



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

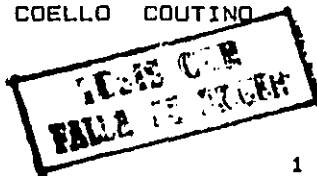
"ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO TERAPEUTICO ENTRE
YODURO DE POTASIO Y PLACEBO EN EL ERITEMA NUDOSO"

Handwritten signature
Vo Bo



SECRETARIA
TEMA DE TESIS RECEPCIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GENERAL
DERMATOLOGIA:
MEDICA

DRA. M. BEATRIZ COELLO COUTINO



MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
HERENCIA	4
INCIDENCIA	7
CUADRO CLINICO	9
ETIOPATOGENIA	13
a) Enfermedades producidas por Estreptococos	18
b) Tuberculosis	21
c) Lepra	24
d) Micosis	
- Dermatofitos	28
- Histoplasmosis	30
- Coccidioidomicosis	32
e) Medicamentos	33
f) Sifilis	37
g) Sarcoidosis	39
h) Enfermedad de Hodgkin	45
i) Leucemia	46
j) Enfermedades producidas por clamidias ..	47
k) Colitis ulcerativa	49
l) Salmonela	50
m) Enfermedad de Behcet	52
n) Embarazo	53
o) Hepatitis crónica activa	53
p) Cirugía por transposición	54
q) Otras causas	55
HISTOPATOLOGIA	57
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	63
a) Hipodermatitis nodular subaguda migrans ..	63
b) Vasculitis	66
c) Eritema indurado de Bazin	68
d) Vasculitis nodular	69
e) Enfermedad de Weber-Christian	70
f) Síndrome de Sweet	71
g) Necrosis grasa asociada a enfermedad pancreática	72
h) Lipogranulomatosis de Rothmann-Makai ...	73
EXAMENES DE LABORATORIO	75

TRATAMIENTO	76
NUESTRO ESTUDIO	81
BIBLIOGRAFIA	90

I N T R O D U C C I O N

El eritema nudoso (EN) es un proceso bien conocido, pero poco entendido en lo que respecta al mecanismo etiopatogénico.

Podemos definir al EN como un síndrome que puede presentarse de forma aguda, subaguda, crónica y recidivante. Está caracterizado clínicamente por un periodo prodrómico seguido de la aparición de múltiples nudosidades uni o bilaterales localizadas principalmente en las caras anteriores de las extremidades aunque se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo.

Su etiología puede ser múltiple, tanto infecciosa como no infecciosa. En su patogénesis se encuentran involucrados fenómenos de hipersensibilidad (9,48,76).

Fue inicialmente descrito por Willan en 1798, quien originalmente escribió: "en el Eritema Nudoso, muchas de las lesiones son nódulos cianóticos alargados o redondos. La parte central se hace gradualmente elevada, dura y dolorosa y a partir del 7o. día se inicia su curación sin dejar cicatriz. Del 8o. al 9o. día el color rojo de las lesiones se hace azul o vinoso permaneciendo esta aparición de una semana a 10 días. El EN usualmente afecta las caras anteriores de las piernas.." (11,50).

El típico EN puede en ocasiones ser fácilmente distinguible de otras enfermedades. Se encuentra constituido como lo indica su nombre de nudosidades que son lesiones generalmente profundas y dolorosas, mal definidas, palpables mas que visibles, duran unas cuantas semanas y al ir involucionando no dejan huella clínica. Histológicamente se ha observado cierto grado de fibrosis (63).

Es importante hacer la diferenciación entre nódulo y nudosidad ya que en la literatura encontramos que las lesiones las refieren como nódulos. Hay que recordar, que un nódulo clínicamente es un levantamiento bien limitado, firme y tiene una evolución que es más prolongada que la nudosidad.

Se dice que la lesión dura un período de meses o años y que al curar siempre deja cierto grado de cicatriz. Además histológicamente se diferencian en que el nódulo se encuentra constituido por un infiltrado de histiocitos mientras que en la nudosidad encontramos básicamente linfocitos.

Como se ha dicho, al parecer en su etiopatogenia se encuentra involucrada una reacción de hipersensibilidad retardada o tipo Arthus.

Las tres causas más importantes que se han encontrado hasta el momento son: infecciones por streptococcus, sarcoidosis y tuberculosis sistémica, independientemente en donde se encuentre el foco primario (9).

Día con día aumenta la lista de los diferentes agentes etiológicos e incluyen diversos tipos de bacterias, hongos, virus, medicamentos y hasta autoantígenos que se encuentran en padecimientos en donde el proceso de autoinmunidad es el principal disparador y que se engloban en el término de enfermedades de la colágena (p. ejm. LES, AR, SS, PAN, etc.).

Histológicamente se puede definir como una reacción inflamatoria de tipo inmunológico que afecta fundamentalmente los pequeños vasos de la dermis y tejido celular subcutáneo; trayendo como consecuencia la formación de las lesiones.

Esto ha llevado a algunos autores a considerar al EN como una vasculitis o como un proceso "inflamatorio" de las arterias (82) aunque no todos los autores aceptan este concepto.

H E R E N C I A

Es un hecho que los factores genéticos son un importante rasgo en la patogénesis de numerosas enfermedades.

Se sabe que el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), es un sistema génico muy polimorfo que se encuentra involucrado en diversas funciones. Entre estas tenemos la respuesta a tejidos, el rechazo de tumores y células modificadas, la respuesta inmune contra antígenos exógenos y en los niveles séricos de algunos componentes del complemento.

El MHC se encuentra relacionado también al fenómeno de autoreconocimiento incluso entre células no inmunocompetentes. Se ha visto asociado a enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas, muchas de ellas con cuadros de autoinmunidad.

Una de las aplicaciones más importantes del sistema HLA es la relación con un determinado número de enfermedades. En humanos se han descrito hasta la fecha más de 40 entidades asociadas. Día con día esta lista aumenta y actualmente no es raro encontrar padecimientos que hayan sido asociados con determinados antígenos de histocompatibilidad .

En el EN, Booth y cols. consideraron que hay una predisposición hereditaria de ciertos individuos para

responder a determinadas infecciones de esta manera (25).

Hasta el momento no se ha logrado identificar un tipo específico de HLA como tal, plenamente relacionado a fenómenos de hipersensibilidad. Lo que sí se ha observado, es que en enfermedades como la Sarcoidosis que en algún momento de su evolución presenta EN y artritis, la frecuencia de encontrar HLA BB en estos pacientes es más alta que aquellos que no presenten las manifestaciones cutáneas y articulares.

Guyatt y col. en 1982, estudiando 25 pacientes con EN en donde 7 de los cuales presentaban sarcoidosis con datos de artritis, la tipificación de HLA BB fue considerablemente más importante comparado con los pacientes sin sarcoidosis.

Al parecer el HLA A1 y BB se han asociado a susceptibilidad por infecciones. Actualmente se dice que el HLA B/DR y otros antígenos de histocompatibilidad estrechamente ligados. Estos parecen ser los locus responsables del aumento de esta susceptibilidad.

Sin lugar a dudas, los estudios indican que estas asociaciones son debidas a desequilibrio de unión entre HLA A1 y BB.

Se ha comprobado que el HLA BB/DR3 es un modulador de las funciones inmunes y que esta relación se encuentra alterada en procesos en donde la capacidad inmunológica por alguna causa no funciona adecuadamente.

En pacientes en quienes se han tipificado HLA B8/DR3, presentan defectos en los receptores fc de los macrófagos y la alteración en esta disposición antigénica, podría explicar la aparición del EN (26).

Si bien, aunque esto parece ser el inicio de la influencia del campo de la inmunología en esta entidad, aun faltan muchos puntos por aclarar .

I N C I D E N C I A

La incidencia de la enfermedad varia de un país a otro. Es difícil establecer porcentajes aproximados ya que esta depende fundamentalmente de los diferentes agentes etiológicos. Además de que va a variar de acuerdo a la edad, sexo o localización geográfica (62).

Se ha visto que con el tiempo, los agentes etiológicos que eran importantes en una determinada época, en otra no lo son.

Tenemos por ejemplo la etiología tuberculosa que fué en su tiempo, una causa importante del padecimiento y que conforme se fue avanzando con medidas terapéuticas adecuadas, los porcentajes disminuyeron.

Así, Wallgreen y cols. reportaron que en Suiza, un 5% de todos los casos de EN no eran de origen tuberculoso. Contrario a este porcentaje, en Inglaterra se reportaba mucho mayor.

Por otro lado tenemos a las colagenopatías, que aunque muy probablemente hayan existido desde tiempos muy remotos, no se contaba con los medios adecuados para confirmar su diagnóstico por lo que no eran consideradas como posibles agentes etiológicos.

Se ha señalado por varios autores, que antes de la pubertad, la incidencia por sexos es igual (Booth y col.), pero después de este período, esto no ocurre así.

Probablemente las hormonas sexuales femeninas tengan un papel importante en relación a la etiopatogenia (25).

La mayoría de los reportes concuerdan que la mujer se afecta en el 90% de los casos, en una proporción de 3-4:1; en la mayoría de las veces se encuentra más en los años de mayor actividad hormonal, entre la menarca y la menopausia (61).

Revisando las distintas series, encontramos que Gordon y cols. en 1961, en 115 casos de EN, observa que es más frecuente en las mujeres entre los 15 y 24 años.

Spink reporta un intervalo de edad de 20-29 años, Johnson de 30-50 años y Doxiadis de 15-25 años (25).

En general se dice que el padecimiento tiene un pico entre los 20-30 años (57) siendo raro después de los 50 años (47).

Se ha encontrado que la incidencia de igual manera varía con las diferentes estaciones del año. Es más frecuente durante los meses fríos y disminuye durante el verano.

Esto podría ser explicado por una mayor frecuencia que se tiene en esos meses de infecciones de vías aéreas superiores principalmente por estreptococos y esto al parecer no difiere entre regiones urbanas y rurales (20,25,57). En Africa, Asia, Filipinas y México, la lepra es frecuente que curse con o determine EN (62). En el norte de Europa la *Yersinia Enterocolitica* se ha encontrado con mayor incidencia como agente etiológico de este padecimiento (38).

CUADRO CLINICO

Como ya se ha señalado, representa un síndrome que puede presentarse de forma aguda, subaguda, crónica y recidivante.

El cuadro clínico, frecuentemente es precedido de síntomas generales como fiebre, artralgias, adinamia, fatiga e incluso manifestaciones gastrointestinales.

La fiebre cuando esta presente, puede ser discreta o incluso llegar hasta 38-39 grados C. Está precedida generalmente por calosfríos y acompañada de sudoración.

Las manifestaciones articulares, que son las extracutáneas más frecuentes (11), se encuentran representadas por sintomatología a nivel de tobillos, rodillas y en menor grado: muñecas, codos y manos. Casi no se encuentran alteraciones en cuello y cara (50,75).

