

DERMATOSIS NEUTROFILICAS

Revisión

Carrera de Especialización en Dermatología
Facultad de Ciencias Médicas. UNLP
Directora: Prof. Dra. Flora M. Stoichevich
Autor: Mercedes L. Bertolotti

2011

CONTENIDOS

1- INTRODUCCION.....	4
2- EL NEUTROFILO.....	5
3- SINDROME DE SWEET.....	7
3.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	7
3.2- PRESENTACION CLINICA.....	8
3.3- HISTOPATOLOGIA.....	10
3.4- MANIFESTACIONES EXTRACUTANEAS.....	10
3.5- DIAGNOSTICO.....	11
3.6- DIGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	12
3.7- TRATAMIENTO.....	13
4- PIODERMA GANGRENOSO.....	14
4.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	14
4.2- PRESENTACION CLINICA.....	15
4.3- HISTOPATOLOGIA.....	16
4.4- ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	17
4.5- DIAGNOSTICO.....	19
4.6- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	19
4.7- TRATAMIENTO.....	20
5- DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCORNEA.....	22
5.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	22
5.2- PRESENTACION CLINICA.....	23

5.3- HISTOPATOLOGIA.....	24
5.4- DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	25
5.5- TRATAMIENTO.....	25
6- ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM.....	27
6.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	27
6.2- PRESENTACION CLINICA.....	28
6.3- HISTOPATOLOGIA.....	28
6.4- TRATAMIENTO.....	29
7- OTRAS DERMATOSIS NEUTROFILICAS.....	30
7.1- GRANULOMA FACIAL.....	30
7.2- HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFILICA.....	31
8- CONCLUSIONES.....	32

1 - INTRODUCCION

Las dermatosis neutrofílicas conforman un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar un infiltrado inflamatorio compuesto por células polimorfonucleares y una patogenia común¹⁻². Sus manifestaciones clínicas son bien diferenciables entre estas entidades y a menudo se asocian con enfermedades sistémicas³.

El objetivo de este trabajo es caracterizar estas dermatosis, facilitar el diagnóstico, y permitir de este modo adaptar las múltiples opciones terapéuticas de la forma más eficaz para cada paciente.

Con esta finalidad se realiza una revisión de algunas de ellas: Síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, pustulosis subcórnea y eritema elevatum diutinum. Otras enfermedades de escasa presentación se describen someramente en esta revisión.

2 - EL NEUTROFILO

El neutrófilo, es una célula implicada en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, con un especial protagonismo en el control y eliminación de determinados microorganismos patógenos⁴. Deriva de una célula hematopoyética pluripotente, la célula madre mieloide.

La primera célula morfológicamente definida en el desarrollo de los neutrófilos se denomina mieloblasto, que gracias a la influencia del factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en 4 a 6 días madura a mielocito⁵, última célula de la estirpe neutrófila con potencial proliferativo. Luego de 5 a 7 días más, el mielocito se transforma en neutrófilo maduro. Este desarrollo, hasta el estadio de mielocito, tiene lugar sólo en la médula ósea (compuesta por aproximadamente de un 60% de neutrófilos en desarrollo). La deficiencia de G-CSF generaría menor cantidad de neutrófilos e imposibilidad de aumentar su número en respuesta a la infección⁶.

Se producen 10^{11} neutrófilos todos los días, de éstos, la médula ósea libera $1,5 \times 10^9$ cel/kg de sangre por día y conserva como reserva $8,8 \times 10^9$ cel/kg de sangre en su interior. También se dispone de otra reserva de neutrófilos inmaduros y menos competentes de $2,8 \times 10^9$ cel/kg de sangre⁵.

El neutrófilo maduro mide de 10 a 12 μ m y posee un núcleo muy condensado, segmentado y multilobulado, en general con 3 a 5 lóbulos. En su citoplasma, contiene gránulos citoplasmáticos que se observan en un estadio previo a mielocito.

Los gránulos primarios, son los primeros en aparecer y contienen productos antimicrobianos como lisozimas, mieloperoxidasas y defensinas.

Los gránulos secundarios, más pequeños, aparecen durante el estadio de mielocito. Estos, miden alrededor de 0,5 μ m de diámetro, y contienen lactoferrina, colagenasa, gelatinasa, proteínas de unión, receptor de complemento 3, GP91 y P22:

Los gránulos se fusionan con las vacuolas fagocíticas que ingresan con componentes como por ejemplo fragmentos bacterianos. Dentro de los primeros 30 segundos de la ingestión se fusionan los gránulos secundarios y liberan sus enzimas que actúan con un PH óptimo neutro o alcalino. A los tres minutos, los gránulos primarios se fusionan con el fagolisosoma, lo que induce un rápido descenso del PH intravacuolar⁵.

En presencia de partículas demasiado grandes para ser ingeridas o ante ciertos estímulos, se produce desgranulación del contenido de los gránulos al medio circundante. Esto puede inferirse por dosaje de los niveles sanguíneos de lactoferrina⁴.

La quimiotaxis, es el mecanismo por el cual los neutrófilos se mueven hacia gradientes muy ligeros de señales químicas como leucotrieno B4, factor activador de plaquetas e IL-8, entre otras.

Las dermatosis neutrofílicas son enfermedades que presentan en su patogenia alguna alteración en el neutrófilo como por ejemplo reclutar una cantidad excesiva de neutrófilos que pueden producir intermediarios reactivos del oxígeno, activar proteinasas y liberar quimiotaxinas, lo que contribuye a la lesión y la inflamación tisular, entre otras acciones⁴⁻⁶. Es fundamental, conocer la ontogenia, desarrollo y funciones biológicas de los neutrófilos, ya que esto hace posible seleccionar el tratamiento más adecuado para las enfermedades que involucran estas células. Como sucede por ejemplo con la dapsona, que se indica para dermatosis neutrofílicas crónicas, como dermatitis herpetiforme, dermatosis pustular subcórnea o eritema elevatum diutinum, ya que la dapsona inhibe la adherencia de los neutrófilos y la consiguiente migración del mismo, disminuye los intermediarios reactivos del oxígeno⁴. La talidomida, es otro fármaco a tener en cuenta ya que reduce la inflamación por inhibición del factor de necrosis tumoral y la consiguiente adhesión endotelial de neutrófilos y generación de radicales libres. Por último, la colchicina inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de oxidantes reactivos.

3 – DERMATOSIS NEUTROFILICA FEBRIL AGUDA O SINDROME DE SWEET

La dermatosis neutrofílica febril aguda (DNFA) o Síndrome de Sweet (SS) es una enfermedad infrecuente caracterizada por la aparición brusca de placas y nódulos eritematosos cutáneos, más o menos dolorosos, en cara, extremidades o tronco, asociados a fiebre, malestar general y neutrofilia, con un patrón histopatológico de dermatitis neutrofílica. Fue descrita en 1964 por el Dr. Robert Douglas Sweet²⁻⁷ y es más frecuente en las mujeres de edad media.

