentemente en mujeres y en pacientes de raza negra. Clínicamente se presentan como úlceras necróticas con bordes violáceos enrollados y una base atrófica, rodeadas de placas amarillentas hiperpigmentadas con telangiectasias. Generalmente, se producen en miembros inferiores (área pretibial) y aunque pueden simular muchas enfermedades ulcerativas, el hallazgo de granulomas no caseificantes ayuda a guiar el diagnóstico (9,34,35).

Sarcoidosis verrugosa. La sarcoidosis verrugosa consiste en placas nodulares, hiperqueratósicas, sobreelevadas y bien delimitadas. Generalmente, se localiza en los miembros inferiores y los pacientes suelen tener afectación sistémica, sobre todo pulmonar (35).

Sarcoidosis eritrodérmica. La eritrodermia se define como un eritema con o sin descamación que cubre más de 90 % de la superficie corporal. En la sarcoidosis no se ha reportado un compromiso tan extenso y el término sarcoidosis eritrodérmica se emplea para pacientes que presentan áreas extensas de piel con eritema, induración y descamación. La biopsia de estas áreas evidencia infiltración difusa de granulomas en la dermis (9,35).

Sarcoidosis ictiosiforme. Es una presentación poco frecuente de la sarcoidosis, sólo uno de los casos previamente publicados no se ha asociado a sarcoidosis multisistémica. Las lesiones se presentan como escamas grandes adheridas en el centro, que simulan las escamas de un pez. Se presenta principalmente en los miembros inferiores, sobre todo en el área pretibial. En la histología se observan características combinadas de ictiosis y sarcoidosis (41).

Sarcoidosis psoriasiforme. Constituye una forma infrecuente de sarcoidosis, representa el 0,9 % de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad. Algunos casos ocurren en lesiones preexistentes de psoriasis. Clínicamente es difícil diferenciar ambas condiciones. Sin embargo, las lesiones de psoriasis suelen ser más eritematosas e hiperqueratósicas y sanan sin dejar cicatriz (35,42).

Sarcoidosis en mucosas. La sarcoidosis afecta las mucosas en raras ocasiones. Puede haber compromiso de la región oral, nasal y anogenital. Los caucásicos presentan mayor compromiso de la cavidad oral y las lesiones más frecuentes en este sitio son nódulos o edema localizado; también, se presentan úlceras, gingivitis e hiperplasia gingival. Los labios suelen ser los más

comprometidos seguidos del paladar duro y blando, las encías la lengua y las amígdalas (30,43). En la región genital la sarcoidosis se presenta como lesiones ulceradas, placas violáceas e hipopigmentadas, a nivel vulvar, perianal o escrotal asociado o no a linfadenopatías inguinales (30).

Cambios en cuero cabelludo y uñas. Las lesiones en cuero cabelludo se presentan más en pacientes de raza negra, pueden ocasionar alopecia cicatricial o no cicatricial en un patrón localizado o difuso. Se han reportado múltiples morfologías desde lesiones que asemejan una alopecia areata, hasta placas y nódulos infiltrativos. Generalmente, se asocian a otras manifestaciones en piel y a compromiso pulmonar (9,44).

Tabla 3. Manifestaciones cutáneas de asociación patológica y sarcoidosis.

	Manifestaciones cutáneas	Características relevantes
Inespecíficas	Eritema nodoso	Manifestación inespecífica más común, (25 % de los casos de sarcoidosis). Se asocia a una enfermedad transitoria que no requiere tratamiento.
	Síndrome de Löfgren	La triada de eritema nodoso, poliartritis aguda y linfadenopatía hilar bilateral
	Otras (poco frecuentes)	Calcificaciones, eritema multiforme, prurito, acropaquia, edema en miembros inferiores, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet
Específicas	Pápulas y placas	Las pápulas son las lesiones cutáneas más específicas de la sarcoidosis, generalmente se localizan en la cara tienen buen pronóstico y sanan sin dejar cicatriz. Al realizar la discopia se puede observar un color similar a la jalea de manzana.
	Lupus pernio	Las placas se localizan en espalda, glúteos, cara y superficie extensora de las extremidades, sanan dejando cicatriz y se encuentran asociadas a un curso crónico. Localizado en nariz, mejillas, labios, orejas, y dedos de manos y pies; puede ser desfigurante. Tiene un curso crónico y se encuentra asociada a formas de sarcoidosis fibrosante crónica, incluyendo compromiso del tracto respiratorio superior (SURT, por sus siglas en inglés) y la presencia de quistes óseos.
	Lesiones angiolutoides	Variante del lupus pernio diferenciada por la presencia de telangiectasias prominentes

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Tabla 3A. Manifestaciones cutáneas de asociación patológica y sarcoidosis.