Las manifestaciones articulares incluyen, aumento de volumen, calor y rubor. Cuando la erupción es precedida por infecciones de vías respiratorias, se presenta un período de incubación de 7 a 14 días (50,57).

Las alteraciones cutáneas se caracterizan por nudosidades inflamatorias, eritematosas, dolorosas, blandas, bien limitadas, no supurativas. Cuando son múltiples al coalescer forman grandes placas.

Normalmente se presentan en las caras anteriores o

extensoras de las extremidades inferiores, aunque sabemos que las lesiones pueden aparecer en otras regiones. Es raro encontrarlas en brazos y cara. En los niños puede afectarse excepcionalmente caras de extensión de brazos e incluso la cara (11,34,55,62,69,75).

En los casos de EN por reacción leprosa, las lesiones se apostan de esta topografía pudiéndolas encontrar de manera ascendente y de forma recidivante (63).

Por lo general la enfermedad se resuelve de manera espontánea en un período de tiempo corto y para su tratamiento solo se requiere terapia sintomática. Las lesiones solitarias duran solamente algunas semanas.

La completa curación ocurre dentro del primer mes en el 70% de los casos y el resto van desapareciendo aproximadamente dos meses después (75). Nuevas lesiones hacen su aparición cuando otras van desapareciendo. El promedio de duración es de 1-8 semanas (61,73).

Se sabe que la duración del EN varía de acuerdo a la causa que le dió origen, siendo más prolongado cuando la causa es desconocida o si se presenta secundario a sarcoidosis. Al curar las lesiones no dejan atrófia dérmica o epidérmica residual. Únicamente se observan máculas hipo o hipercrómicas residuales con cierta descamación (50) o mínima pigmentación equimótica.

Cambios esclerosos o induración nunca se observan y la ulceración ocurre excepcionalmente; el eritema

multiforme puede coexistir en casos raros (20).

Las lesiones generalmente son pocas en número, hacen su aparición en diferente tiempo y en su involución producen una serie de cambios que semejan un hematoma en reabsorción. Se dice que en el EN idiopático, el curso es más variable (62).

El pronóstico de las lesiones es excelente. La presencia del síndrome obligan al médico a estudiar minuciosamente al enfermo para tratar de determinar la etiología, ya que no es raro que el EN sea una manifestación de una enfermedad sistémica no manifestada o bien, ser también un indicador de una tuberculosis oculta, por ejemplo.

Ataques recurrentes ocurren cuando la enfermedad subyacente o de base se presenta nuevamente. Con cada episodio, el paciente refiere el cortejo sintomático ya descrito (62).

Fine y cols. en 1969, siguiendo 9 pacientes con lesiones de EN que persistían hasta un lapso de 8 años, concluyeron que estos eran casos de un tipo que le llamaron crónico. Ellos mismos, lo consideran la misma entidad que el eritema nudoso migrans reportado por Bafverstedt así como la paniculitis nodular migratoria descrita por Vilanova y Pi&ol Aguade en 1956.

El eritema nudoso crónico es una erupción poco frecuente, con curso prolongado, impredecible y las lesiones se pueden continuar por años.

Las nudosidades generalmente son solitarias aunque en ocasiones pueden ser múltiples; los cambios inflamatorios presentados son mínimos. Son asintomáticos y nunca se ulceran o dejan cicatriz importante.

Topográficamente son unilaterales, presentándose con más frecuencia en la cara anterior de las piernas. A pesar de esto podemos encontrar lesiones en cualquier sitio. Inclusive se han reportado casos en donde se afectan primordialmente muslos y regiones glúteas (19). Los síntomas generales son raros en estos pacientes (57,59).

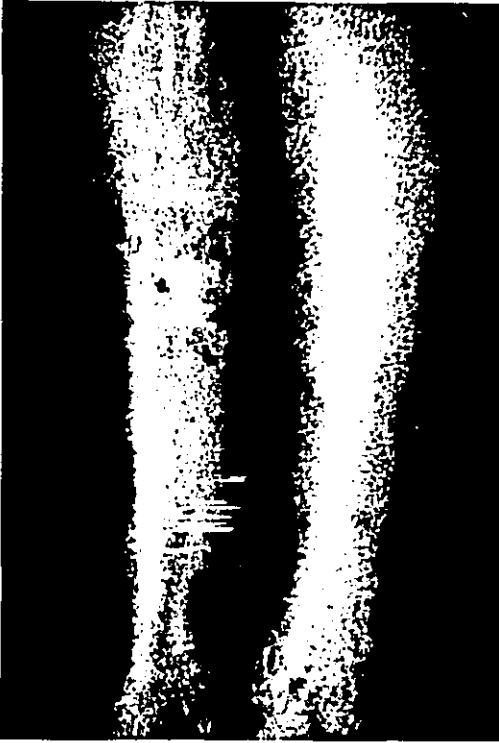


Fig. 1 y 2. lesiones características de EN. Las que se presentan en caras laterales no son raras.

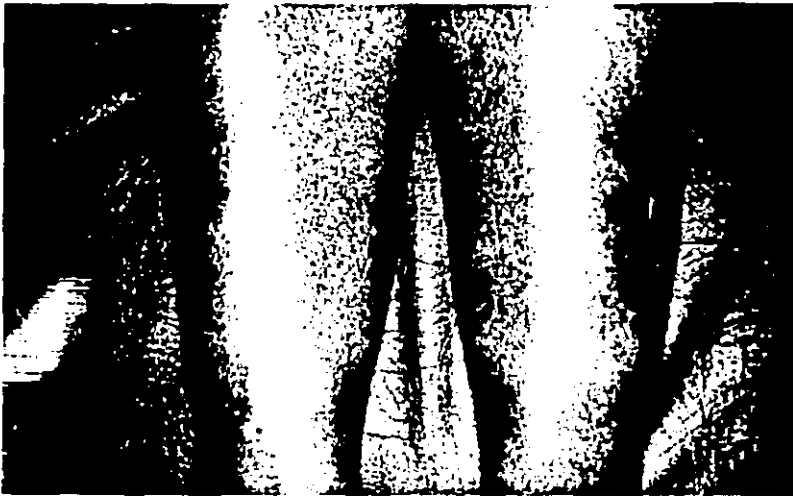


Fig. 3 y 4. Las lesiones solitarias son frecuentes y la mayoría de los pacientes ha tenido más de 2 brotes.

E T I O P A T O G E N I A

Sabemos que la etiología del EN es de lo más variada. Ya desde tiempos antiguos se encontraba relacionada a diversos padecimientos.

Testimonio de esto, lo tenemos desde 1921 en que Bloch y col. encontraron asociación con casos de tiñas o infecciones por tricofitosis. En 1929, Borgen describió la asociación de EN y colitis ulcerativa. Posteriormente en 1941, Hallestrom y cols. observaron la asociación con linfogranuloma venéreo.

En 1950 Rice-Oxley y Truelave describieron 4 casos de EN en mujeres en donde todas las lesiones se desarrollaron durante periodo de exacerbación de colitis ulcerativa presentando además de las lesiones cutáneas, fiebre como síntoma sistémico.

En 1951 Doxiadis y cols. postulan que la enfermedad es debida a fenómenos de hipersensibilidad a alérgenos bacterianos y que esto es un factor indispensable en la producción del padecimiento.

En 1952, Willcox y cols. incluyen como probables agentes etiológicos al virus del sarampión, pertusis, también asociado a linfogranuloma venéreo, gonorrea y coccidioidomicosis.

Se definía ya desde esa época, como un síndrome no específico y que aparecía más frecuente durante el

periodo activo de varios procesos infecciosos (25).

A pesar de que muchas enfermedades se encuentran asociadas con el EN, por lo menos en el 20% son idiopáticas.

La patogénesis del EN no es conocida hasta ahora en un 100%. Es probablemente un fenómeno de vasculitis que resulta como consecuencia de respuesta inmunológica a ciertos antígenos (45).

Actualmente, el padecimiento es conocido como una reacción de hipersensibilidad a una gran cantidad de agentes microbianos y no microbianos. Por lo común se considera como una reacción de tipo inmunológico mediada por células, que se despierta a una gran variedad de antígenos.

Se han implicado complejos inmunes en la patogénesis de las lesiones como consecuencia de una respuesta inmunológica principalmente de tipo III (reacción de Arthus), con depósito de IgM y C3 en las paredes de los vasos (55).

Esto es lo que hasta el momento más se ha aceptado. Aunque todavía algunos autores toman aún esto como circunstancial (36). En la actualidad se sabe que el síndrome clínico es una manifestación dérmica a numerosas y variadas entidades incluyendo fiebre por arañazo de gato, ornitosis, psitacosis, enfermedad de Reitter, lupus eritematoso sistémico, discrasias sanguíneas, síndrome de Behcet, meningococcemia,

influenza e infecciones por Trichophyton (13), por citar algunos.

El descubrimiento de ciertos mediadores de la inmunidad, ha servido de base para el entendimiento de la respuesta de hipersensibilidad. Estos mediadores son liberados por linfocitos al interactuar con antígenos específicos (36).

Sabemos que las linfocinas son sustancias biológicamente activas sintetizadas y liberadas por los linfocitos. Entre estas sustancias tenemos: MIF (factor inhibidor de los macrófagos), quimiotoxina (sustancia quimiotáctica para los leucocitos), citotoxina (que tiene actividad inespecífica de las células vivas), etc.

Como consecuencia de la liberación de estas sustancias, se produce daño a las células blanco con acumulación de macrófagos en los sitios de respuesta y la transformación blástica de los linfocitos no sensibilizados.

Por otro lado, tenemos que el MIF es un inhibidor de la inmunidad celular. Al estudiarlo, se ha encontrado relacionado con hipersensibilidad retardada. Parece probable que cuando existe exceso de MIF trae como consecuencia activación de macrófagos y por lo tanto, acumulación de importante infiltrado celular (36).

Diversos estudios serológicos indican que en el EN se encuentra un aumento en la producción de mediadores de la inmunidad.

Barr y Robinson en 1981, proponen que el

padecimiento es una reacción de hipersensibilidad retardada que afecta básicamente el tejido celular subcutáneo, pudiendo ser esto la razón de la patogénesis (4,5,64).

Los estudios de inmunofluorescencia revelan la presencia de inmunoglobulinas y depósitos de complemento en las lesiones juvenes de EN (75).

ENTRE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS QUE MÁS FRECUENTEMENTE SE HAN ASOCIADO TENEMOS:

BACTERIAS:

- Streptococcus beta hemolítico del grupo A.
- Mycobacterium tuberculosis y leprae.
- Neisseria gonorrhoeae.
- Treponema pallidum.
- Yersinia enterocolitica.
- Haemophilus influenza.
- Bordetella pertusis.
- Salmonella typhi.
- Escherichia coli.
- Shigella dysenteriae, boydii.
- Chlamydia psittaci y trachomatis.