La distribución de casos es mundial y no hay predilección racial.

3.1 – ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Pese a que la patogenia es desconocida, varias son las hipótesis causales de enfermedad. Algunos autores sugieren un proceso séptico, por la presencia de la fiebre y la leucocitosis periférica asociada. De hecho, la mayoría de los pacientes con SS clásico presenta infección de la vía aérea superior o amigdalitis febril, que preceden a las lesiones cutáneas en una o tres semanas. Aunque podría deberse a una reacción de hipersensibilidad a un antígeno bacteriano, viral o tumoral, que llevaría a la estimulación de la cascada de citocinas que precipitan la actividad de neutrófilos y la infiltración celular⁸. Entre las citocinas principalmente implicadas, se encuentran la interleuquina (IL) 1, IL-6, IL-8, el Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos – macrófagos (GM-CSF), células implicadas directamente con la estimulación del neutrófilo como se dijo anteriormente. La rápida respuesta de los síntomas y de las lesiones cutáneas a la ingesta de corticoides avala esta teoría. Estos fármacos inhiben la síntesis de casi todas las citocinas conocidas. Llevan a cabo esta inhibición mediante su acción sobre los factores de transcripción inflamatorios, factor nuclear Kappa 8 (NF-KB) y la proteína activadora – 1 (AP-1).

Si nos referimos al SS asociado a la leucemia mieloide aguda, avalaría aún más el papel fundamental de las citocinas en la patogenia ya que las células de la leucemia mieloide aguda producen IL-1 y esta citocina induce la síntesis de los G-CSF y GM-CSF⁸. Asimismo, el GM-CSF estimula la producción de IL-8 por los neutrófilos, y ésta IL es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos.

3.2-PRESENTACION CLINICA

El síndrome de Sweet puede aparecer en tres contextos clínicos diferentes; la forma clásica o idiopática, la asociada a neoplasia en la que el SS se presenta como una paraneoplasia y aquella forma asociada a fármacos.

El SS clásico o idiopático, representa el 71 % de los casos y es más frecuente en la mujer, entre los 30 y 60 años de edad². Las lesiones cutáneas son típicamente placas eritematosas y nódulos de tamaño variable, entre 0,5 y 12 cm, siendo poco frecuente la presencia de vesículas o ampollas⁶. La aparición es brusca, en cara, cuello, ocasionalmente en tronco y muy raramente en miembros inferiores. El cuadro se acompaña generalmente de fiebre o febrícula, mialgias, artralgias o artritis, leucocitosis (10000-20000 cel/mm³, \geq 70% de neutrófilos), aumento de la velocidad de eritrosedimentación globular (VES) y malestar general⁹. Puede existir además cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, así como conjuntivitis y afectación de la mucosa oral.

Las lesiones aparecen en brotes, no se ulceran y curan en 6 a 8 semanas sin dejar cicatriz, o bien en pocos días si se utilizan corticoides sistémicos. El 30% de los pacientes presentan una o múltiples recidivas.

Se han descrito casos de SS con ausencia de fiebre o de leucocitosis, o bien con lesiones cutáneas ampollares o ulceradas.

El SS ha sido reconocido como un marcador cutáneo de enfermedad sistémica, habiéndose comprobado su asociación con diversas patologías como artritis reumatoidea, leucemia o enfermedad inflamatoria intestinal¹⁰.

La posibilidad de que el SS sea un marcador de malignidad o de desarrollo de una neoplasia subyacente es muy elevada. En su forma paraneoplásica constituye cerca del 20% de los casos; dentro de éstos el 85% corresponde a neoplasias hematológicas y el 15% restante a tumores sólidos como carcinomas de órganos genitourinarios, mama y aparato digestivo³. Predomina en varones, afecta mucosas, cursa con anemia y la recurrencia es bastante más frecuente. Estos casos por lo general presentan lesiones cutáneas más severas, ya que además de la aparición de nódulos y placas suelen presentarse vesículas, ampollas e incluso ulceraciones de la piel. Dichas lesiones suelen ubicarse en miembros superiores o bien en miembros inferiores y tronco, sobre todo en el dorso del mismo³.



SS asociado a síndrome mielodisplásico.

El 50% de éstos pacientes presentan afectación extracutánea especialmente a nivel musculoesquelético y renal, más raramente ocular, pulmonar, hepática, digestiva, pancreática, esplénica, ganglionar, cardíaca o del sistema nervioso central, las cuales responden adecuadamente al tratamiento con corticoides sistémicos.

Si bien la leucocitosis neutrofílica es uno de los criterios diagnósticos, en el 50% de los casos asociados a neoplasias puede no estar presente, lo cual no excluye el diagnóstico del mismo.

En pacientes con enfermedades oncohematológicas es frecuente la presencia de anemia, leucopenia y plaquetopenia, coincidentes con la evolución de la patología de base más el agravante de la quimioterapia. Por ello, ante un paciente con lesiones cutáneas compatibles con un SS, más anemia, plaquetopenia y ausencia de neutrofilia deben buscarse siempre enfermedades hematológicas subyacentes o recidivantes.

Las neoplasias hematológicas asociadas al SS son en orden de frecuencia; la leucemia mielocítica aguda en el 42%, linfomas en el 11% (de Hodgkin, de células B y de células T), el 9% corresponde al síndrome mielodisplásico, el 7% a la leucemia mielocítica crónica y el

resto a otros trastornos hematológicos menos frecuentes como mielofibrosis, anemia sideroblástica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas (tricoleucemia) y mieloma múltiple, entre otros.

La presencia del SS en estos casos tiene la misma frecuencia en hombres y mujeres. En el 70% de los casos, los pacientes sufren por lo menos una recurrencia de este síndrome, sobre todo en presencia de una recaída hematológica, o cuando los corticoides sistémicos son suspendidos precozmente.

En la variedad de SS asociado a fármacos, una de las causas más frecuentes son los G-CSF, los cuales por si mismos pueden desencadenarlo. Los G-CSF son factores hematopoyéticos recombinantes pertenecientes a la familia de los factores estimulantes de colonias; se trata de glucoproteínas de bajo peso molecular que se utilizan para el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia y/o radioterapia y para otras neutropenias como la anemia aplásica, o la producida por el HIV, entre otras.

3.3 - HISTOPATOLOGIA

La histopatología del SS muestra un importante edema en la dermis superior con un denso infiltrado inflamatorio en el que predomina los polimorfonucleares neutrófilos localizados en dermis papilar y región superior de dermis reticular, que puede extenderse en algunos casos hasta porciones profundas e incluso al tejido subcutáneo⁷.

Puede cursar con edema endotelial y leucocitoclasia acompañado de polivillo nuclear pero sin vasculitis evidente²⁻⁶.

El infiltrado inflamatorio puede presentar eosinófilos, especialmente en la variante inducida por fármacos¹ y menos frecuentemente linfocitos o histiocitos .

La epidermis suele estar conservada y puede tener un aspecto pálido.