	Manifestaciones cutáneas	Características relevantes
Específicas	Sarcoidosis en cicatrices	En cicatrices, tatuajes, alrededor de cuerpos extraños e incluso en lesiones de herpes zoster. Debe descartarse una reacción a cuerpo extraño
	Nódulos subcutáneos (Sarcoide de Darier Roussy)	En extremidades superiores de forma bilateral y asimétrica, no es doloroso y no presenta eritema, se asocia a sarcoidosis sistémica
	Sarcoidosis macular	Más frecuente en pacientes de raza negra
	Sarcoidosis ulcerativa	Generalmente se producen en miembros inferiores (área pretibial) y aunque pueden simular muchas enfermedades ulcerativas, el hallazgo de granulomas no caseificantes ayuda a guiar el diagnóstico
	Sarcoidosis eritrodérmica	Término empleado para pacientes que presentan áreas extensas de piel con eritema, induración y descamación
	Ictiosiforme	Asociado a sarcoidosis multisistémica, localizada en miembros inferiores, sobre todo en el área pretibial.
	Psoriasisiforme	Se debe diferenciar de la psoriasis en la cual las lesiones son más eritematosas e hiperqueratósicas y sanan sin dejar cicatriz
	Sarcoidosis en mucosas verrugosa	La sarcoidosis afecta las mucosas en raras ocasiones; puede haber compromiso de la región oral, nasal y anogenital. Placas hiperqueratósicas en miembros inferiores, con frecuente compromiso sistémico (pulmonar).
	Sarcoidosis en cuero cabelludo y uñas	Múltiples presentaciones, asociadas a compromiso crónico y multisistémico.
	Otras formas	Morfea, lupus discoide, liquen nítido, pústulas foliculares, eritema palmar, verruga vulgar entre otras.

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

El diagnóstico de la sarcoidosis es un proceso secuencial que incluye la recolección de información clínica, el estudio histológico en la cual se documente inflamación granulomatosa, exclusión de infección y otras causas conocidas de formación de granulomas y compromiso de al menos dos órganos. En general, no se requiere confirmación histológica del segundo órgano (44). No se debe asumir que los granulomas cutáneos aislados representan sarcoidosis y hay que intentar descartar otros diagnósticos, tales como tuberculosis, infección por hongos o micobacterias atípicas, reacción a cuerpo extraño (berilio, zirconio, tatuajes, parafina, otros) y nódulos reumatoides.

Existen varias condiciones clínicas que no requieren biopsia para hacer el diagnóstico: el síndrome de *Löfgren* (adenopatía hiliar bilateral en la radiografía de tórax, eritema nodoso, fiebre, artralgias/artritis), el síndrome de *Heerfordt* (uveítis, parotiditis, fiebre), adenopatía hiliar bilateral en radiografía de tórax y los signos positivos de panda (captación en parótida y glándula lacrimal) y lambda (captación hiliar bilateral y paratraqueal derecha) en la gammagrafía con galio 67 (40).

Tabla 4. Recomendaciones para evaluación inicial en pacientes con sarcoidosis.

Prueba
Historia clínica (exposición ocupacional y ambiental, sintomatología) y examen físico completo
Biopsia del órgano afectado, con tinciones especiales y cultivos
Rx de tórax posteroanterior y lateral
Pruebas de función pulmonar (espirometría, capacidad de difusión)
Cuadro hemático completo
Química sanguínea (calcio, enzimas hepáticas, creatinina y BUN)
Uroanálisis
Electrocardiograma
Exámen oftalmológico

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Debido a que la enfermedad puede permanecer estable o remitir espontáneamente, el tratamiento no es necesario para todos los pacientes con sarcoidosis. Además, el tratamiento sistémico conlleva a diversos efectos secundarios. En las lesiones de piel se recomienda tratamiento en aquellas lesiones sintomáticas, cosméticamente inaceptables para el paciente y en lesiones de lupus pernio (ver cuadro 3) (32,44). Usualmente, el eritema nodoso es un proceso autolimitado que no requiere tratamiento. En caso de síntomas severos o persistencia de las lesiones se pueden emplear antiinflamatorios no esteroideos, yoduro de potasio y esteroides (35,41). El tratamiento tradicional para la sarcoidosis cutánea son los esteroides, que pueden ser empleados de forma tópica, intralesional o sistémica.