VIRALES:

- Rubeola.
- Parotiditis.
- Sarampión.
- Hepatitis.

MICÓTICAS

- Trichophyton mentagrophytes.
- Histoplasma capsulatum.
- Coccidioides immitis.
- Blastomyces dermatitidis.

PADECIMIENTOS INMUNOLÓGICOS:

- Sarcoidosis.
- Lupus eritematoso sistémico.

- Artritis reumatoide.
- Enfermedad de Behcet.
- Dermatomiositis.

ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS:

- Enfermedad de Hodgkin.
- Leucemias.

MEDICAMENTOS:

- Sulfonamidas y derivados.
- Anticonceptivos orales.
- Yodo.
- Bromo.
- Penicilina.

De estos padecimientos, solamente vamos a mencionar los mas importantes. En algunos su hallazgo ha sido mas bien casual.

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR ESTREPTOCOCOS

Los Streptococcus son microorganismos esféricos, ovoides, forman cadenas y están ampliamente distribuidos en la naturaleza.

Algunos se consideran miembros de la flora humana normal mientras que otros se encuentran asociados con padecimientos importantes. Estas enfermedades son atribuidas en parte a la infección por el Streptococcus y en parte a fenómenos de hipersensibilidad.

Su estructura antigénica se encuentra constituida básicamente por:

- Carbohidrato C: que es importante para separar los diversos grupos de Streptococcus.
- Proteína M: relacionada con la virulencia del Streptococcus del grupo A. Interfiere con la ingestión del microorganismo por los fagocitos.
- Sustancia T: no relacionada con la virulencia.
- Nucleoproteínas.

El microorganismo produce diversas enzimas como la estreptoquinasa, estreptodornasa, hialuronidasa, toxina eritrogénica, hemolisinas, etc. Se asocia directamente con diversos padecimientos como erisipela, impétigo, sepsis, fiebre puerperal, amigdalitis y endocarditis bacteriana.

Enfermedades por hipersensibilidad a diversos

antígenos del estreptococo son la glomerulonefritis aguda, fiebre reumática, etc. (30).

Con respecto al EN, padecimientos relacionados con Streptococcus se observaron desde hace tiempo. Así tenemos que Spink en 1937 reportó que el 30% de los pacientes con EN, tuvieron amigdalitis o faringitis aguda, antes o durante las manifestaciones cutáneas. Este autor postuló que las infecciones por estreptococo tienen un papel importante en la etiología del EN más que la tuberculosis.

Recalcó que la aparición de EN, se puede relacionar con gingivitis o caries. Rollof en 1949, encontró que de 42 casos de tuberculosis primaria que presentaron EN, en el cultivo faríngeo se aisló streptococcus beta hemolítico además de títulos altos de antiestreptolisinas.

Doxiadis y cols. en 1951, postula que además de la relación de EN con tuberculosis, también se acepta entre éste y las infecciones por streptococcus. Booth en 1953 sugiere que la infección por streptococcus puede ser factor desencadenante del padecimiento. Esto fue confirmado posteriormente por Fry y cols. (25).

En los Estados Unidos de Norteamérica, las infecciones por streptococcus se han reportado como la causa más frecuente asociada con EN (71). Cuando este microorganismo produce las lesiones, estas aparecen 2-3 semanas después de la faringitis.

A pesar de que por mucho tiempo se pensó que la causa más importante de EN era la tuberculosis, estudios posteriores demostraron que muchos pacientes de manera asociada presentaban infecciones secundarias por streptococcus.

TUBERCULOSIS

Dentro del grupo de las Mycobacterias, tenemos a Mycobacterium tuberculosis y M. leprae. Estos bacilos no se pueden clasificar como gram positivos o negativos, sino que se consideran bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR).

La tuberculosis es producida por una bacteria aeróbica estricta por lo que los órganos más frecuentemente afectados son aquellos que tienen tensión de oxígeno relativamente alta.

En México sigue siendo una enfermedad importante. En otros lados del mundo su incidencia es baja. Cuando el huésped tiene el primer contacto con el bacilo tuberculoso, se observa una lesión aguda exudativa que se desarrolla rápidamente en los nódulos linfáticos regionales. De manera frecuente cura con rapidez.

Se puede observar necrosis masiva con caseificación que usualmente se calcifica. La reactivación de la tuberculosis se caracteriza por lesiones tisulares crónicas, formación de tubérculos, caseificación y fibrosis.

En el curso de la infección primaria, el huésped adquiere hipersensibilidad al bacilo tuberculoso que se hace evidente con el desarrollo de la reacción a la

tuberculina. La inmunidad de la tuberculosis es mediada por linfocitos T, que se despierta mediante la estimulación de antígenos específicos. Se produce la liberación de algunas linfocinas que fagocitan y lisan a las micobacterias.

El papel de las inmunoglobulinas en el proceso, es menos claro, aunque se ha encontrado frecuentemente incremento de IgA en pacientes con tuberculosis activa. El bacilo tuberculoso puede afectar pulmones, tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, riñones, genitales masculinos y femeninos, columna vertebral, glándulas adrenales y meninges, entre otros.

La susceptibilidad al bacilo, está en función de dos elementos principales: el riesgo de adquirir la infección y la probabilidad de desarrollar la enfermedad clínica. La infección ocurre en las primeras décadas de la vida tanto en poblaciones urbanas como en las rurales.

A principios del siglo, la tuberculosis fue la enfermedad más frecuentemente relacionada con EN. Se señalaba que incluso la administración de la vacuna, BCG ó OPD, podían precipitar las lesiones cutáneas (75).

En la Gran Bretaña y algunos países del norte de Europa, la tuberculosis fue la causa más frecuentemente asociada (71). Wallgren y cols. en 1938, observaron que de 34 niños con EN, la prueba a la tuberculina era negativa antes de presentar las lesiones cutáneas.

En 1949 Doxiadis y cols. demostraron que de 100

niños con EN, 88 tenían la prueba a la tuberculina positiva. En 1955 Verney y col. encontraron que el 60% de los pacientes pediátricos con EN, desarrollaron tuberculosis nodular y un paciente presentó mielitis transversa.

Por esta razón, durante mucho tiempo se sospechó tuberculosis cuando un paciente tenía las lesiones cutáneas de EN e incluso aconsejaban realizar un seguimiento de estos casos por medio de radiografías cada 6 meses durante 2 años (25).

Se veía que el EN se desarrollaba en los niños cuando sus pruebas cutáneas se hacían fuertemente positivas (49).

Con el advenimiento de métodos terapéuticos adecuados para estos pacientes, la incidencia del padecimiento ha disminuido, por lo que ahora ya no se considera una enfermedad que produzca frecuentemente lesiones cutáneas de este tipo.

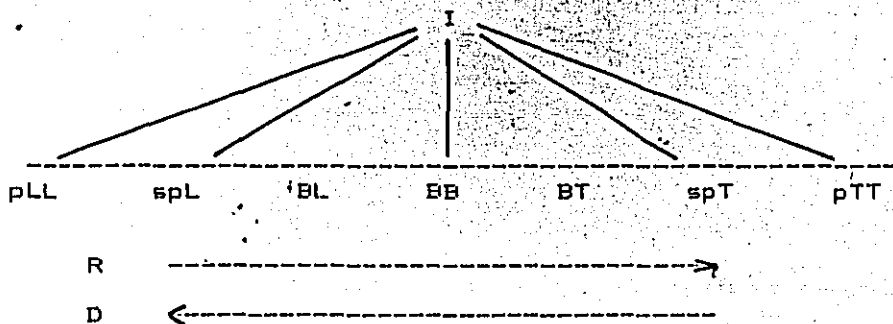
Diversos autores hacen incapién que la incidencia de EN por tuberculosis ha disminuido en comparación con las infecciones por streptococcus beta hemolítico que de manera contraria ha aumentado significativamente (12).

Las características de las lesiones cutáneas son las mismas que ya se describieron cuando hablamos del cuadro clínico en general

L E P R A

Se considera como una enfermedad infecciosa crónica, de baja transmisibilidad, producida por *Mycobacterium leprae* a la cual se le ha demostrado una aptencia especial por la piel y el sistema nervioso periférico aunque en un momento determinado puede afectar muchos más sistemas.

Según la clasificación espectral de Redley-Jopling, el organismo parasitado presenta un espectro clínico que depende del estado o respuesta inmunológica hacia *M. leprae*.



Es una enfermedad polar. Por un lado, tenemos el polo de alta resistencia (T) en donde en huésped monta una adecuada respuesta inmune y clínicamente se manifiesta por placas infiltradas nodulares, bien

delimitadas. Aquí la afección a nivel de nervios es más importante. No encontramos bacilos y el Mitsuda es positivo. Histológicamente hay formación de granulomas con células epiteloides.

En el lado opuesto, los casos lepromatosos (L), se caracterizan por una dicotomía inmunológica, es decir, por disminución de la inmunidad celular con un aumento de la inmunidad humoral. Se considera el polo de baja resistencia y clínicamente se puede manifestar por nódulos, placas infiltradas, manchas o una infiltración difusa de la piel. Estos pacientes presentan gran cantidad de bacilos y de anticuerpos de tipo IgM, IgE e IgG. La reacción de Mitsuda es negativa.

Intermedios a estos polos, se encuentran los casos dimorfos o "bordeline" que se consideran casos cambiantes y se manifiestan dependiendo del lado del espectro que se encuentren.

Los casos indeterminados o incaracterísticos (I) son aquellos que aún no se han definido claramente hacia que lado del espectro se an a establecer y se consideran por algunos autores, como el resultado de criterios insuficientes para clasificar un caso.

A las manifestaciones agudas que se encuentran en el polo L, las podemos dividir en:

TIPO I: Reversa y degradación. Por recuperación o deterioro de la inmunidad celular.

TIPO II: Reacción leprosa. Por alteración de la inmunidad humoral.

La reacción leprosa, que es una reacción inmunológica mediada por complejos inmunes tipo III de Arthus, es exclusiva de la lepra lepromatosa. Se presenta en las tres cuartas partes de los pacientes lepromatosos (LL nodular, difusa y BL) y en algunos casos se presenta dentro del primer año de haber iniciado la quimioterapia (45).

Esta se encuentra constituida básicamente por tres cuadros: EN, eritema multiforme y eritema necrozante o fenómeno de Lucio (solo en LLD). Clínicamente la reacción leprosa puede ser aguda, subaguda y crónica. Los pacientes generalmente presentan artralgias y fiebre que puede ser discreta o bien, elevada y como datos de laboratorio importantes hay hipergammaglobulinemia, anemia, leucocitosis, aumento de VSG, albuminuria transitoria, anticuerpos y complejos inmunes circulantes.

Como ya se había señalado se considera al EN, como una reacción mediada por complejos inmunes. En los pacientes con EN por reacción leprosa, encontramos alta incidencia de anticuerpos de los que se incluyen: anticuerpos antinucleares, FR, anticuerpos antitiroglobulinas, VDRL falso positivo, etc. (69).