3.4 – MANIFESTACIONES EXTRACUTANEAS

Orejas: nódulos dolorosos y pústulas en conducto auditivo externo y en el tímpano

Ojos: episcleritis, conjuntivitis, glaucoma, iritis, uveítis, vasculitis de la retina

Mucosa oral: nódulos, lesiones ulcerosas, lesiones aftoides, hemorragias, hiperplasia gingival, edema de lengua

Huesos: artritis pustulosa estéril, osteomielitis, artralgias, osteítis aséptica

Riñones: glomerulonefritis mesangiocapilar, anormalidades del estudio de orina

Hígado: hepatomegalia, anormalidades enzimáticas, hipertensión portal

Pulmones: lesiones pustulosas en bronquios, derrame pleural, alteraciones en las imágenes de tórax

Corazón: estenosis de la aorta, aortitis, cardiomegalia, oclusión coronaria, pericarditis

Músculos: miositis, tendinitis, sinovitis, alteraciones en la electromiografía

Bazo: esplenomegalia

Intestinos: pancolitis, infiltración neutrofílica difusa

3.5- DIAGNOSTICO

Se postulan una serie de criterios diagnósticos, 2 mayores y 5 menores, siendo necesaria la presencia de los 2 criterios mayores y de por lo menos 2 criterios menores para arribar al diagnóstico de este síndrome (cuadro 1).

CRITERIOS MAYORES
1 – Aparición abrupta de pápulas y/o placas eritemato-dolorosas
2 – Infiltración dérmica predominantemente neutrofílica sin signos de vasculitis

CRITERIOS MENORES
1- Fiebre o infección precedente
2- Fiebre, artralgia, conjuntivitis o lesión maligna concomitante
3- Leucocitosis
4- Buena respuesta a los corticoides pero no a la antibióticoterapia
5- Aumento de la velocidad de eritrosedimentación globular

Cuadro 1: criterios diagnósticos del Síndrome de Sweet (Su y Liu, 1986)

Existen algunas diferencias respecto a los criterios diagnósticos menores del SS clásico con el asociado a fármacos, en el cual los criterios menores son: fiebre, relación temporal con la ingesta del fármaco y la aparición de las lesiones, y resolución de las mismas en forma espontánea o con el tratamiento con corticoides tras la suspensión del fármaco, sin recidivas.

3.6 – DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial es amplio, se puede esquematizar de la siguiente manera:

1) Desórdenes inflamatorios e infecciosos:

Sepsis

Celulitis

Erisipela

Herpes Simple

Lepra

Linfangitis

Paniculitis

Pioderma gangrenoso

Esporotricosis

Sífilis

Tromboflebitis

Tuberculosis

Exantema viral

Herpes Zóster

2) Neoplasias:

Leucemia

Linfoma

Metástasis

3) Otros desórdenes cutáneos:

Eritema multiforme

Vasculitis leucocitoclástica

Acné vulgar

Eritema acral

Farmacodermia

Granuloma facial

4) Otros desórdenes sistémicos:

Enfermedad de Behcet

Dermatomiositis

Lupus eritematoso

3.7 – TRATAMIENTO

Existen distintas opciones terapéuticas para el SS.

Lo primordial es identificar la causa subyacente, si es que existe. Por lo tanto, si hubiese un fármaco, entonces hay que suspenderlo, y si se encontrase una enfermedad maligna, habría que realizar tratamiento de la misma.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se inicia con corticoides sistémicos durante 2-4 semanas, con dosis iniciales de prednisona entre 0,5-1 mg/kg/d (40-60 mg/d). Aunque la respuesta es rápida, las recidivas son frecuentes y pueden requerir reintroducciones breves de esteroides.

Los casos crónicos pueden beneficiarse con otros fármacos que tienen en común la interferencia en la quimiotaxis y otras funciones de los neutrófilos: yoduro de potasio, colchicina, dapsona, doxiciclina, antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina y ciclosporina.

4 – Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis infrecuente, inflamatoria, destructiva, caracterizada por nódulos o pústulas hemorrágicas dolorosas que se rompen y originan

úlceras que se agrandan progresivamente ¹¹⁻¹². El curso es crónico, de evolución tórpida, con recurrencias ¹³.

Fue Brocq en 1908 quien describe el fagedenismo geométrico como una úlcera con un borde bien definido, violáceo, rodeado de un rodete inflamatorio, y Brunsting, Goeckrman y O'leary en 1930 ¹¹⁻¹⁴.

4.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El PG es de etiología desconocida, se postuló una alteración de la inmunidad celular, con respuesta inflamatoria alterada que explica el fenómeno de patergia, caracterizado porque un mínimo traumatismo produce la aparición de una pústula en el sitio agredido, la misma se encuentra presente en esta enfermedad.

Debido a la presencia de un infiltrado linfocítico en el borde de avance de las lesiones activas, se ha postulado que se produciría una estimulación antigénica de los linfocitos en la piel, con la consiguiente proliferación clonal en los ganglios linfáticos y la recirculación a la piel con liberación de citocinas y reclutamiento de neutrófilos. El predominio de neutrófilos en el infiltrado de lesiones establecidas de PG (tanto en la piel, como a veces, en otros órganos) ha sugerido que el problema patológico de base es un defecto de la quimiotaxis o de la reactividad de los neutrófilos.

Otros mecanismo patogénico propuesto es la reactividad inmunológica anormal y los autoanticuerpos de reacción cruzada dirigidos a antígenos comunes a la piel, el intestino o las articulaciones ¹²⁻¹⁵. Siendo entonces el PG una manifestación clínica común de diferentes procesos tales como; la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, artritis y neoplasias hematológicas ¹⁵⁻²⁰.

Se presenta a cualquier edad, sin predominio en hombres o mujeres y en cualquier área corporal.

4.2 – PRESENTACION CLINICA

Las lesiones pueden iniciarse de novo o sobre áreas previamente afectadas, en forma de nódulos dolorosos o pústulas hemorrágicas, que evolucionan formando úlceras de secreción purulenta y hemorrágica, de bordes azulados, sobreelevados, rodeados por un halo eritematoso, de crecimiento centrífugo, que pueden llegar a comprometer hasta la aponeurosis, músculos y tendones y que cicatrizan generalmente en forma cribiforme ¹⁵. Aunque pueden comprometer cualquier parte del cuerpo, se localizan principalmente en las piernas, glúteos, abdomen y brazos, pudiendo ser exacerbadas por trauma, considerándose como fenómeno de patergia.

Powell et al ²¹ han descrito cuatro variantes clínicas de PG:

El *PG ulcerativo* es la forma clásica y la más frecuente, descrita anteriormente.



Pyoderma gangrenosum.

