

Nódulos ulcerados en miembros inferiores

Ulcerated nodules on lower limbs

Cristian Rocha,¹ Leidy Patricia Zúñiga,¹ Inés Muzzio² y Mario Alberto Marini³

Caso clínico

Paciente de género femenino de 56 años de edad. Consultó por múltiples nódulos dolorosos en miembros inferiores de un mes de evolución que limitaban deambulacion. Algunos de estos nódulos presentaban ulceración.

Antecedentes personales: hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10 mg/día e hipotiroidismo medicado con levotiroxina 100 umg/día.

Examen físico: múltiples nódulos dolorosos a la palpación, móviles, no adheridos a planos profundos (foto 1). Uno de los nódulos localizados en la cara interna del miembro inferior derecho presentaba ulceración de 4 cm de diámetro bien delimitada, de fondo sucio, con secreción oleosa y tejido necrótico, además de borde perilesional eritematovioláceo (foto 2). Presentaba también dos lesiones de similares características de 2 cm de diámetro en cara externa de dicho miembro.

Exámenes complementarios: hemograma con anemia normocítica normocrómica, glucemia 117 mg/dl (VN: 60-100 mg/dl); proteína C reactiva 3.57 (VN: 1 mg/l); eritrosedimentación 109 mm/h (VN: 1-20 mm/h en mujeres); amilasa: 10 UI (VN: 2.6-21 UI). Hepatograma y serologías para hepatitis B y C, HIV y VDRL, negativas. Colagenograma, proteinograma electroforético en sangre y orina, sin particularidades. PPD 2UT: 0 mm, dosaje de alfa 1 antitripsina: 2 mg/dl (VN: 121-244 mg/dl).

Doppler de miembros inferiores, radiografía de tórax y ecografía hepatobiliar, sin alteraciones.

Cultivos para bacterias, micobacterias y hongos, negativos.

Anatomía patológica: se realizó biopsia excisional de nódulo ubicado en el tercio proximal de miembro inferior izquierdo que informó epidermis con capa córnea ortoqueratótica, dermis papilar sin alteraciones (foto 3). Dermis reticular e hipodermis con presencia de moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Hipodermis con septos engrosados, acúmulos de histiocitos espumosos y aisladas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. A nivel septal y paraseptal, infiltración focal del lobulillo, sin evidencia de signos de vasculitis (foto 4), vinculable con eritema nodoso (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (4): 279-283).

Fecha de recepción: 04/06/2014 | **Fecha de aprobación:** 16/06/2014

¹ Médico becario

² Médico de planta

³ Profesor titular consulto

División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Av. Córdoba 2351, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Av. Córdoba 2351, 4º piso (CP 1120), CABA, Argentina. divisiondermatologia@gmail.com



FOTO 1. Múltiples nódulos dolorosos a la palpación, móviles, no adheridos a planos profundos en miembros inferiores.



FOTO 2. Ulceración de 4 cm de diámetro de fondo sucio, secreción oleosa, tejido necrótico bien delimitado y borde perilesional eritematovioláceo.