Modlin y cols. en 1985, estudiando 22 pacientes con LL, encontraron que hay un aumento en la relación linfocitos cooperadores/supresores en los tejidos de pacientes con EN por reacción leprosa, siendo baja la

proporción en aquellos que no presentaban EN (45).

Se ha observado un incremento en la cantidad de autoanticuerpos órgano- específicos así como no órgano- específicos. Diversos estudios reportan aumento en los niveles de IgG durante las reacciones leprosas.

Reichlin y cols. por otro lado, observaron bajos niveles de euglobulinas en pacientes con LL sin EN comparados con aquellos con ENL. Sharma y cols. en 1982, reportan aumento considerable de IgG en pacientes con ENL (66).

Estudios de coagulación en pacientes con EN por reacción leprosa se han llevado a cabo principalmente por Wirawan y cols., los cuales han encontrado alteración en el proceso de la coagulación que vuelve a la normalidad cuando el paciente no se encuentra en fase activa de la reacción (83).

Es importante recalcar que la lepra como causa de EN en nuestro medio, ocupa uno de los lugares más importantes.

M I C O S I S

DERMATOFITOSIS: Desde hace tiempo, se postulaba que el EN de manera excepcional, se encontraba en asociación con dermatofitosis superficial. Desde 1928 Bloock y cols. reportan un caso de EN asociado a *I. gypseum*. Franks y cols. en 1952 refieren un caso de parasitación con *I. sulfureum* el cual tenía múltiples lesiones de kerión presentando además EN.

Son varios los reportes de la literatura. El *I. oculaurophytes* se relaciona en un principio, cuando Smichy cols. reportan el primer caso de EN y kerión de Celso, realmente no se le había dado la importancia ya que, como decía Bisseru en 1968, las lesiones a menudo se infectan secundariamente con *streptococcus* por lo que se duda si el dermatofito es o no el estímulo inicial (13).

Se sabe que las infecciones por *Trichophyton* en su mayoría no producen respuesta inmunológica por parte del huésped. Se ha visto que en infecciones superficiales con algunas especies de *Trichophyton* se produce liberación de antígenos bajo el tratamiento con griseofulvina (55).

La importancia de la hipersensibilidad en los dermatofitos fué descrita por Bloock Labouchere en 1925.

Los factores que afectan la resistencia por parte

del huésped a las infecciones por dermatofitos, es desconocida. Jones y Green sugieren que se encuentran involucrados mecanismos de inmunidad mediada por células además de liberación de mediadores como son "inhibidor sérico y transferrina" (29).

Martínez-Roig y cols. en 1982, reportan 3 casos de EN por *I. mentagrophytes*. Las pruebas intradérmicas realizadas en estos pacientes fueron positivas tanto humoral como celular.

Las diversas investigaciones señalan que las fracciones de polisacáridos aislados del micelio de *I. mentagrophytes*, son antígenos bastante específicos. Los azúcares que componen estos polisacáridos son manosa, glucosa y galactosa. Se ha visto que estos productos pueden producir liberación de anticuerpos que son los responsables de la reacción inmediata (55).

De las MICOSIS PROFUNDAS, muchas enfermedades se han asociado. Incluyen entre estas a la histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis. Esta última en la mayoría de las publicaciones ni siquiera la mencionan.

Estas tienen un importante papel en la ocurrencia del EN en el Oeste de los E.E.U.U. (Coccidioidomicosis) y en el Missisipi y río Ohio (62).

HISTOPLASMOSIS: La Histoplasmosis es una micosis profunda del sistema reticulo endotelial, producida por Mycoplasma capsulatum, que se encuentra en zonas tropicales y subtropicales. En áreas endémicas una gran proporción de habitantes se encuentran infectados en etapas iniciales de su vida aunque no presentan síntomas.

Es tres veces más frecuente en el hombre que en la mujer y se encuentra principalmente en mineros, guaneros y arqueólogos. Las esporas se encuentran en el guano de los quirópteros y penetran en un 98-99% por vías respiratorias.

Excepcionalmente pueden penetrar por vía cutánea. El período de incubación es de 5-20 días y en ocasiones la infección puede ser asintomática o se pueden encontrar desde síntomas catarrales discretos hasta severos con cuadros de neumonía.

Histoplasmosis diseminada severa se le puede encontrar en niños o individuos inmunodeprimidos. Además de la afección del pulmón se puede hallar linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (30).

Se estima que el EN se presenta hasta en el 0.5% de los pacientes que se encuentran infectados con histoplasmosis y es más frecuente en aquellos que presentan manifestaciones extrapulmonares como artralgias.

Ozols y cols. en 1981 reportaron que el EN ocurre

en alrededor del 4% de los casos sintomáticos. Observaron que de 231 pacientes, solamente 11 de 217 con fase sintomática presentaban EN; siendo ausente en aquellos con la enfermedad diseminada .

El brote de lesiones cutáneas aparece en fases iniciales del padecimiento . El EN ha sido descrito previamente como complicación de histoplasmosis con una mayor frecuencia durante las epidemias. La incidencia se calcula de un caso en 200 enfermos sintomáticos.

El 90% de los pacientes con lesiones cutáneas, son mujeres , comparando con el promedio de incidencia del padecimiento que es igual en ambos sexos. A ningún paciente de las series reportadas, se le ha asociado EN e histoplasmosis diseminada (49).

Leznoff y cols. en 1964, postulaban que el EN representa una reacción de hipersensibilidad asociado con rápida eliminación del organismo, además de que las lesiones pueden ser consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpos en piel.

Las lesiones se resuelven generalmente de manera espontánea o responde a antiinflamatorios suaves .

James y cols. en 1961, en un estudio de 105 pacientes con histoplasmosis, notaron que en el 75% de sus casos, dos semanas antes de iniciarse con lesiones cutáneas de EN, presentaban dolor articular.

Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son pies, tobillos y manos. Las manifestaciones

articulares remiten espontáneamente y la patogénesis de esta afección articular no se ha explicado al 100%, aunque se dice que pudiera ser por complejos inmunes circulantes.

Al estudiar el líquido sinovial únicamente se ha observado discreto infiltrado inflamatorio. Se ha propuesto que estas manifestaciones asociadas a EN en pacientes con histoplasmosis, representa una gran respuesta de hipersensibilidad e inmunidad celular (58).

COCCIDIIDOMICOSIS: Este padecimiento está causado por Coccidioides immitis. Es más frecuente en el sureste de los Estados Unidos (Nuevo México, Texas y California), estados norte de México y Argentina. Esporádicamente en Nicaragua y Honduras.

No es un hongo dimórfico. Sufre un cambio de la forma micelial a espora o levadura que es la forma infectante.

El padecimiento se adquiere por vías respiratorias mediante la inhalación de artrosporas y en el 90% puede pasar inadvertida dejando únicamente huella radiológica transitoria e inmunidad. Dependiendo del estado inmunológico podemos encontrar un cuadro pulmonar que puede ir desde uno gripal hasta datos de bronconeumonía.

Del 5-10% o hasta el 40% descrito por algunos autores, estos pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad 1-2 semanas después en forma de EN o

eritema multiforme.

Se ha observado que únicamente en el 1% de los casos, el padecimiento se disemina produciendo alta mortalidad. Cuando se presenta el EN, constituye una respuesta de hipersensibilidad al antígeno del hongo que traduce un pronóstico favorable para el paciente.

La infección por este hongo, es una de las causas más frecuente de las lesiones cutáneas en áreas endémicas. De igual manera que en la tuberculosis; las lesiones aparecen al mismo tiempo que la intradermorreacción se hace positiva. La presencia de lesiones, al igual que en la Histoplasmosis, representa un buen pronóstico (30,42,47,75).

M E D I C A M E N T O S

Desde 1950, Rollofy cols. fueron los primeros en observar la asociación de EN en pacientes con tuberculosis que habían sido tratados con sulfonamidas. Ya antiguamente estos mismos autores, habían reportado una lista de las causas de las lesiones cutáneas que ocurrían en asociación al tratamiento con sulfatiazol en niños con tuberculosis.

Quedaba en duda si las lesiones cutáneas eran debidas al medicamento o eran por el mismo proceso fímico.

Son muchos los tipos de reacciones a medicamentos.

Los efectos tóxicos de los medicamentos en algunos casos pueden ser identificados pero en la gran mayoría, es difícil y en la mayoría aún faltan muchos puntos por aclarar.

Antiguamente, estos efectos, que a veces eran por deficiencias enzimáticas, se etiquetaban como "alergia" a medicamentos. Se sabe que los mecanismos patogénicos son diferentes de un individuo a otro. Así por ejemplo, en individuos acetiladores lentos que reciben hidralazina, es más frecuente que se produzcan lesiones de lupus eritematoso (25).

Las causas más frecuentemente identificadas en el EN es por el uso de uno o más medicamentos, pero a pesar del incremento en el número de agentes farmacológicos, no ha aumentado de igual manera la incidencia del padecimiento (75).

En las reacciones de hipersensibilidad se encuentran involucradas las reacciones por medicamentos, entre éstas tenemos:

REACCIONES DE TIPO I: Están representadas por aquellas reacciones mediadas por IgG o reagentes. Son a las que se atribuye la anafilaxia que puede llevar al paciente a la muerte. Se considera a la IgE como anticuerpo especial porque es citofílico (une células corporales), teniendo especial apetencia con las células cebadas.

REACCIONES TIPO II: En esta reacción se encuentran involucrados anticuerpos de tipo IgM o IgA. En este

grupo entra la anemia hemolítica, trombocitopenia y granulocitopenia, entre otros.

REACCIONES DE TIPO III: Es el tipo que más frecuentemente se encuentra involucrado en reacciones a medicamentos. El antígeno aquí es el fármaco o un complejo formado por fármaco + proteína. Este complejo estimula la formación y producción de anticuerpos. Entre las enfermedades más importantes tenemos: enfermedad del suero, fiebre, urticaria, exantemas, y algunos autores incluyen al EN y eritema multiforme.

REACCIONES TIPO IV: Que se encuentra mediada principalmente por linfocitos T.

El término de "reacciones pseudoalérgicas", que frecuentemente se emplea en Europa, quiere decir que se parece a una reacción a medicamentos, pero el evento inicial no es una reacción entre antígenos derivados de medicamentos o anticuerpos.

En esta reacción hay liberación de mediadores de hipersensibilidad por otros mecanismos. Se liberan anafilatoxinas, calcio, lecitina, proteína A, linfocinas y otras sustancias. Por otro lado, diversos autores refieren que estas reacciones son debidas a la estimulación del metabolismo del ácido araquidónico.