- El *PG pustuloso*, es una erupción generalizada que se produce casi con exclusividad en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal aguda. Su comienzo es brusco, con aparición de múltiples pústulas dolorosas, redondas a ovaladas, grandes, en el tronco y, en menor medida, en el rostro y los miembros. Es de difícil control esta erupción si no se controla la enfermedad intestinal de base.
- El *PG ampolloso*, asociado a menudo a leucemia y otros procesos mieloproliferativos, se caracteriza por ampollas hemorrágicas inflamatorias, dolorosas, menos destructivas en profundidad, localizadas en cara y extremidades superiores, que curan con una cicatriz superficial. En el estadio agudo temprano, el carácter ampollar de la lesión es evidente, pero como el techo de la ampolla se necrosa rápidamente, hay que inspeccionar de cerca el borde de las lesiones establecidas para detectar ampollas.
- El *PG superficial granulomatoso* es una variante superficial vegetante, que a diferencia de las otras formas, es de comienzo gradual, crónica, poco agresiva, que provoca molestias leves y que en general no se asocia con enfermedades sistémicas, generalmente en tronco, sin bordes característicos ni fondo purulento que suele responder al tratamiento tópico. No suele asociarse a enfermedades sistémicas¹¹⁻¹⁹

4.3- HISTOPATOLOGIA

La histopatología es inespecífica. Por lo general, las biopsias tomadas del centro de lesiones de PG establecidas muestran notoria infiltración neutrófila con formación de abscesos, mientras que las biopsias realizadas de zonas periféricas revelan un infiltrado inflamatorio mixto o predominantemente linfocítico.

Se observa una marcada infiltración linfocítica perivascular en las biopsias tomadas de la región de eritema que circunda lesiones activas de PG ulcerativa. Pueden observarse linfocitos que infiltran las paredes vasculares, con depósito de fibrina intramural e intravascular indicativo de daño vascular (vasculitis linfocítica).

Las biopsias tomadas del borde de una úlcera muestran una transición del infiltrado celular de linfocitos y algunos histiocitos, a un predominio de leucocitos polimorfonucleares y formación temprana de abscesos. La formación de abscesos con intensa infiltración neutrófila dérmica que se extiende al panículo y zonas de necrosis tisular dominan el cuadro histológico de las biopsias tomadas de zonas centrales de lesiones de PG ulcerativa. La leucocitoclasia no es un signo prominente y, aunque en

ocasiones se observa evidencia de vasculitis leucocitoclástica cerca del centro del absceso, esta es una característica menor y se la considera secundaria a las intensas alteraciones inflamatorias.

El exámen histológico de la piel de una lesión de PG ampollar muestra una ampolla subepidérmica o intraepidérmica mal definida, con necrosis epidérmica y notorio edema en la dermis superior, con predominio de neutrófilos.

La biopsia del PG pustular revela una densa infiltración neutrófila dérmica, con edema subepidérmico e infiltración de la epidermis por neutrófilos, con agregados subcorneales. La PG vegetante, se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por hiperplasia pseudoepiteliomatosa, formación de fístulas y granulomas en empalizada, en el contexto de abscesos neutrófilos dérmicos focales.

El predominio del infiltrado neutrófilo en lesiones establecidas de PG a llevado a clasificarla como una dermatosis neutrofílicas. Hay superposición clínica (y, en cierta medida, histológica) con las otras dermatosis de esta categoría, sobre todo con las formas atípicas o ampollares del Síndrome de Sweet.

4.4- ENFERMEDADES ASOCIADAS

Puede citarse al pioderma gangrenoso limitado a la piel o idiopático, que se observa en el 40-50% de los casos del pioderma gangrenoso asociado a enfermedad sistémica (cuadro 2).

Se ha constatado que aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con PG tienen una enfermedad sistémica asociada, que puede ser conocida o no en el momento del diagnóstico.

La colitis ulcerosa fue la primera afección que se describió asociada al PG y actualmente sigue siendo la más frecuente, seguida de la enfermedad de Crohn^{13,15,19}. En el 30% de los casos, el PG aparece en pacientes afectados de una enfermedad inflamatoria intestinal que puede ser colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, tan sólo el 2% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tendrán un PG en su vida²¹. En estos casos, el PG cursa de forma independiente del estado de la enfermedad subyacente; así, puede aparecer cuando ésta se encuentre en período de remisión e incluso post colectomía¹⁵.

Aproximadamente un 25% de los PG se asocian a artritis reumatoide¹¹, aunque ambos procesos pueden evolucionar de forma independiente. Las neoplasias hemáticas son las siguientes en frecuencia, y predominan las de tipo mieloides sobre las linfoides, sobre todo la leucemia mieloides aguda, más la forma mielomonocítica. Finalmente, se refieren casos de PG asociado a otras enfermedades, como la granulomatosis de Wegener, la

enfermedad de Takayasu, la hepatitis crónica activa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitus, el tumor carcinoide, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, la dermatitis herpetiforme o la malaria, entre otras.

Recientemente ha sido descrito el síndrome PAPA, transmitido de forma autosómica dominante y con un curso tórpido. Se caracteriza por la tríada pioderma gangrenoso, artritis purulenta y acné quístico.

Cuadro 2: Enfermedades sistémicas asociadas con pioderma gangrenoso ¹⁷.

Frecuentes
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Artritis seronegativa
Artritis reumatoidea
Espondilitis
Leucemia mieloide
Gammapatía monoclonal IgA
Enfermedad de Takayasu

Infrecuentes
Síndrome PAPA (acné quístico +artritis piógena+pioderma gangrenoso)
Neumonitis, absceso pulmonar
Síndrome SAPHO (sinovitis + acné + pustulosis+hiperostosis+osteítis)
Gammapatía monoclonal
Mieloma múltiple
Mielodisplasia, policitemia vera, mielofibrosis
Enfermedad de Behcet
Enfermedad de Hodgkin· Anemia hemolítica Autoinmune
Granulomatosis de Wegener
Lupus eritematoso sistémico
Leshmaniasis
Cirrosis biliar primaria

4.5- DIAGNOSTICO

Las claves para el diagnóstico son; una historia clínica detallada y reconocer las características de la lesión.

La biopsia no es patognomónica, pero apoyará el diagnóstico y ayudará a descartar otras afecciones. Deben tomarse cultivos repetidos del lecho ulceroso para bacterias aerobias y anaerobias, micobacterias, virus y hongos con la intención de descartar una infección.

El aislamiento de una bacteria puede corresponder a una sobreinfección y no siempre excluye la posibilidad de que se trate de un PG^{21,22}.

No hay parámetros de laboratorio específicos para el diagnóstico de PG, pero de forma bastante constante encontramos leucocitosis a expensas de células polimorfonucleares y elevación de los reactantes de fase aguda. Sin embargo, algunas determinaciones concretas, como la serología luética, los anticuerpos anticardiolipínicos y otros autoanticuerpos, contribuirán a excluir otras enfermedades.

Se han descrito algunos casos de PG que presentaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, por lo que se ha postulado que estos anticuerpos podrían estar implicados en la patogenia del PG. Sin embargo, parece que este hecho estaría relacionado con la asociación del PG a una enfermedad inflamatoria intestinal o una granulomatosis de Wegener.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal nos ayudarán a descartar la presencia de infiltrados neutrofilicos en otras localizaciones.