Cuando las lesiones son muy extensas o no responden al tratamiento tópico, se pueden emplear esteroides sistémicos en dosis que varían entre 20-60 mg diarios de prednisona por varias semanas y son disminuidos gradualmente, dependiendo de la respuesta clínica (42). Los antimaláricos, como la cloroquina e hidroxicloroquina han demostrado ser útiles en el tratamiento de la sarcoidosis cutánea y tienen un mejor perfil de seguridad que los esteroides; sin embargo, se deben realizar exámenes oftalmológicos cada 6-12 meses para detectar la toxicidad retiniana que pueden ocasionar, especialmente en el caso de la cloroquina (44).

El metotrexate es otro ahorrador de esteroides empleado en el tratamiento de la sarcoidosis. Es utilizado en dosis que van de 10 – 25 mg semanales y se puede demorar hasta seis meses en lograr la máxima respuesta,

aunque sus efectos se pueden observar desde el primer mes (38,42). Las tetraciclinas, tanto la doxiciclina como la minociclina, han demostrado utilidad en el tratamiento de la sarcoidosis cutánea (excluyendo el lupus pernio) en varias series de casos. Aunque hay quienes abogan que su papel en el manejo de la sarcoidosis tiene que ver con el efecto antimicrobiano en contra del *P. acnes*, la mayoría de autores relaciona los efectos benéficos de las tetraciclinas con su papel antiinflamatorio (44).

Más recientemente se han empleado antagonistas del factor de necrosis tumoral α para el tratamiento de la sarcoidosis. Especialmente infliximab ha probado ser útil en el tratamiento del lupus pernio (35). Otros medicamentos y procedimientos que han demostrado utilidad en el manejo de la sarcoidosis cutánea, en algunas series de casos, son la azatioprina, talidomida, leflunomida, pentoxifilina, alopurinol, isotretinoína, cirugía con láser y la terapia fotodinámica (9,35,44).

Tabla 5. Tratamiento de sarcoidosis cutánea.

Medicamento/NE ^a	Dosis	Indicaciones	Efectos secundarios
Yoduro de potasio solución al 10 % (C)	400-900 md día	Eritema nodoso sintomático refractario a AINES	Síntomas gastrointestinales. Vigilar la función tiroidea
Propionato de clobetasol crema 0,5 % (C)	1-2 aplicaciones día	Nódulos, pápulas y placas limitadas.	Atrofia, estrías, telangiectasias, púrpura, acné, folliculitis
Triamcinolona IL ^b (C)	3-10mg IL c/ mes	Nódulos, pápulas y placas limitadas.	Atrofia, hipopigmentación
Prednisona (C)	20-60mg día	Lesiones crónicas, desfigurantes, diseminadas, refractarias especialmente lesiones de lupus pernio recalcitrantes o ulcerativas.	Gastritis, acné, folliculitis, hipertensión, diabetes mellitus, ganancia de peso, síndrome de Cushing, osteoporosis, necrosis vascular aséptica, osteoporosis y psicosis
Cloroquina (C)	250-750 mg día	Ahorradores de esteroides o como monoterapia, efectivos en todo tipo de lesiones, útiles en el tratamiento de lupus pernio	Retinopatía (menos frecuente con la hidroxiclороquina), náuseas, vómito, diarrea, necrosis hepática (pacientes con porfiria cutánea tarda)
Hidroxiclороquina (C)	200-400 mg día		
Metotrexate (C)	10-25 mg semanales	Lesiones resistentes a esteroides, especialmente útil para lesiones ulcerativas	Hepatotoxicidad, neumonitis por hipersensibilidad, pancitopenia, neutropenia, inmunosupresión, mucositis dosis dependiente, y náuseas. Se recomienda suplementación de ácido fólico para reducir la toxicidad

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Tabla 5 A. Tratamiento de sarcoidosis Cutánea.

Medicamento/NE ^a	Dosis	Indicaciones	Efectos secundarios
Tetraciclinas (D)	Minociclina y doxiciclina, 200 mg/d; tetraciclina, 1,000 mg/d	Formas limitadas, no útiles en lupus pernio	Fototoxicidad, mareo, disconfort gastrointestinal, reacciones de hipersensibilidad, decoloración de los dientes y depósito óseo. Contraindicadas en niños menores de 8 años
Talidomida (D)	50-400mg día	Manifestaciones cutáneas refractarias, especialmente en lupus pernio	Teratogenicidad, neuropatía periférica, sedación, neutropenia.
Isotretinoína (D)	0.4-1.3 mg/kg/d	Nódulos, placas diseminados desfigurantes. Especialmente útil en lesiones verruciformes	Teratogenicidad, xerosis, xerostomía, hipertrigliceridemia, queilitis, elevación de enzimas hepáticas.
Infliximab (C)	3-7 mg/kg IV a las semanas 0, 2, and 6 y luego cada 6 semanas	Lesiones diseminadas desfigurantes y refractarias.	Reacciones alérgicas, reactivación de granulomas tuberculosos, infecciones, linfomas, enfermedad desmielinizante

Fuente: Tomada de *Statement on sarcoidosis* (41).