El EN se ha visto asociado a yodo, bromo, penicilina, sulfonamidas, anticonceptivos orales y otros medicamentos como salicilatos, barbitúricos, etc. (14)

Los anticonceptivos orales, fueron asociados inicialmente por Holcomb en 1965 (10). El EN se

considera una complicación rara por el uso de anticonceptivos orales y, generalmente cede al suspender el medicamento (5,72). Es menos frecuente esta asociación ahora que en años anteriores, ya que los productos actuales contienen menor cantidad de estrógenos (61,75). Las recurrencias son comunes (62)

Savel y cols. en 1970, describen no solo la asociación de EN con anticonceptivos orales, sino también de eritema multiforme.

Estos mismos autores demostraron que mestranol in vitro, es estimulador linfoblástico. A pesar de esto se dice que los componentes de los anticonceptivos, producen la reacción mediante fenómenos de hipersensibilidad (10).

Por otro lado, se ha postulado que ni los estrógenos ni la progesterona causan directamente el EN, sino que crean un medio adecuado para que se presenten las lesiones.

Esta comprobado, que el embarazo y los anticonceptivos orales interfieren con el sistema inmune. Estudios in vitro demuestran que la respuesta de linfocitos a mitógenos disminuye en el embarazo - - (5,72). La incidencia del EN aumenta en mujeres después de la pubertad y disminuye después de los 40 años.

Salvatore y Linch en 1980, comentan 5 casos de EN relacionado a embarazo y el uso de anticonceptivos orales. Poco a poco aumenta el número de casos

reportados, incluso se ha observado que se presenta más frecuentemente cuando el paciente toma medicamentos que inducen, mediante cualquier mecanismo, daño hepático (41).

Curiosamente, las lesiones cutáneas de eritema nudoso y la vasculitis pueden ser causados por el yoduro de potasio, siendo que estas lesiones pueden ser tratadas con el mismo medicamento (73).

La dificultad diagnóstica se presenta en muchos casos. Hay que diferenciar si es el medicamento lo que está dando las reacciones cutáneas o si es la enfermedad de base la responsable de estas manifestaciones (14).

S I F I L I S

La sífilis es una enfermedad sistémica, crónica, causada por el Treponema pallidum. Los antígenos del Treponema son desconocidos. En el huésped humano la espiroqueta estimula el desarrollo de anticuerpos. Las espiroquetas también producen la formación de sustancias semejantes a anticuerpos que se denominan reaginas que dan fijación de complemento positivas y pruebas de floculación.

La transmisión del padecimiento es por contacto sexual y tiene un periodo de incubación de

aproximadamente 3 semanas. Se manifiesta inicialmente por un chancro que desaparece de 3-6 semanas de manera espontánea.

Posterior a este período, tenemos el secundarismo que se manifiesta de 6 semanas hasta 6 meses de haber adquirido la infección y cuyas lesiones básicamente están constituidas por pápulas.

Estas dos primeras etapas se caracterizan por lesiones que son altamente infectantes. Por sífilis tardía, se comprenden aquellas lesiones que aparecen después de dos años de haber estado en contacto con el Treponema. En esta etapa encontramos lesiones a nivel de piel, sistema cardiovascular y sistema nervioso central (63).

A la sífilis, como causa de EN se le conoce desde hace tiempo. Sin embargo en la mayoría de los libros revisados, no aparece como tal (1).

Lutembacher en 1955 escribió que el EN se encuentra durante el secundarismo de la sífilis aunque reporta que había duda en este paciente, ya que quizás las lesiones eran debidas a una reactivación de una tuberculosis latente (25).

Cuando se presenta el EN en un paciente con sífilis, es consecuencia de la una reacción a antígenos extraños. En 1955 Frishman y Smetanin propusieron que las lesiones cutáneas solamente se presentan en aquellos pacientes que tienen una sensibilización previa por otras infecciones crónicas (1).

S A R C O I D O S I S.

Podemos definir a la sarcoidosis como una alteración multisistémica y granulomatosa. La etiología de esta entidad es desconocida. Se afectan más frecuentemente los adultos jóvenes, manifestada con linfadenopatía hiliar bilateral, infiltración pulmonar y lesiones cutáneas. Este padecimiento no se ha encontrado con manifestaciones cutáneas en nuestro medio.

En menor proporción, se involucra nódulos linfáticos periféricos, bazo, hígado, membranas mucosas y glándulas parótidas.

En su etiología se han asociado defectos en la regulación inmunológica de linfocitos B y T. Diversos estudios han propuesto que factores de susceptibilidad genética, parecen ser importantes, aunque hasta ahora no han sido determinados con precisión.

Se han establecido que las manifestaciones clínicas dependen del grado de actividad del padecimiento, además del órgano u órganos involucrados.

El paciente inicialmente puede presentar síntomas generales como fiebre, pérdida de peso y fatigabilidad (53).

Otros rasgos extrapulmonares de la sarcoidosis aguda son pirexia, artralgias e iritis (31).

Dentro de las lesiones cutáneas que se presentan en estos pacientes, encontramos placas infiltradas,

cicatrizales, lupus pernio y erupción maculopapular que se inicia de manera insidiosa. Estas lesiones se asocian con enfermedad crónica y por consiguiente los pacientes tienen peor pronóstico.

El EN usualmente se encuentra asociado con la forma aguda de la sarcoidosis. Este ocurre en la tercera parte de los pacientes, la incidencia varía de un país a otro. Generalmente se afectan mujeres en edades reproductivas o incluso arriba de los 50 años.

Se considera que el EN es la manifestación extratorácica más común de la sarcoidosis presentándose en aproximadamente 30-40% de los pacientes. La incidencia es mayor en mujeres de raza blanca. Los negros presentan menos lesiones de EN pero más frecuentemente del tipo crónico (40).

La mayoría de las veces remite unos pocos meses después de la presentación inicial y las recurrencias son raras. Macfarlane y col. en 1981 hacen el primer reporte de un paciente con tres episodios separados de EN linfadenopatía hilar e infiltración pulmonar (39).

Cuando los pacientes con sarcoidosis presentan artralgias, las articulaciones afectadas son básicamente tobillos, muñecas, rodillas y codos (51).

Se sabe que alrededor de dos terceras partes de los pacientes con manifestaciones articulares por sarcoidosis, presentan EN.

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas

se manifiestan pocos días después de iniciar con las manifestaciones articulares.

En el 60%, las lesiones de EN se encuentran en el tercio inferior de las piernas, aunque algunas veces las podemos ver cercanas a las articulaciones afectadas (25).

La presencia de manifestaciones articulares asociadas a lesiones de EN, conlleva a un buen pronóstico. Esto fue observado desde Lofgren al estudiar pacientes con sarcoidosis aguda o subaguda relacionados con EN. El notó que estos pacientes tienen un mejor pronóstico así como características inmunológicas diferentes, tales como alta frecuencia de complejos inmunes circulantes (56).

Se dice que en el 85% de estos pacientes, la enfermedad llega a la remisión total en dos años (40). En los últimos años, se han notado con más frecuencia la asociación de EN con sarcoidosis sobre todo en mujeres entre los 15-35 años, en donde las alteraciones pulmonares que se encuentran no son tan importantes (34).

La iniciación de los síntomas articulares no dependen del EN coexistente (51). Lo que si se ha visto, es que la persistencia de poliartralgias se asocia más con la entidad.

En los pacientes con sarcoidosis, se encuentran alteraciones en la respuesta inmune, caracterizados por

disminución o ausencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada. Por otro lado tenemos aumento de la inmunidad humoral asociado a granulomatosis de Kveim (60).

El EN se ha considerado como una enfermedad por complejos inmunes, por consecuencia, todos los pacientes con sarcoidosis lo pueden presentar en un momento dado.

En los pacientes con manifestaciones articulares, la presencia de granuloma sinovial ocurre más frecuentemente en aquellos que no tienen manifestaciones de EN. En contraste, la ausencia de este granuloma se encuentra más en los pacientes con lesiones cutáneas de EN.

Solamente Sokolow y Bienen en 1959, reportan un caso con granulomatosis sinovial, asociado a EN (25).

Cuando tenemos un paciente con síndrome de Lofgren con cambios radiográficos estadio I y EN, podemos presumir que el inicio de la sarcoidosis es reciente. La presencia del EN, constituye un marcador en lo que respecta a la duración de la enfermedad.

En general se considera como signo inicial de sarcoidosis. De estos pacientes, dos terceras partes (60%) tienen una imagen radiológica que retorna a la normalidad (8,36).

En relación a la patofisiología, la enfermedad se ha tratado de explicar como consecuencia de una depresión de la respuesta inmune, básicamente de la hipersensibilidad retardada; hay disminución de

linfocitos T cooperadores e incremento de linfocitos T supresores.

Los linfocitos B estan aumentados por lo que se producen en exceso diversos anticuerpos incluyendo factor reumatoide y anticuerpos antinucleares .

En los pacientes con sarcoidosis, la cuantificación de inmunoglobulinas han revelado que los niveles de IgG e IgM son normales, mientras que IgA, C1q y C4 están disminuidos (51).

En un estudio realizado por Valeyre en 1984, de los 63 pacientes con sarcoidosis, solamente en 7 se presentó EN. Al cuantificar los niveles séricos de inmunoglobulinas, se encontró que cuando el paciente presentaba localización extratorácica, la IgM se elevaba de manera considerable mientras que las IgA e IgG solamente tenían un discreto incremento.

La persistencia de hipergammaglobulinemia era indicativo de enfermedad activa (60).

Aparecen complejos inmunes circulantes en el suero sobre todo en estadios iniciales de EN y sarcoidosis, reflejando quizás un antígeno no identificado o una anomalía intrínseca inmune (39).

Desde los primeros estudios de niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina (SACE) en pacientes con sarcoidosis, se han detectado niveles elevados que van desde 29-80% (56). Romer y cols. han demostrado que otra característica de los pacientes con sarcoidosis y

EN asociado, es la presencia de niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (SACE) normales en el inicio del EN, seguido de un considerable aumento en las cifras de esta enzima.

En contraste con los pacientes sin EN, estos niveles se encontraban solamente en un 49%. No hay duda que la frecuencia de elevación de SACE es más alta que la reportada por Romer y cols.,

Observaciones clínicas y experimentales han demostrado que esta sustancia (SACE) actúa principalmente sobre los macrófagos.

Hasta la fecha no se ha comprobado relación con la actividad de la renina plasmática y angiotensina II. La enzima convertidora de angiotensina (SACE) no solamente se ha encontrado elevada en el suero de los pacientes con sarcoidosis, sino también en macrófagos alveolares.

La causa de esta elevación es desconocida. Probablemente este aumento refleje una acción sobre el metabolismo de las quininas (56) que se encuentran aumentadas en padecimientos que se caracterizan por proceso inflamatorio crónico.

Johnston y cols. en 1984, reportan un caso de sarcoidosis que simultáneamente presentaba vasculitis y EN. La presencia de complejos inmunes circulantes en este caso se demostró, atribuyéndose a este factor, ambos tipos de lesiones cutáneas (31).