4.6- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del PG es amplio. Las diferentes formas de PG sugieren diagnósticos alternativos.

PG ULCERATIVO

MAS PROBABLES	MENOS PROBABLES
Úlcera por estasis venosa	Fascitis necrotizante
Enfermedad oclusiva/arteritis	Histoplasmosis
Vasculitis	Sífilis
Sdr de anticuerpos antifosfolipidos	Dermatitis artificial
Tumores 1° o 2°	Calcifilaxia
Infecciones bacterianas, virales, micobacterias	Picadura de insecto
Fármacos	

PG AMPOLLAR

MAS PROBABLES	MENOS PROBABLES
Infección bacteriana	Dermatosis ampollares
Infección viral	Picadura de insecto
Infección micótica	Tumores malignos
Sdr de Sweet	

PG PUSTULAR

MAS PROBABLES	MENOS PROBABLES
Infección bacteriana	Psoriasis pustular
Infección viral	Enfermedad de Sneddon-Wilkinson
Infección micótica	Erupción medicamentosa pustular
Vasculitis pustular	Pioestomatitis vegetante

PG VEGETANTE

MAS PROBABLES	MENOS PROBABLES
Infección bacteriana	Dermatitis artificial
Infección viral	Tumor maligno
Infección micótica	Piodermia vegetante
Leshmaniasis	
Infección por micobacterias	

4.7- TRATAMIENTO

En las formas leves un tratamiento con corticoides tópicos es suficiente, pero casi siempre la terapia tópica es insuficiente y se utiliza como complemento del tratamiento sistémico.

Los corticoides orales siguen siendo el tratamiento de elección. Se comienza con dosis altas de prednisona (1-2 mg/kg/día) hasta controlar con rapidez la progresión del PG, y cuando se ha conseguido, se instaura el descenso entre 6-12 semanas o más. En oportunidades es necesario un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides para evitar recidivas.

En general se observó mejor respuesta cuando el tratamiento era realizado con asociación de medicamentos, siendo las habituales la prednisona mas dapsona o prednisona mas sulfasalazina¹⁵.

En los PG asociados a EII, la sulfasalazina y la dapsona pueden ser eficaces¹⁵⁻¹⁹. Los casos refractarios a corticoides pueden responder a otros inmunosupresores, como la ciclosporina oral (5 mg/kg/día); son también eficaces micofenolato mofetil, azatioprina y metotrexate. Las nuevas terapias biológicas (anticuerpos monoclonales anti-TNF) han demostrado ser eficaces en PG asociados a EII.

5- DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCORNEA O ENFERMEDAD DE SNEDDON WILKINSON

La dermatosis pustulosa subcórnea (DPS) o Enfermedad de Sneddon Wilkinson fue descrita originalmente en 1956 por Sneddon y Wilkinson²³⁻²⁵, quienes la catalogaron como una entidad nosológica diferente al resto de las enfermedades ampollares. Constituye una rara enfermedad benigna que se presenta por lo general entre los 40 y 50 años de edad, aunque puede ocurrir a cualquier edad, es común en el sexo femenino.

5.1 – ETIOLOGIA Y PATOGENIA

Se ha demostrado el rol de ciertas citoquinas en la migración de los neutrófilos hacia la epidermis, tal es el caso de la DPS que apareció en el sitio de inyección del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos recombinante humano. Por otro lado, Grob y cols. observaron un aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa²⁴.

La DPS a su vez puede asociarse a otras patologías; entre las más frecuentes se encuentran enfermedad inflamatoria intestinal, gammapatías monoclonales (mieloma múltiple y paraproteinemia IgA), enfermedades mieloproliferativas, pioderma gangrenoso, colagenopatías, diabetes, etc.

La clasificación actual de pénfigo la incluye dentro del subtipo pénfigo IgA, el cual comprende: la variedad dermatosis pustulosa subcórnea y la variedad dermatosis neutrofílica intraepidérmica por IgA, caracterizada por depósitos de IgA intraepidérmicos contra las desmocolinas I y II. Esta clasificación continúa siendo discutida debido a que la DPS tiene una evolución benigna, no presenta signo de Nickolsky, tiene predominio de neutrófilos en su interior, en la mayoría de los casos no se detectan los depósitos de IgA, y en los casos en que sí son hallados estos últimos, en la inmunofluorescencia directa hay ausencia de complemento.

Algunos autores opinan que la DPS es una forma de psoriasis pustulosa²⁵ y se basan en la llamativa semejanza histológica en la cual lo único que permite diferenciarlas es la paraqueratosis propia de la psoriasis, y por otro lado, se ha observado que algunos

pacientes con diagnóstico inicial de DPS, posteriormente desarrollaron psoriasis pustulosa. Asimismo es llamativo que la DPS responda a tratamientos efectivos para la psoriasis. La DPS no presenta compromiso del estado general, alteraciones en los parámetros de laboratorio ni los rasgos histológicos típicos de psoriasis pustulosa, como cambios vasculares dérmicos, disminución o ausencia de la capa granulosa, paraqueratosis ni pústulas espongiiformes de Kogoj.

5.2 – PRESENTACION CLINICA

Como se mencionó anteriormente, la DPS se ha descrito con más frecuencia en mujeres de edad media, pero puede presentarse en varones y a cualquier edad.

Las lesiones cutáneas característica son pústulas pequeñas y flácidas o vesículas que se transforman rápidamente en pústulas, que surgen en pocas horas sobre piel normal o eritematosa. El pus de estas lesiones se acumula de manera característica en la mitad inferior de la pústula, formando una especie de semiluna. A su vez éstas coalescen formando patrones anulares, circinados o serpinginosos irregulares. La expansión periférica y la curación central generan áreas policíclicas eritematosas en las que se producen nuevas pústulas mientras otras desaparecen.

Al cabo de algunos días, las pústulas se rompen y forman costras delgadas y superficiales que se asemejan mucho al impétigo.

Puede quedar una hiperpigmentación ocasional, pero sin atrofia ni cicatrización.

Esta erupción tiende a producirse en forma simétrica y afecta en mayor medida las axilas, el abdomen, los pliegues submamaros y las áreas flexoras de las extremidades. En casos raros pueden estar comprometidas áreas como la cara, las palmas y las plantas²⁶, el cuero cabelludo y la nuca no son afectados

Con respecto a los síntomas asociados, no existe ninguno propio de esta enfermedad ni anormalidades en los parámetros de laboratorio.



Dermatosis pustulosa subcórnea.

5.3 – HISTOPATOLOGIA

El cuadro histopatológico consiste en una pústula que se forma directamente por debajo de la capa córnea, la cual contiene casi en su totalidad neutrófilos con escasos eosinófilos.

La capa de Malpeghi ubicada por debajo de la pústula contiene pocos leucocitos y muestra leve espongiosis.