Conclusiones

La piel sigue siendo un órgano altamente diciente, puesto que ella permite la expresión de la mayoría de enfermedades sistémicas, especialmente, las de etiología autoinmune. Afortunadamente, cada lesión trae consigo una asociación patognomónica de una enfermedad, como lo son las alas de mariposa en LES o las lesiones hipertrofia conjuntiva en la esclerodermia. Es así como el reto se convierte en ver al paciente de manera integral, detallada y observadora en cada consulta o simplemente en el saludo inicial de una conversación amena.

Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis tienen múltiples morfologías, de ahí su reputación de “gran simuladora”. Tener en mente las distintas presentaciones cutáneas de la sarcoidosis, facilita el diagnóstico temprano de esta enfermedad, ya que la piel es un sitio accesible para la toma de biopsias e implica una baja morbilidad para el paciente. En vista de los pocos datos epidemiológicos propios y de la severidad de la enfermedad, es importante comenzar a realizar una casuística local, para determinar el comportamiento de la sarcoidosis en nuestro medio.

El tratamiento actual de la sarcoidosis cutánea se encuentra respaldado por una serie de experimentos no controlados, estudios descriptivos, series de

casos y recomendaciones de expertos. En vista de los efectos desfigurantes que puede acarrear dicha enfermedad, se recomienda la realización de estudios controlados aleatorizados para definir el manejo de elección (44).

Se concluye que es de suma importancia conocer la presentación cutánea en cada una de ellas, y de esta manera, hacer de la inspección de las lesiones cutáneas una herramienta para aproximarse al diagnóstico y asimismo, utilizarlas como medidas de actividad de la enfermedad. Se espera que posterior a esta revisión, el lector logre identificar con mayor facilidad y seguridad los signos y síntomas cutáneos que orientan al lupus eritematoso, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica, y que le proporcione datos claves para diferenciar incluso entre ellos mismos (44).

Finalmente, el vitíligo es un trastorno dermatológico común, caracterizado por la aparición de máculas acrómicas en la piel, las mucosas o ambas. A pesar de ser conocido desde años antes de Cristo, no se ha logrado establecer su causa y, actualmente, se implican varios mecanismos o hipótesis. Asimismo, no existe una terapia 100% efectiva que logre la repigmentación en estos pacientes. Sin embargo, es responsabilidad de los médicos, principalmente los dermatólogos, conocer la enfermedad, brindar tratamientos que busquen mejorar la condición del paciente y acompañarlo durante todo el proceso.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Referencias

1. Valle LE. Dermatología general. Enfoque práctico. Dunken; Buenos Aires, 2008.
2. Lee A. Skin manifestations of systemic disease. Austral Family Phys 30:498-505, 2009.
3. Fernández Bussy RA, Gatti CF, Porta Guardia C. Fundamentos en Dermatología Clínica, 1ª ed. Journal; Buenos Aires, 2011, Caps. 7, 8, 11-14, 25 y 28.
4. Alonso C, Del Coro V, di Nicolantonio A, Porfiri G, Fernández Bussy RA. Manifestaciones cutáneas en pacientes hemodializados. Nuestra experiencia. Arch Argent Dermatol 56:17-22, 2006.
5. Fernández-Chico N, Pibernat MR. Crioglobulinemia. Piel 26:130-5, 2011.
6. Rigopoulos R, Larios G, Katsambas A. Skin signs of systemic diseases. Clin Dermatol 29:531-40, 2011.
7. George S, Jacob M, Pulimood S, Chandi SM. Cutis laxa. Clin Exp Dermatol 23:211-3, 1998.
8. Uliasz A, Lebwohl M. Cutaneous manifestations of cardiovascular diseases. Clin Dermatol 26:243-54, 2008.
9. Woscoff A, Kaminsky A, Marini M, Allevato M. Dermatología en Medicina Interna, 3ª ed. Alfaomega; Buenos Aires, 2009. Cap. VIII.
10. Fernández Bussy RA, Porta Guardia C. Enfermedades de la Piel: bases para su atención primaria, 4ª ed. UNR Editora; Rosario, 2012. Cap. 22 (en prensa).
11. Marchell R, Judson M. Cutaneous sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 31:442-51, 2010.