ENFERMEDAD DE HODGKIN

En la piel podemos encontrar lesiones específicas y no específicas de la enfermedad de Hodgkin.

Las lesiones específicas son firmes, lisas, levantadas, infiltradas y en ocasiones eritematosas. Se observan con más frecuencia en el tronco, particularmente en regiones axilares y escápulas.

Las lesiones inespecíficas son más frecuentes y entre ellas se incluyen a la fiebre, fatiga, pérdida de peso, diaforesis y prurito. Se ha visto que el prurito aparece en el 10-15% de los pacientes siendo involucrado en su etiopatogenia alteraciones de electrolitos y enzimas proteolíticas.

La mayoría de lesiones inespecíficas ocurren en asociación con enfermedad de Hodgkin y se resuelven cuando la enfermedad es tratada. Otras manifestaciones inespecíficas son:

- a) Escoriaciones, piodermia y liquenificación.
- b) pigmentación.
- c) lesiones semejantes al prurigo.
- d) urticaria.
- e) eritema multiforme
- f) lesiones semejantes al eritema nudoso y eritrodermia

(78)

La asociación con EN fué descrita inicialmente en 1906 por Taylor y posteriormente por Muller en 1934 y Fraser en 1936.

A pesar de esto, esta relación en la mayoría de las revisiones no se comenta. En una publicación en la clínica Mayo en 1968, se sostiene que la enfermedad de Hodgkin puede ser un factor desencadenante del padecimiento en aproximadamente 0.8% de los casos.

Chalmers y col. en 1982, proponen que cuando un paciente presenta lesiones de EN de causa desconocida y nódulos linfáticos palpables, hay que descartar Enfermedad de Hodgkin (9).

L E U C E M I A

La asociación con leucemia es rara. Las lesiones cutáneas de la leucemia de igual manera pueden ser específicas y no específicas.

Las lesiones cutáneas específicas infiltrativas son manifestaciones raras de la leucemia linfocítica y granulocítica aguda, siendo más frecuente en la leucemia monocítica.

Se ha visto, que aproximadamente el 5.5% de los pacientes con leucemia granulocítica y en todos los casos crónicos, se presentan las lesiones.

Las lesiones que se encuentran asociadas a leucemia granulocítica, se producen básicamente por infiltración de granulocitos en piel, tejido celular subcutáneo y anexos. Son principalmente nódulos que varían de tamaño, de color rojizo o violáceo, no se ulceran y no involucionan espontáneamente.

Como lesiones inespecíficas tenemos a la púrpura, eritrodermia, herpes simple o zoster, urticaria, etc. Son lesiones que no se encuentran infiltradas.

Las lesiones cutáneas de EN, son más frecuentes en mujeres. La causa de estas lesiones es debido probablemente a que las células neoplásicas estimulan de alguna manera las células inflamatorias ya que histológicamente encontramos edema del tejido celular subcutáneo y septitis con escasas células inflamatorias.

Otra posibilidad es que el EN en estos pacientes, sea una expresión de hipersensibilidad de la piel porque las células leucémicas actúan como antígeno extraño (71).

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR CLAMIDIAS

Las clamidias forman un grupo de parásitos intracelulares, relacionadas estrechamente con bacterias gram negativas.

Se divide en dos grupos: Chlamydia psittaci y

Chlamydia trachomatis. Las clamidias poseen dos tipos de antígenos y ambos se localizan en la pared celular; estos grupos antigénicos los comparten todos los miembros de las clamidias (30).

Desde hace tiempo se le considera a la clamidia como un agente importante del EN. En un estudio realizado por Kousa en 1980 de 177 pacientes con infección por clamidia 9 casos (7%) presentaron EN.

Al igual que en otros padecimientos las mujeres son más frecuentemente afectadas. En casi todos los casos, las lesiones cutáneas fueron precedidas por sintomatología de infección de vías aéreas superiores. Como en el EN clásico, las lesiones desaparecieron entre 1-5 semanas sin dejar cicatriz (35).

En el Linfogranuloma venéreo que es causado por Miyagawanella lymphogranulomatosis, un miembro del género clamidia, los pacientes con este padecimiento, desarrollan EN cuando la prueba de Frei se hace positiva. El padecimiento se encuentra más frecuentemente en mujeres y hombres homosexuales. Además de las lesiones cutáneas podemos encontrar, fiebre, malestar, mialgias y artralgias (53).

COLITIS ULCERATIVA

El EN fué inicialmente asociado con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa por Holder en 1909, lo que fué comprobado posteriormente por otros trabajos.

La incidencia de EN y enfermedad de Crohn se considera del 5%, aunque hay estadísticas hasta del 20% (32); se dice que en general oscila entre 0.7 y 8% (2).

Greenstein y cols. encontraron lesiones cutáneas en el 8% de los casos de ileocolitis, 4% de ileitis regional y 15% de los casos de colitis granulomatosa (76).

El EN puede ser la complicación más frecuente en niños con colitis ulcerativa; ocasionalmente lo podemos encontrar asociado a enfermedad de Crohn (62), pero en general se ha visto que estas dos son causas menos frecuentes de las lesiones cutáneas.

La enfermedad inflamatoria intestinal es activa cuando se desarrollan las lesiones cutáneas (75). Areias y col. en 1984, encontraron que el 10.4% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentaron EN. Las mujeres estuvieron afectadas más frecuentemente que los hombres en una proporción de 2.7:1 y de igual manera, las lesiones cutáneas se asociaron con periodos de actividad intestinal (2).

Raramente el EN precede al inicio de la fase sintomática intestinal (32).

Por otro lado, tenemos que la enteritis por Campilobacter, que también se ha asociado con colitis y algunas manifestaciones extraintestinales como la artritis, colecistitis y endocarditis, también presenta EN.

Lambert y cols. en 1982, comunican un caso de una mujer quién tuvo colitis por C. jejuni y EN. En esta paciente se detectaron anticuerpos de tipo IgG con títulos de 1:640 cediendo posteriormente las lesiones cutáneas bajo tratamiento de la enfermedad de base (6).

Eastmond y cols. en 1982 reportan un caso que desarrolló EN dos semanas después del inicio de enteritis que mediante comprobación bacteriológica se detectó Campilobacter (16).

S A L M O N E L A

La Salmonela (Salmonella) es un bacilo gram negativo, aeróbico, móvil, crece rápidamente en medios ordinarios pero no fermenta lactosa y sucrosa. Forma ácido y gas de glucosa, maltosa, manitol y dextrina.

La estructura antigénica está formada básicamente por:

a) Antígeno H o flagelar: Los anticuerpos contra este

antígeno son básicamente de tipo IgG.

b) Antígeno O o somático: Forma parte de la pared celular de la bacteria. Los anticuerpos predominantemente contra este antígeno son de tipo IgM.

c) Antígenos Vi.

Como en todas las bacterias gram negativas, la pared celular contiene lipopolisacáridos que son liberados al haber lisis de la célula y actúan como endotoxinas (30).

Scott y cols. reportaron desde 1980, que la gastroenteritis por salmonela puede producir EN. Además es importante descartar la asociación de salmonelosis y colitis ulcerativa que en muchas ocasiones puede pasar inadvertida (76).

En octubre de 1981, se reportó una epidemia de gastroenteritis por Salmonella typhimurium en la cual estuvieron afectados 700 pacientes. El EN se presentó en 3 de estos pacientes, y desde ese entonces se concluyó que la salmonela puede ser un agente causal del EN (15,46,65).

ENFERMEDAD DE BEHCET

El síndrome de Behcet se caracteriza por úlceras orales recurrentes, úlceras genitales y alteración ocular.

Se considera una enfermedad de etiología desconocida y evolución crónica. Los síntomas cardinales son:

- Aftosis de la mucosa oral.
- Ulceración de la mucosa genital.
- Uveítis.
- Vasculitis
- Sinovitis
- Menigitis
- Flebitis o artritis.

La hiperergia cutánea se manifiesta por medio de la formación de una pústula en el sitio donde se realiza un trauma cutáneo.

El diagnóstico es básicamente clínico y las alteraciones de laboratorio son principalmente circulación de complejos inmunes en fases activas de la enfermedad (53).

El EN, al igual que en otras enfermedades que se caracterizan por la presencia de complejos inmunes circulantes, se puede presentar en estos pacientes.

E M B A R A Z O

En ocasiones en eritema nudoso se ha asociado al embarazo. Bombardieri y cols. en 1977, reportan el caso de una paciente que durante sus 4 embarazos, a partir del 2o. y 3er. mes, presentó EN. Las lesiones desaparecieron en el 5o. mes. Los síntomas se resolvieron espontáneamente (5).

Es posible que cambios inmunológicos en las pacientes embarazadas predispongan a estas lesiones cutáneas.

Además que estas pacientes presentan cambios hormonales que pudieran tener el mismo mecanismo de producción del eritema nudoso como los vistos con los anticonceptivos orales.

HEPATITIS CRONICA ACTIVA

Normalmente la hepatitis infecciosa es una enfermedad breve y autolimitada. Solo raras veces se pueden ver cuadros de hepatitis que continúan durante meses con hepatomegalia y señales bioquímicas evidentes que la lesión hepatocelular prosigue. Los enfermos con esta evolución pueden llegar a una recuperación final o bien llegar a una cirrosis postnecrótica.

Su etiología al parecer es debida a infección recurrente viral, pero aún no se define al 100% .

La hepatitis crónica activa se encuentra caracterizada por hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgG y la presencia de autoanticuerpos.

Se ha dicho que la presencia de estos complejos inmunes producen una vasculitis alérgica y por consiguiente la presencia de lesiones cutáneas de EN. Aún falta bastante por aclarar de esta asociación (8).

La observación de la asociación de EN y hepatitis crónica activa es rara.

CIRUGÍA POR TRANSPOSICION

Cuando se realizaba la cirugía de transposición por obesidad exógena, se pudo observar que de 1-18% de los pacientes presentaban artritis o artralgiás y lesiones cutáneas de EN.

Se pensaba que los cambios en la flora intestinal desarrollaban una respuesta de anticuerpos y daño a nivel de las células de Kupffer.

Afortunadamente este tipo de cirugía ya no se lleva a cabo por lo que estas lesiones casi no se ven (29).

D T R A S C A U S A S

Helms y cols. en 1981, señalan un caso de neumonía por *Legionella pneumophila* y lesiones semejantes a EN nudoso. Hay duda de si las lesiones cutáneas fueron causadas por la misma infección o por el medicamento con el que fué tratado el paciente (27).

Moritz y cols. en 1934, reportan dos casos de fiebre escarlatina y EN entre la 3a. y 4a. semana del padecimiento (47).

También se ha encontrado en los pacientes con hipoparatiroidismo puede haber asociación entre EN nudoso y un aumento de 1-5 dehidroxivitamina D (43) aunque tampoco se encuentra muy clara.