La dermis subyacente presenta capilares dilatados y un infiltrado perivascular formado por neutrófilos y escasas células mononucleares y eosinófilos.

La acantólisis no participa de la formación de la pústula pero se pueden encontrar algunas células acantolíticas en las lesiones mas antiguas (acantólisis secundaria).

En un subgrupo de pacientes la inmunofluorescencia directa revela depósitos intraepidérmicos de IgA. En estos casos es común que la IgA esté presente en un patrón intercelular similar al pénfigo, sea en toda la epidermis o confinada en sus capas más altas.

5.4 - DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de DPS se basa en la clínica, la evolución crónica y recurrente característica de la enfermedad y la histopatología.

El diagnóstico diferencial de la DPS se debe realizar con las siguientes enfermedades:

- Pénfigo IgA
- Pénfigo foliáceo
- Psoriasis pustulosa
- Dermatitis herpetiforme
- Dermatitis IgA lineal
- Impétigo ampollar
- Eritema multiforme
- Eritema necrolítico migratorio del Síndrome de glucagonoma
- Pustulosis generalizada aguda

5.5 – TRATAMIENTO

En relación al tratamiento, los fármacos de elección son las sulfonas como la dapsona a dosis de 50-150 mg/día, siendo la respuesta lenta aunque puede obtenerse remisión completa en meses y en ocasiones años.

También es útil la sulfapiridina a dosis de 1-3 gr/día.

Los esteroides son menos efectivos, aunque a dosis elevadas pueden suprimir las exacerbaciones generalizadas de la enfermedad.

El uso de retinoides, PUVA y UVB, podrían inducir remisiones, pero la utilidad de este recurso terapéutico esta en estudio²⁷⁻²⁸.

Se han obtenido respuestas positivas ocasionales tras la administración de colchicina, ciclosporina y tacalcitol, este último administrado en forma tópica²⁹.

6- ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM

El eritema elevatum diutinum (EED) es una forma infrecuente de vasculitis leucocitoclástica cutánea de etiología desconocida. Su curso es crónico, benigno y se caracteriza clínicamente por pápulas eritematopurpúricas y amarillentas y nódulos que se

disponen de forma simétrica sobre la superficie de extensión de las extremidades superiores e inferiores.

Inicialmente fue descrito por Hutchinson³⁰ en 1888 y por Bury³¹ en 1889, aportando un pequeño número de pacientes y distinguiendo dos tipos: el tipo Hutchinson, que afectaba a varones de edad avanzada con antecedentes de gota, y el tipo Bury, característico de mujeres con historia familiar de gota o reumatismo. Años más tarde, en 1894, Radcliffe-Crocker y Williams³², tras la revisión de los casos descritos anteriormente, propusieron el término de «eritema elevatum diutinum» para describir aquel grupo de pacientes que presentaban lesiones rojas, elevadas, con gran tendencia a la cronicidad, a diferencia de otras vasculitis leucocitoclásticas, de aquí la denominación de diutinum, y con una fase de involución fibrótica muy prolongada³³.

Es más frecuente en adultos entre la tercera y sexta décadas de la vida, pero puede presentarse a cualquier edad.

6.1- ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La etiología del EED es desconocida. En cuanto a la patogenia, el hallazgo de actividad de fijación de C1 en el suero de algunos pacientes, la exacerbación de la enfermedad por infecciones estreptocócicas o la histología de tipo Arthus de todas las lesiones espontáneas sugieren que se trata de una enfermedad mediada por complejos autoinmunes que se depositan en los pequeños vasos cutáneos³⁴.

En un número significativo de casos hay evidencia de fiebre reumática o de infecciones estreptocócicas. Además se ha asociado a diversas entidades como enfermedades infecciosas, no sólo estreptocócicas sino también virales, como hepatitis y VIH, reumatológicas, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico hematológicas como gammapatía monoclonal IgA, linfoma de células B, síndrome mielodisplásico, mieloma, crioglobulinemia mixta, policitemia vera y síndrome hipereosinofílico, enfermedades gastrointestinales como la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca y neoplasias sólidas³⁵⁻³⁶. En muchos de los pacientes no se aprecia una gammapatía monoclonal IgA, sino tan sólo niveles elevados de IgA. En el EED asociado a infección por VIH se desconoce si las lesiones son consecuencia directa del virus o como resultado de las infecciones bacterianas asociadas, e incluso el EED puede ser el primer signo de infección por VIH³⁵. Por la especial disposición de las lesiones, sobre la piel que recubre las articulaciones, el EED podría ser inducido por traumatismos³³.

6.2- PRESENTACION CLINICA

Las lesiones iniciales del EED son pápulas eritematopurpúricas y amarillentas, blandas al tacto, en las lesiones edematosas es posible encontrar asociadas costras hemorrágicas, y hasta ulceraciones.

Se localizan en la superficie extensora de las extremidades, preferentemente en dorso de manos, rodillas y codos, con una distribución simétrica, asentando sobre la piel que recubre las articulaciones.

Suelen ser asintomáticas, aunque en algunos casos las lesiones son dolorosas y pueden cursar con artralgias, parestesias y/o prurito.

Las lesiones pueden evolucionar a placas infiltradas, con frecuencia voluminosas, que pueden ser de bordes irregulares pero que en ocasiones son anulares.

La característica más importante de las lesiones es su persistencia en el tiempo con exacerbaciones periódicas. De esta forma, algunos pacientes evolucionan hacia una fase crónica fibrosante de la enfermedad en la que las pápulas y placas son sustituidas por nódulos duros al tacto que pueden alcanzar gran tamaño y adoptar una configuración nodular. No se evidencian signos de inflamación o de alteración vascular.

Con el tiempo pueden quedar zonas atróficas hipo o hiperpigmentadas con pliegues secundarios a la pérdida de colágeno subyacente.

6.3- HISTOPATOLOGIA

Las lesiones del EED corresponden a una vasculitis particular a la que se ha denominado vasculitis fibrosante, patrón que es compartido por otras lesiones cutáneas especialmente el granuloma facial.

Las biopsias de lesiones iniciales de EED muestran una vasculitis leucocitoclástica con infiltrados linfoides alrededor y en las paredes de vasos de pequeño calibre superficiales, acompañados de cariorrexis, puede estar presente un componente de eosinófilos. Los vasos pueden mostrar edema endotelial y áreas de necrosis fibrinoide, muy similares a las vasculitis leucocitoclásticas ordinarias. También es frecuente la extravasación de hematíes.

El carácter más distintivo de la lesión es la aparición del cuadro denominado vasculitis fibrosante, caracterizado por la aparición de una fibrosis perivascular progresiva concéntrica alrededor de los vasos afectados.

Los nódulos pseudotumorales de la fase tardía de la enfermedad corresponden a formas evolucionadas de vasculitis fibrosante donde la fibrosis se extiende alrededor de los vasos y llega a formar grandes nódulos fibrosos en la dermis que coalescen dando lugar a una imagen pseudotumoral.