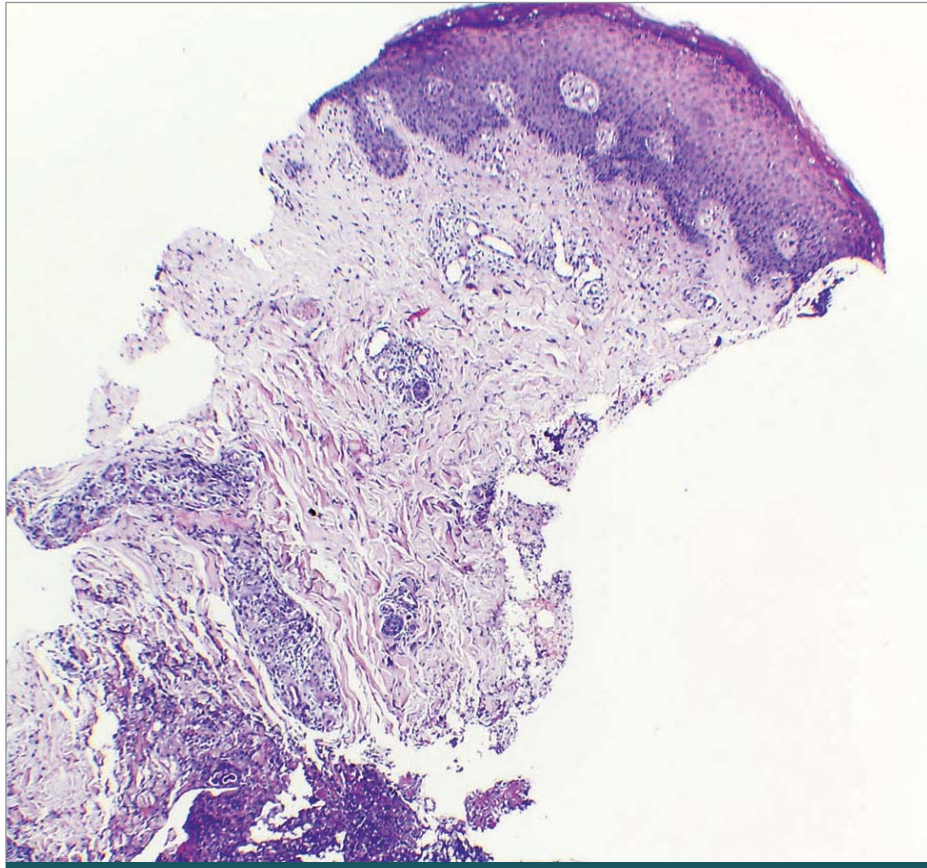


FOTO 3. Epidermis con capa córnea ortoqueratótica, dermis papilar sin alteraciones (H y E. 40x).

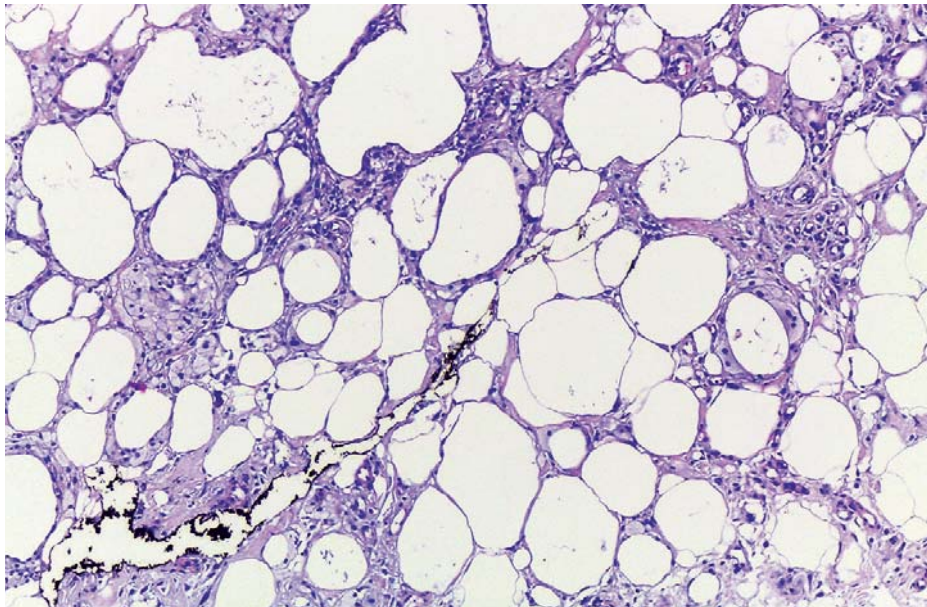


FOTO 4. Dermis reticular e hipodermis con presencia de moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Hipodermis con septos engrosados, acúmulos de histiocitos espumosos y aisladas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, que comprometen a nivel septal y paraseptal con infiltración focal del lobulillo, sin evidencia de signos de vasculitis (H y E 400x).

Diagnóstico

Paniculitis por déficit de alfa 1 antitripsina.

Comentarios

El déficit de alfa 1 antitripsina (A1ATD) fue descrito por Laurell y Eriksson en 1963.¹ Es una de las alteraciones hereditarias más frecuentes en habitantes del norte de Europa. Se presenta aproximadamente en 1 de cada 5.000-7.000 individuos en América del Norte, y en países escandinavos aproximadamente 1 de cada 1.500-3.000.² En 1972 Warter³ comunica los primeros casos de paniculitis por déficit de alfa 1 antitripsina (A1ATDP). Existen en la literatura mundial alrededor de 100 casos publicados.³ Es una patología infrecuente, que afecta en igual proporción a hombres y mujeres en edades comprendidas desde la infancia hasta la octava década de la vida, con una edad media de aparición entre los 30 y 60 años.^{3,4}