El dióxido de thorium que es una suspensión coloidal que se usó en radiología y cuyo poder oncológico no se pudo establecer con precisión, produce también lesiones cutáneas tipo EN. Souteyrand y Ortonne reportan un caso de un paciente con anemia aplástica en fase terminal con el padecimiento (68).

Por último, cabe mencionar al *Sparganum*. Este es un parásito cuyo ciclo evolutivo incluye el desarrollo de larva libre, que se denomina coracidio. Este es ingerido por un crustáceo en el cual atraviesa la pared intestinal y la cavidad abdominal transformándose en la 2a. fase o de procercoide.

Migra entre los músculos y se convierte en lo que conocemos como sparganum. El hombre se infecta por vía oral y el parásito migra del intestino hacia músculos y tejido celular subcutáneo.

Este padecimiento se encuentra fundamentalmente en el extremo Oriente, suroeste de Asia, Indonesia y parte oriental de Estados Unidos. Hasta el momento se ha reportado solamente un caso de lesiones cutáneas semejantes al EN y que al realizar la biopsia, se identificó el parásito (67).

H I S T O P A T O L O G I A

Las características histopatológicas se han considerado diagnósticas pero no específicas. Winkelmann y col. en 1975, demostraron la naturaleza pleomórfica y focal del EN que afecta básicamente vasos, septos y la producción de paniculitis (82).

Parte de los descubrimientos microscópicos lo constituyen la hemorrágica, paniculitis aguda y necrosis grasa.

Se ha observado que las venas son los vasos que están más afectados en el EN. En 1949 Lofgren y Wahlgren observaron que el 40% de los pacientes presentaban tromboflebitis, concordando éstos hallazgos con los de otros autores (21).

La reacción puede ser aguda y demostrar tromboflebitis aguda con destrucción completa de las paredes vasculares que son penetradas por polimorfonucleares (82).

Todos los vasos pueden estar afectados. Las paredes de las venas pueden mostrar invasión por un infiltrado inflamatorio y marcada proliferación endotelial definiéndose como una paniculitis por hipersensibilidad retardada a estímulo antigénico (62).

El proceso inflamatorio puede progresar a la

formación de un granuloma con respuesta histiofibroblástica. Las lesiones vasculares agudas pueden dar como resultado hemorragia septal y de los lóbulos grasos (38,82).

Winkelmann y cols. consideran que la hemorragia puede ser un dato mayor de EN (21). Otros autores consideran que se involucran las paredes de los vasos principalmente de mediano calibre y las porciones inferiores de la dermis y septos del tejido conectivo.

Los vasos sanguíneos muestran engrosamiento y están rodeados por linfocitos, histiocitos y eosinófilos. En el EN debido a yersinia, se ha encontrado afección a los vasos de mediano calibre (48,69).

Fibrosis de las paredes y luces vasculares pueden ser el resultado del proceso inflamatorio (82).

Podemos encontrar proceso inflamatorio agudo de los septos con necrosis del tejido conectivo. La histología revela infiltrado alrededor de los septos de las células grasas. No hay formación de abscesos o necrosis (62).

La reacción linfohistiocitaria se observa en lesiones de menos de 24 hrs. y al pasar el tiempo, estas lesiones van envejeciendo observándose un infiltrado constituido principalmente por histiocitos y células gigantes.

Los histiocitos al unirse, forman un micronódulo (granuloma de Miescher) que se encuentra básicamente en el septo o en la periferia del lóbulo graso. Según Pinkus, estos pequeños focos granulomatosos son

considerados patognomónicos. Pero frecuentemente no se encuentran presentes (52,82).

La inflamación de los lóbulos grasos en el eritema nudoso, se observan sobre todo en la periferia. Las áreas centrales de estos lóbulos, carecen de alteraciones.

No encontramos en estas lesiones necrosis grasa. El papel de la fibrina en las lesiones es desconocido, con frecuencia se observa en los sitios de reacción antígeno-anticuerpo.

Sobre esta base, se ha dicho que la terapia fibrinolítica pudiera tener algún efecto en el curso de la enfermedad. En reacciones agudas se encuentran leucocitos polimorfonucleares y en las crónicas linfocitos e histiocitos en número variable (48,82).

Las secciones múltiples de una muestra tomada, son necesarias para reconocer las variaciones y localización del proceso patológico. Los lóbulos grasos pueden estar completamente reemplazados por el proceso inflamatorio produciendo lo que conocemos como paniculitis aguda.

Las células inflamatorias pueden reemplazar los lóbulos grasos. Hay una gran proliferación de células grasas inmaduras, tanto en la fase crónica como en la aguda.

La paniculitis aguda del EN es focal con infiltración linfocítica y menos destructiva; los vasos

sanguíneos de los lóbulos grasos pueden mostrar cambios mínimos .

Los estudios inmunohistológicos son pocos y en la mayoría de ellos, las inmunoglobulinas no han sido demostradas.

Pocos son los autores que han podido demostrar inmunoglobulinas en las paredes de los vasos, aunque la ausencia de éstas y vasculitis en casos de EN, no descarta la posibilidad de una reacción de tipo Arthus .

Cuando los estímulos antigénicos desaparecen, los complejos inmunes son englobados por macrófagos y los destruyen sin daño permanente (48,57,82).

Estudios de inmunofluorescencia en la mayoría de los casos han sido negativos (82). En el tejido conectivo se puede observar necrosis fibrinoide (21).

Algunos pacientes desarrollan lesiones que duran varios meses. A este tipo de erupción es lo que se ha denominado eritema nudoso crónico o vasculitis nodular.

En estas lesiones hay afección de grandes vasos. Los cambios histológicos se caracterizan por una paniculitis séptal. Hay alteraciones histológicas granulomatosas no específicas de los vasos, septos y lóbulos grasos. A estos cambios se han denominado también "eritema indurado no tuberculoso" (22).

La formación de granulomas se encuentra principalmente en los septos, pero en ocasiones en el tejido celular subcutáneo (48).

Fine y cols. encontraron que en 9 pacientes con

eritema nudoso crónico, había vasculitis necrotizante con destrucción de las paredes de los vasos, necrosis fibrinoide y leucocitoclasia.

Focos de infiltrado granulomatoso con células gigantes y la formación de tubérculos se encontraron en casi todas las muestras revisadas. La sepsis se vió que era característica de la forma aguda y crónica del eritema nudoso y se considera que es secundaria a vasculitis (19).

Es necesario definir lo que representa la paniculitis aguda. Esta describe la infiltración de lóbulos grasos por leucocitos polimorfonucleares acompañado de necrosis variable de células grasas.

Forston y cols. encontraron que de 15 pacientes con EN, en la mayoría había paniculitis aguda en la periferia de los lóbulos grasos.

La hemorragia también se encontraba de manera constante a diferencia de la flebitis que en los casos anteriores no estaba presente. Estas mismas características se encuentran en el eritema indurado de Bazin (21).

La vasculitis granulomatosa puede extenderse dentro de la grasa, causando paniculitis granulomatosa. La inflamación crónica del tejido celular subcutáneo puede llevar a la formación de granulomas, más que nada si la causa es infecciosa, traumática, inmunológica o ideopática como en muchos casos de EN no tuberculoso,

eritema indurado y la enfermedad de Weber-Christian .

Las clásicas enfermedades granulomatosas del tejido subcutáneo incluyen sarcoidosis, eritema indurado y granuloma lipofágico. Muchos de los pacientes con paniculitis granulomatosa primaria pueden estar incluidos en dos grupos: eritema nudoso y eritema indurado de tipo tuberculoso o no tuberculoso (21)

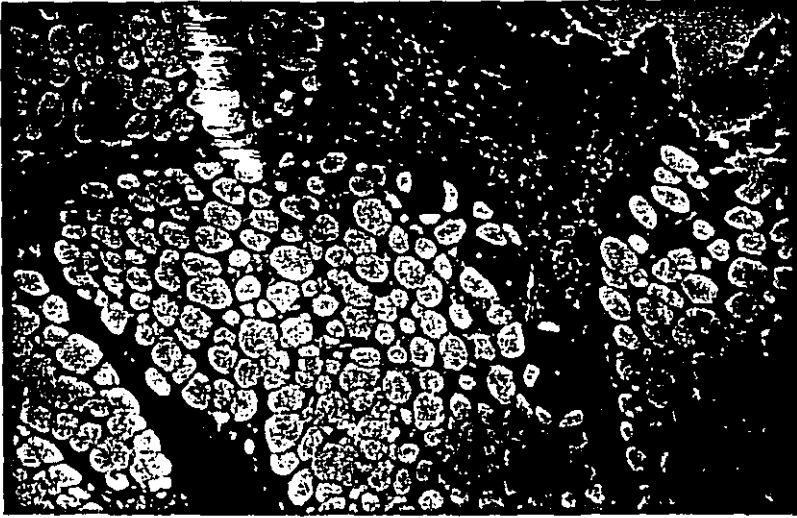


Fig.5. EN, imágen de paniculitis septal (HE 4X).



Fig.6. EN, granuloma de Niescher (HE 10x)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de esta entidad, debemos de considerar varios padecimientos en los cuales clínicamente esto puede ser difícil.

Entre estos procesos tenemos la hipodermitis nodular subaguda migrans, la vasculitis, eritema indurado de Bazin, vasculitis nodular, enfermedad de Weber-Christian, enfermedad de Sweet, necrosis subcutánea grasa asociada a enfermedad pancreática y la lipogranulomatosis de Rothmann-Makai entre las más importantes.

A continuación se van a mencionar cada una de ellas haciendo incapié solamente en los aspectos principales de estas entidades.

HIPODERMITIS NODULAR SUBAGUDA MIGRANS.

Es esta la primera entidad que he querido poner como diagnóstico diferencial ya que aún hay muchas dudas de si es una entidad diferente o si forma parte del complejo síndrome.

Fue descrita por Vilanova y Pifrol en 1956 a la que denominaron eritema nudoso migrans. El eritema nudoso migrans es considerado por algunos autores como variante clínica del EN aunque otros lo incluyen en grupos más o menos definidos de enfermedades nodulares (48).

Al describirla, reportaron que afecta fundamentalmente a las mujeres de mediana edad (62) sin gran alteración al estado general, aunque se han reportado febrículas y discretas artralgias.

La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección por estreptococo. Se calcula que aproximadamente en el 80% de los casos tienen el antecedente de amigdalitis (7).

Clinicamente las lesiones son únicas, teniendo como topografía habitual las caras anteriores y laterales de las piernas. Son lesiones bien limitadas, no dolorosas, asimétricas, crecen rápidamente y pueden presentar en alguna etapa de su evolución discreto edema.