Casos avanzados muestran una intensa fibrosis sin que se puedan evidenciar restos de las lesiones vasculares iniciales. Una característica importante en esta fase es la asociación a la fibrosis de un infiltrado difuso de polinucleares en sal y pimienta con fenómenos de cariorrexis que no se observa en ninguna otra situación de fibrosis cutánea.

6.4- TRATAMIENTO

Aunque puede producirse remisión espontánea en algunos casos, el eritema elevatum diutinum suele seguir un curso extremadamente crónico que puede prolongarse durante más de 25 años.

El tratamiento de elección para es la dapsona, que ejerce un efecto supresor, aunque no curativo de la enfermedad y se observa una rápida recidiva de las lesiones y de los síntomas al suspender el tratamiento. El importante grado de fibrosis existente en las lesiones nodulares conlleva una peor respuesta al tratamiento. El mecanismo por el cual la dapsona ejerce este efecto supresor aún se desconoce, pero se piensa que posiblemente sea por la estabilización de los neutrófilos, por una interferencia en los depósitos del complemento o por inhibición de la mieloperoxidasa, su uso está limitado por los efectos secundarios como metahemoglobinemia, hemólisis y agranulocitosis. Para disminuir el efecto hemolítico de la dapsona se ha propuesto la utilización concomitante de vitamina E o de cimetidina durante las primeras semanas de tratamiento.

En casos resistentes a la sulfonoterapia se recomienda niacinamida, colchicina o la asociación de tetraciclina y nicotinamida.

Las infiltraciones intralesionales de corticoides pueden ser útiles para reducir el tamaño de las lesiones y pueden estar indicados en pacientes con enfermedad muy limitada.

7- OTRAS DERMATOSIS NEUTROFILICAS

7.1- GRANULOMA FACIAL

Enfermedad cutánea benigna poco frecuente, inflamatoria, de etiología desconocida, considerada como una variante histológica de vasculitis. Aunque, los criterios clásicos de vasculitis de vasos de pequeño calibre suelen estar ausentes o son poco prominentes, en cambio puede encontrarse un modelo especial de vasculitis, denominada vasculitis fibrosante³⁶.

No se ha identificado la etiología del granuloma facial, se plantea la hipótesis de que se debe a un fenómeno tipo Arthus localizado, resultado de una reacción antígeno-anticuerpo con consecuente depósito de inmunoglobulinas y complemento, que desencadena una quimiotaxis de polimorfonucleares con activación de la respuesta inflamatoria³⁷.

Algunos autores consideran que el granuloma facial y el eritema elevatum diutinum son dos manifestaciones del espectro de una misma enfermedad, que pueden producirse por la perpetuación de una respuesta inmune localizada, donde la persistencia de la reacción inflamatoria y reparativa sería la responsable de la fibrosis y de la cronicidad del proceso. El granuloma facial suele producirse en pacientes de edad adulta y es especialmente frecuente en el sexo masculino³⁷.

La presentación clínica habitual es la de placas o nódulos asintomáticos localizados en áreas faciales. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples y muestran coloración eritematosa algo amarronadas característica, con orificios foliculares dilatados. Las áreas que con mayor frecuencia se afectan son frente, mejillas, párpados y nariz. Son lesiones crónicas que evolucionan por meses o años con tendencia a la cicatrización en el centro de las placas y cambios activos en los bordes.

En el 20% de los pacientes se observan lesiones extrafaciales (cuero cabelludo y tronco preferentemente).

El granuloma facial no tiene manifestaciones sistémicas ni asociaciones con otros cuadros patológicos.

Con respecto a la microscopía, el granuloma facial presenta algunas características que facilitan su diagnóstico.

La epidermis suele ser normal. La lesión se localiza en la dermis reticular en forma de un infiltrado denso y polimorfo que característicamente está separado de la epidermis o de los anexos por una banda libre de colágeno no afectado. Se observa un infiltrado difuso compuesto predominantemente por linfocitos, y polimorfonucleares eosinófilos. Un componente variable de neutrófilos con fenómeno de cariorrexis, predomina alrededor de los pequeños vasos, se observa además extravasación hemática.

Se pueden identificar también, lesiones de vasculitis fibrosante de vasos pequeños o medianos de la dermis. Debido al engrosamiento hialino de las paredes vasculares de

patrón concéntrico sobre el que pueden observarse restos de núcleos fragmentados de polimorfonucleares en cariorrexis.

El diagnóstico clínico diferencial incluye:

Sarcoidosis, lupus eritematoso discoide, erupción polimorfa lumínica, infiltrado linfocitario de Jessner, rosácea, histiocitosis X, granuloma piógeno y carcinoma de células basales, lupus eritematoso, pseudolinfoma, micosis fungoide, reacción por picadura de insecto, y eritema fijo pigmentado³⁸.

En cuanto al tratamiento, el granuloma facial es resistente a la mayor parte de los tratamientos empleados. La dermoabrasión, electrocirugía, crioterapia, corticoides intralesionales, láser de CO₂, ocasionalmente tienen éxito.

Se ha propuesto el uso de colchicina, dapsona, antimaláricos, isoniazida, clofazimina y corticoides tópicos, intralesionales y sistémicos. Mostrando escasa efectividad.

7.2- HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFILICA

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una enfermedad con cierta alteración neutrofílica al igual que la anteriores entidades, pero muy poco frecuente.

Fue descrita por Harrist en 1982, relacionada directamente con enfermedades malignas como la leucemia mieloide aguda, aunque también puede observarse en el transcurso del linfoma Hodgkin y no Hodgkin, de una leucemia linfocítica crónica y en tumores sólidos como el osteosarcoma³⁹.

Puede presentarse durante el tratamiento con agentes quimioterápicos y no quimioterápicos.

Otros mecanismos causales descritos son las infecciones bacterianas por *Serratia*, *Enterobacter cloacae* y *S. aureus*⁴⁰, las cuales responden adecuadamente al tratamiento antibiótico. También se ha documentado infección por VIH y tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos⁴¹.

La erupción se presenta comúnmente como pápulas, pústulas y placas, eritematosas, edematosas y se encuentran localizadas en las extremidades proximales, el tronco y la cara. Son usualmente asintomáticas o levemente dolorosas.

La histopatología se caracteriza por un infiltrado neutrofílico alrededor de las glándulas ecrinas y de los vasos dérmicos, con necrosis celular epitelial focal y degeneración vacuolar³⁹.

La duración de la erupción es en promedio diez días y se resuelve sin terapia.

8- CONCLUSIÓN

Las dermatosis neutrofílicas, son enfermedades que presentan un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, compuesto básicamente por células neutrófilas, que las distinguen de otras dermatopatías.

Los rasgos clínicos de cada una de ellas, lesiones elementales, diagnósticos diferenciales, permiten la delimitación de cada cuadro, a los fines de identificar y evaluar las posibilidades terapéuticas para cada una.