12. Alexandrescu D, Kauffman C, Ichim T, Riordan N, Kabigting F, Dasanu C. Cutaneous sarcoidosis and malignancy: An association between sarcoidosis with skin manifestations and systemic neoplasia. *Dermatology Online Journal* 17(1); Jan 2011.
13. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso de Esclerodermia. www.sad.org.ar/file/12/esclerodermia.pdf 1-40:2006.
14. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de Lupus Eritematoso. www.sad.org.ar/revista/pdf/lupus.pdf 1-34: 2007.
15. Nudenberg B, Palatnik S, Fernández Bussy RA. Avances en colagenopatías. Ed. Colegio Salesiano "San José"; Rosario, 1996. Pp 13-89.
16. Fantobal R, Amaro B. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales: primera parte. *Gastroenterol Latinoam* 16:39-57, 2005.
17. Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 11:117-22, 2010.
18. Homan M, Dolenc Strazar Z, Orel R. Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerol* 14:26-9, 2005.
19. Jasinki C, Tanzi MN, Lagomarsino G, López C, Iglesias C. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch Pediatr Urug* 75:74-7, 2004.
20. Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, y col. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av Odontol* 21:297-303, 2005.
21. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 21:161-5, 2008
22. A. Jabbari, J. Ralston, J.V. Schaffer, Incontinentia pigmenti. *Dermatol Online J*, 15, 11-19; 2018.
23. Naesström M, Kakol M, Kamkar V, Baranska-Rybak W, Sokolowska-Wojdylo M, Stawczyk M, Nowicki R. A rarity that can lead to a casualty - A retrospective study of 12 cases of Dermatomyositis. *British Journal of Medical Practitioners*. 2015;
24. Kumánovics G, Péntek M, Bae S, Opris D, Khanna D, Furst DE, Czirják L. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017 09 01;56(suppl_5):v53- v66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex202> 3. Fitzpatrick T, Goldsmith L, Wolff K.

25. Dermatología en Medicina General. 8va ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2012. p. 1909-1956
4. Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017; 53(3): 337–356. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8652-1>
5. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2014 02; 48-49: 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>
26. Fadhel SD, Silva ACD. Lupus Erythematosus, Dermatomyositis and Systemic Sclerosis: Assessment and Differentials from A Dermatologic Point of View. *Lupus Erythematosus, Dermatomyositis and Systemic Sclerosis: Assessment and Differentials from A Dermatologic Point of View*. Enliven: clinical dermatology
27. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2015 06 19; 112(25): 423- 432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
28. Kuhn A, Landmann A, Bonsmann G. The skin in autoimmune diseases - Unmet needs. *Autoimmunity Reviews*. 2016 Oct; 15(10): 948-954. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.013>
29. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016 09; 28(5) :453-459. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000308>
30. Okon L, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013 06; 27(3): 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>
11. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 05; 74(5): 862-869. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.029>
12. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, Rúa-Figueroa I, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of

Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research*

32. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features - a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015 06 23; 51(3): 293-302. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8496-5> 15. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct; 390(10103): 1685-1699.[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30933-9) 16. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in Dermatology*. 2018 07; 36(4): 459-474.<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.004> 17.

33. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis: The Opportunity for a Very Early Diagnosis. *Israel Medical Association Journal* [Internet]. 2016 [citado 2019 Mar 22]; 18(3-4), 141-143. Disponible en:<https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/193/96902.pdf> 18. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Current Rheumatology Reports*. 2017 09 18; 19: 65. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0684-2>

34. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinicoepidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:149-56.

35. Carter RL. A dictionary of dermatologic terms. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.

36. Hann Sk, Chung Hs. Historic view of vitiligo in Korea. *Int J Dermatol*. 1997;36:313-5.

37. Le Poole, C. van den Wijngaard R, Westerhof, W, Dutrieux R, Das P. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol*. 1993;100:816-22.

38. Taïeb A, Picardo M, other VETF members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20:27-35

39. Fitzpatrick T, Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, et al. Dermatology in general medicine. 7th edition. United States of America: Editorial McGraw-Hill; 2008. p. 616-1.
40. Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* 2009; 55(11):649–60. 3. Jones N, Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features. *Ocul Immunol and Inflamm* 2010; 18(2):72-9.
41. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):736–55.
42. Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, Petrie GR, Choo-Kang YF, Prescott RJ, et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in nonsmokers? *Thorax* 1986; 41(10):787–91.
43. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(5):424–8.
44. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12):1324–30.
8. Sharma OP. Sarcoidosis Around the world. *Clin Chest Med* 2008; 29(3):357-63.