En el A1ATD existe una mutación en el inhibidor de la elastasa neutrofílica, de herencia autosómica codominante, en el que se han identificado hasta el momento 120 alelos.³ El gen responsable se ubica en el cromosoma 14q31-32.3, que codifica la proteína SERPINA 1. La mutación más frecuente se presenta en homocigotos para el alelo ZZ (PI*ZZ); es ésta la más grave del A1ATD, coincide con el 95% de las mutaciones en las que hay una sustitución en la posición 342 de una lisina por ácido glutámico (fenotipo asociado a enfermedad hepática y paniculitis).^{1,5,6}

Las manifestaciones cutáneas por el A1ATD se expresan como múltiples nódulos eritematosos, dolorosos, que se necrosan y se ulceran, con drenaje de líquido claro, oleoso y/o serosanguinolento, que ayuda a diferenciarla de otras paniculitis. La resolución de las lesiones finaliza con la cicatrización.^{4,7}

La localización más frecuente es a nivel de tronco y raíz de miembros inferiores. También se ha comunicado la forma en placas subcutáneas eritematovioláceas induradas dolorosas. Se puede acompañar de compromiso del estado general del paciente, fiebre, pérdida de peso, anemia y tromboflebitis.⁷ En el 30% de los casos se ha asociado a traumatismo previo.¹⁶ En nuestra paciente no se registró dicho antecedente.

Además del compromiso cutáneo que es excepcional, diversos órganos pueden estar perturbados por el

A1ATD; éstos, en orden de frecuencia, son los pulmones, que pueden tener una afectación que se presenta en forma de enfisema,¹ y el hígado, que conlleva a un proceso cirrótico.¹ Otras manifestaciones de menor frecuencia son vasculitis, nefropatía, aneurismas de aorta abdominal, enfermedad pancreática endocrina y exocrina.^{1,6,7}

La histopatología por lo general es inespecífica. Los hallazgos histopatológicos presentan diversos estadios que corresponden a la evolución clínica de las lesiones.⁴ En las placas o nódulos se evidencia un infiltrado a predominio de neutrófilos en la dermis reticular con ensanchamiento de las fibras de colágeno; a nivel de hipodermis presenta una paniculitis lobular con infiltrado neutrofílico, aunque se puede ver compromiso septo-lobulillar. En úlceras generalmente se visualiza necrosis licuefactiva del tejido celular subcutáneo y disolución de colágeno dérmico; en cicatrices fibrosis sin o con mínimos cambios inflamatorios.

Como ayuda diagnóstica se puede solicitar la alfa 1 antitripsina sérica³, que se encuentra disminuida, Corresponde posteriormente el estudio del genotipo del paciente para establecer el tipo de déficit y las manifestaciones clínicas que pudiera presentar.

Los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta con estos hallazgos clínicos e histopatológicos son: pioderma gangrenoso, paniculitis pancreática y eritema indurado de Bazin. En estas dos últimas patologías serán tenidos en cuenta la clínica, los antecedentes personales, epidemiológicos y los hallazgos histológicos característicos de cada una de ellas.^{4,8}

Han sido propuestas múltiples opciones para el tratamiento de A1ATDP, pero ninguna ha demostrado ser totalmente específica ni efectiva. Entre dichas terapéuticas se hallan inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, corticoides, ciclosporina), antibióticos (doxiciclina, minociclina, dapsona), antipalúdicos (hidroxicloroquina, quinina) y otros como danazol, colchicina e indometacina.^{3,7,9}

Los mejores resultados se han obtenido con la terapia de reemplazo de alfa 1 antitripsina, en dosis de 60-90 mg/kg/semanal endovenoso (indicación off label en el tratamiento de A1ATDP) y utilizada en los casos refractarios y severos donde hay compromiso pulmonar o hepático. Uno de los grandes inconvenientes es su alto costo. También se ha comunicado la resolución espontánea de las lesiones sin ningún tipo de tratamiento.^{1,4,9}

Se debe recomendar a estos pacientes evitar el consumo de cigarrillo y alcohol, dado que puede precipitar hepatitis por A1ATD. También se debe sugerir el asesoramiento genético y el estudio de los descendientes del paciente afecto.^{1,7}

Como conclusión, resaltamos la importancia del dosaje de la alfa 1 antitripsina en la práctica clínica, principalmente en estas panniculitis que cursan con ulceración, para completar el diagnóstico, determinar las complicaciones sistémicas y encarar una correcta conducta terapéutica.