Referente a la patogenia, las mismas presentan similares características, donde la estimulación antigénica desencadena la cascada de citocinas precipitando entonces la actividad de los neutrófilos y reclutándose entre ellos, generando un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear que caracteriza a estas dermatosis.

Se debe remarcar que el Síndrome de Sweet, el Pioderma gangrenoso y el Eritema Elevatum Diutinum se asocian a otras enfermedades, dentro de ellas a neoplasias y por lo tanto se debe destacar la importante labor del médico dermatólogo que asiste a estos pacientes, considerando que a partir de lesiones cutáneas se puede arribar al diagnóstico de una enfermedad maligna interna pasible de tratamiento.

9 - BIBLIOGRAFIA

- 1- Philip R. Cohen. Neutrophilic Dermatoses A review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (5): 301-312.
- 2- Paola Andrea Londoño, Luis Hernando Moreno, et al. Síndrome de Sweet. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 17 (2): 127-130.
- 3- Mariana Franco, Gastón Galimberti, et al. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. *An Bras Dermatol* 2006; 81 (5): 473-482.
- 4- Pedro Diz Dios, Antonio Ocampo Hermida, et al. Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. *Medicina oral* 2002; 7 (3): 206-208.
- 5- Steven Holland, James Loveless, et al. *Dermatología en medicina general. Fitzpatrick 7° ed. Panamericana, 2009; 30: 279-288.*
- 6- Daniel Wallach, Marie-Dominique Vignon-Pennamen. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (6): 1066-1071.
- 7- Rodriguez Peralto, Dominguez D, et al. Síndrome de Sweet. *Dermatología: Correlación clínico-patológica* 2009; 503-505.
- 8- Fernandez F, Francisco J, et al. Sobre la patogenia del Síndrome de Sweet. *Med Clin (Barc)* 2010; 134 (9): 423-426.
- 9- Philip C, Herbert H, et al. Dermatitis neutrófila febril aguda(Síndrome de Sweet). *Fitzpatrick Dermatología general 7° ed. Panamericana 2009: tomo 1 (31); 289-295*
- 10- J. C. Anglada Pintado, A. Michan Doña, et al. Síndrome de Sweet y enfermedad inflamatoria intestinal. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Anales de medicina interna* 2002; 19 (8): 419-422.

- 11- Izelda Maria Carvalho Costa, Lucas Souza-Carmo Nogueira. Pioderma gangrenosum and rheumatoid arthritis case-report. An Bras Dermatol. 2005; 80 (1): 81-2.
- 12- Bhat RM. Management of pyoderma gangrenosum – An update Review article Department of Dermatology, Venereology and Leprosy, Fr. Muller Medical College, Mangalore, India 2004; 70:329-35.
- 13- Sonia Simón, Emilce Rivarola, Héctor Abaca. Pioderma gangrenoso periestomal. Rev. Arg dermatología 2005; 11 (1): 31-33.
- 14- Fitz
- 15- Natalia Velasquez, Cyro Festa, et al. Pioderma gangrenoso- revisión de 29 casos clínicos. Med Cután Iber Lat Am 2000;28(4):162-166.
- 16- J.L. Rodríguez Peralto, D. Azorín, et al. Pioderma gangrenoso. Dermatología: correlación clínico-patológico 2009; 504-507.
- 17- Mariana Sofia Scasso, Paola Asensio. Pioderma gangrenoso. Rev Hosp priv de la Comunidad 2010; 13(1): 36-39.
- 18- Donaldo López de Maturana L, Patricio Amaro B, et al. Pioderma gangrenoso: experiencia clínica en 11 pacientes. Rev Med de Chile 2001; 129 (9); 301-306.
- 19- Pérez-De Pedro, I.; <http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-clinica-espa%C3%B1ola-65/utilidad-infliximab-pioderma-gangrenoso-no-asociado-enfermedad-13152143-correspondencia-2010-62525250e9ea482b2a7dacd023924d90> et al. Utilidad del infliximab en pioderma gangrenoso no asociado a enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Clin Esp. 2010; 210 (7):367-369.
- 20- A. López San Román, F. Bermejo, et al. Pioderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab. Rev Esp de Enf Dig 2004; 96 (6); 420-424.
- 21- Carla Ferrándiz-Pulido y Vicente García-Patos Briones. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. Piel. 2008;23(1):24-9.
- 22- Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 149-58.
- 23- N Marisol, M Oliver, et al. Dermatitis pustulosa subcorneana. Dermatologia Venezolana 1990; 28(3): 107-109
- 24- Grob J, Mege J, et al. Rol of tumor necrosis factor-alfa in Sneddon Wilkinson subcórneal pustular dermatosis. J Am Acad Dermatol 1991;25:944-947.
- 25- Duro J, Romero A, et al. Dermatitis pustular subcórnea (síndrome de Sneddon Wilkinson) y artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2000;27:329-30.

- 26- A. Morales, E. Arnal, et al. Dermatitis pustulosa subcórnea en un paciente con espondilitis anquilosante. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(9):607-10.
- 27- Bauwens M. Subcorneal pustular dermatosis treated with PWA therapy. *Dermatology* 1999; 26: 198-203.
- 28- Haber H, Wells G, et al. Subcorneal Pustular Dermatitis of the soles. *Br J Dermatol* 1999; 71: 250-253.
- 29- Orton D, George S, et al. Subcorneal pustular dermatosis responsive to narrowband UVB. *Br J Dermatol* 1997; 52; 130-134.
- 30- Hutchinson J. On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches with induration. *Br J Dermatol* 1988: 1; 5-10
- 31- Bury JS. A case of erythema with remarkable nodular thickening and induration of the skin associated with intermittent albuminuria. *Illustr Med News* 1889; 3: 145-9.
- 32- Radcliffe-Crocker H, Williams C. Erythema elevatum diutinum. *Br J Dermatol* 1984; 6: 1-9.
- 33- Bordel M, Bassa J, et al. Eritema elevatum diutinum 2003: 94(5); 316-320.
- 34- Wilkinson S, English J, et al. Erythema elevatum diutinum. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 87-93.
- 35- Accloni P, Bittencourt C, et al. Erythema elevatum diutinum as a first clinical manifestation for diagnosing HIV infection. *Sao Paulo Med J* 2005; 123(4): 201-203.
- 36- A. Moreno y J. Marcoval. Granuloma facial. *Dermatología: Correlación clínico-patológica*. 60: 247-250.
- 37- Myrna Rodríguez, Catia Richaud. Granuloma facial a propósito de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001; 10(3): 147-160.
- 38- Estrella V, Martinez M, et al. Granuloma facial. *Arch Argentinos Dermatología* 1999; 49: 177-180.
- 39- T. Gonzalez, MC Ruiz, et al. Hidradenitis ecrina neutrofílica. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 16(4): 313-315.
- 40- Wenzel F. , Horn T , et al. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands 1998; 38 (1): 1-17.
- 41- Shih I, Huang Y, et al. Childhood neutrophilic eccrine hidradenitis: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 963-6.