Agradecimientos: A la Dra. Lucila Donatti, médica de planta de la División Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Al Dr. Ariel Sehtman, médico de planta de la División Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Al Dr. Miguel Allevato, jefe de la División Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Al Dr. Alberto Devés, médico patólogo de la División Patología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Bibliografía

1. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A Review α 1-Antitrypsin Deficiency, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, 185: 246-259.
2. Campbell E.J. Alpha1-antitrypsin deficiency: incidence and detection program, *Respir. Med.*, 2000, 94 Suppl C: 18-21.
3. Gross B., Grebe M., Wencker M., Stoller J.K. et al. New Findings in PiZZ α 1 – Antitrypsin Deficiency-Related Panniculitis, *Dermatology*, 2009, 218: 370-375.
4. Rajpara A., Erickson C., Driscoll M. Review of alpha-1- antitrypsin deficiency associated panniculitis, *Open Dermatol. J.*, 2010, 4: 97-100.
5. Blanco I., Lara B., De Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema, *Orphanet J. Rare Diss.*, 2011, 6: 14.
6. McBean J., Sable A., Maude J., Robinson-Bostom L. α 1-Antitrypsin Deficiency Panniculitis, *Cutis*, 2003, 71: 205-209.
7. Saponaro A.E., Marini M.A., Bertrán J.L., Casas J.G. Panniculitis por déficit de alfa uno antitripsina, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2004, 54: 7-10.
8. Patterson J.W. Panniculitis, en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R., editors, *Dermatology*, 3rd ed., EU Elsevier, 2012, 1641-62.
9. Ortiz P.G., Skov B.G. Benfeldt E. α 1-Antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2005, 19: 487-490.

DERMATÓLOGOS JÓVENES



CASO CLÍNICO | RESPUESTAS

Respuestas correctas:

1, c; 2, c; 3, a, b, e; 4, e

Comentarios

La vasculopatía livedoide (vasculitis hialinizante segmentaria, atrofia blanca de Milian, livedo reticular con ulceraciones de verano y vasculitis livedoide) es una afección rara, que involucra un proceso vasooclusivo de la dermis mediado por alteraciones locales o sistémicas de coagulación o fibrinólisis. Idiopática o asociada a estados de hipercoagulabilidad (SAF, crioglobulinemia), colagenopatías y neoplasias, afecta más a mujeres jóvenes y la evolución es crónica con exacerbaciones en verano. Su diagnóstico requiere la

correlación clínico-patológica y es esencial la biopsia de piel.

Los criterios diagnósticos son: 1) máculas y pápulas purpúricas dolorosas y recurrentes con posterior necrosis y ulceración; 2) cicatrices atróficas blancas secundarias; 3) limitación a MMII, en ocasiones MMSS; 4) Histopatología: depósitos fibrinoides vasculares, escaso infiltrado inflamatorio perivascular, ausencia de polvillo nuclear.

La combinación AAS-pentoxifilina es la más eficaz para la cicatrización de úlceras y el alivio del dolor. También se utilizan dipiridamol, clopidogrel, heparina, warfarina, r-TPA, danazol, nifedipina, cilostazol, corticoides, colchicina, sulfasalazina, O2 hiperbárico, PUVA, ácido fólico y vitaminas B1 y B6.

Bibliografía

1. Achenbach R.E., Dupuy S. Livedo vasculitis [revista en Internet]. *Rev. Argent. Dermatol.*, septiembre de 2012, 93 (3). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000300001&lng=es> [citado: 11 de abril de 2013], ISSN 1851-300X.
2. Rodríguez Peralto J.L., Salamanca J, Segurado A. Vasculitis livedoide (atrofia blanca), *Dermopatología: Correlación clínico-patológica*, Editorial Área Científica Menarini, Barcelona, 2007, 148: 612-615.
3. Su-ying F., Pei-ying J., Chang-geng S. The significance of anticardiolipin antibody and immunologic abnormality in livedoid vasculitis, *Int. J. Dermatol.*, 2011, 50: 21-23.
4. Norma B. Primc, María del C. Boente, María del V. Frontini, Raúl A. Asial. Vasculitis hialinizante segmentaria, *Arch. Arg. Pediatr.*, 1998, 96: 268-270.