Cuando son numerosas, forman placas que varían en tamaño desde 6 y 20 cm., haciéndose induradas, y en su evolución pueden persistir por meses o años, la ulceración es rara (62)

Al igual que las lesiones del clásico EN, desaparecen espontáneamente en una semana hasta varios meses, sin dejar huella aunque en ocasiones se encuentra discreta hiperpigmentación y descamación (7).

En típico eritema nudoso migrans se encuentra al sur de Europa (48). Según Balverstedt y cols. dicen que aunque el eritema nudoso migrans tiende a ser persistente, con distribución unilateral, es histológicamente idéntico al EN clásico por lo que no puede ser, de manera tajante, separado de éste (19).

De la misma manera Hannuksela y cols. dicen que tanto el eritema nudoso migrans como el eritema nudoso crónico tienen el mismo espectro de agentes causales (82).

La mayoría de los autores la establecen como una hipodermatitis de miembros inferiores que responde rápidamente a yoduro de potasio. Histológicamente presenta datos de EN por lo que la mayoría la considera una forma crónica de eritema nudoso y otros como vasculitis nodular.

Histológicamente vamos a encontrar:

a) capilaritis universal hipodérmica: con proliferación y tumefacción endotelial, aumento de pericitos y disminución de la luz vascular. Los vasos se encuentran agrandados, alargados y agrupados de manera que forman remolinos por lo que da una imagen en espirales. Este estadio marca el inicio del proceso.

b) Multiplicación de los pericitos. Encontramos infiltrados pocos densos en los septos del tejido adiposo y hay pocos fenómenos de lipofagia.

c) Edema intersticial y alteraciones de la colágena. Las fibras pierden su uniformidad, se fragmentan y se pueden observar focos de degeneración fibrinoide. Los vasos que se encuentran generalmente afectados son de pequeño calibre (7).

En dos casos de eritema nudoso migrans se pudieron demostrar inmunoglobulinas en las paredes de los vasos

(48). La histopatología reportada por Winkelmann es esencialmente vasculitis de los septos del tejido celular subcutáneo que no difiere del visto en el EN (19,22).

VASCULITIS

La vasculitis por hipersensibilidad o vasculitis leucocitoclástica, representa un gran grupo de síndromes que afectan las paredes de pequeños vasos de piel y vísceras. Las vénulas se alteran frecuentemente infiltrándose con polimorfonucleares que al desintegrarse dan marcada leucocitoclásia por la presencia de material nuclear (54).

La presencia de vasculitis, se asocia frecuentemente a paniculitis. Esta es aguda, angiocéntrica y destructiva con infiltración de polimorfonucleares y eosinófilos (21).

Como vasculitis se define al proceso inflamatorio de las paredes de los vasos. Las células inflamatorias que se encuentran involucradas son neutrófilos y eosinófilos aunque hay casos en que se encuentran linfocitos.

La vasculitis leucocitoclástica frecuentemente se asocia a medicamentos, infecciones virales, bacterianas o procesos malignos. La relación con enfermedades infecciosas está bien documentada. Entre las principales tenemos a la hepatitis B, citomegalovirus, estreptococo y neumococo.

Solamente, en alrededor del 60% de los casos de vasculitis leucocitoclástica diseminada, se puede definir la etiología (23). Cuando se encuentra asociada a medicamentos, está en relación a penicilina, sulfamidas, alopurinol, propiltiouracilo, quinidina, fenotiazinas y fenitoína (54).

La vasculitis sistémica es un importante rasgo clínico patológico de algunas enfermedades del tejido conectivo tales como LES y artritis reumatoide (66).

Como ya habíamos comentado, el clásico EN es una enfermedad que se ha reconocido como manifestación de hipersensibilidad. En las lesiones por vasculitis, recientemente se ha demostrado que la mayoría de estas son debidas a mecanismos inmunopatogénicos (54).

Los mecanismos de reacción antígeno-anticuerpo se han sugerido y así el antígeno puede estar fijo a las células endoteliales y el anticuerpo se une directamente con el antígeno. Esto es lo que se ha denominado reacción de Arthus (23).

Se ha propuesto que algunas formas de vasculitis pueden ser causados por daño inmune mediados por células. La liberación de linfocinas da como resultado la transformación de enzimas lisosomales (54).

ERITEMA INDURADO DE BAZIN

Se puede definir como una vasculitis crónica y recurrente. Esta entidad se considera como una reacción de hipersensibilidad tuberculosa (51). Aunque hay controversias en relación a la etiología de esta entidad, ya que en la mayoría de las veces no se encuentran bacilos ácido-alcohol-resistentes en las biopsias o no se puede demostrar una tuberculosis interna. Aunado a esto, se tiene la falta de respuesta al tratamiento antituberculoso que se presenta en algunos pacientes, por lo que se sugiere una etiología no tuberculosa.

En estos casos, también se puede desarrollar un estadio de paniculitis aguda (21).

Otros autores prefieren tomarlo como un término descriptivo, considerando que este síndrome puede ser causado por múltiples agentes que aún no se encuentran bien definidos (23).

Clinicamente, se aprecian lesiones profundas, generalmente bilaterales y simétricas, con curso recidivante y en diferente estadio (35).

Topográficamente se encuentran con más frecuencia en cara posterior de piernas y en menor proporción en muslos y brazos (62); cuando las lesiones se ulceran producen la variedad denominada de Hutchinson.

Histológicamente se encuentra un granuloma tuberculoide , necrosis de caseificación y engrosamiento de grandes arterias y venas.

El eritema indurado no tuberculoso es también el que han denominado como "vasculitis nodular" (21).

VASCULITIS NODULAR

Witfield a principios del siglo, separó aquellos casos de eritema indurado de etiología no tuberculosa a los cuales se les denominó "vasculitis nodular". El término fué introducido por Montgomery y cols. La causa de este síndrome es desconocida y se han implicado mecanismos inmunes e incluso se han demostrado globulinas en los sitios de necrosis fibrinoide de los vasos por lo que se ha dicho que los complejos inmunes pueden tener papel importante en la etiología.

Además en estas lesiones se han encontrado antígenos de microbacterias y de estreptococos (20).

Clinicamente son lesiones nodulares en piernas sobre todo en mujeres jóvenes. Estas lesiones van coalesciendo formando placas.

En su fase inicial se puede confundir con EN o eritema indurado.

Histológicamente encontramos las mismas alteraciones del EN crónico con gran participación de

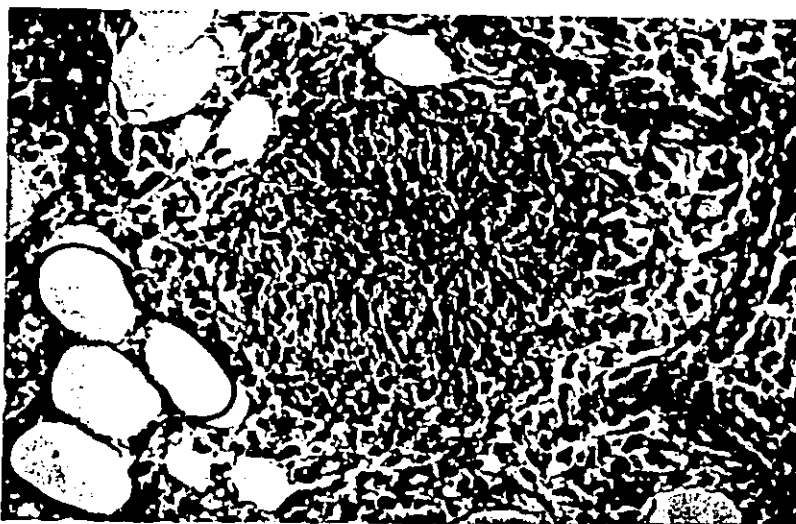


Fig.7. Detalle granuloma Miescher (40x).

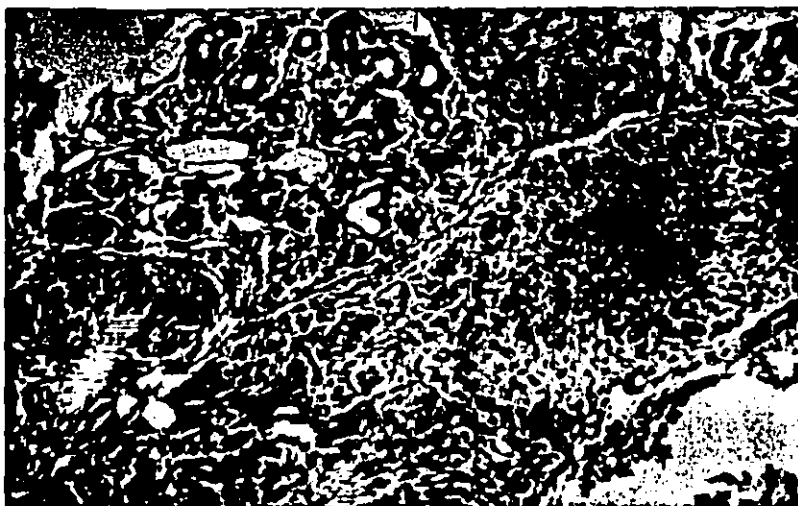


Fig 8. Imágen histológica de Eritema Indurado de Bazin.
La necrosis es evidente (HE 10x)

los vasos (62).

El yoduro de potasio se ha reportado que en estos casos es más efectivo.

ENFERMEDAD DE WEBER-CHRISTIAN

Se caracteriza por lesiones nodulares, de tamaño variable, inflamatorias, subcutáneas, principalmente sobre muslos o nalgas. Las lesiones no se ulceran.

Se observa con mayor frecuencia en mujeres obesas entre los 20 y 40 años. Las lesiones se pueden acompañar de dolor abdominal, artritis aguda, fiebre, eosinofilia y malestar general. La fiebre se presenta durante los ataques.

La etiología es desconocida. Histológicamente vamos a encontrar necrosis grasa inespecífica con numerosos linfocitos.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar al EN, eritema indurado, tromboflebitis, necrosis grasa, vasculitis nodular, etc.

En estos pacientes, el yoduro de potasio exagera las lesiones (62).

SINDROME DE SWEET

Fué descrito inicialmente en 1949 por Robert Douglas Sweet, quién originalmente describió 4 puntos importantes:

- a) Fiebre en el 85-90% de los pacientes.
- b) Leucocitosis a expensas de neutrófilos.
- c) Placas elevadas y dolorosas en piernas, cara y cuello.
- d) Infiltrado dérmico denso con neutrófilos.

No hay factor etiológico definido. Muchos autores sugieren que se trata de una reacción de hipersensibilidad.

Se observa más en mujeres en el 80% de los casos, entre los 30 y 60 años. Las lesiones aparecen como placas eritematosas, elevadas, de tamaño variable de 0.5 hasta 12 cm. de diámetro. Con el tiempo disminuyen de color y al curar dejan zonas hiperpigmentadas.

Los pacientes pueden presentar además artralgias y artritis, conjuntivitis, alteraciones renales y hematológicas.

En el 30% de los casos, se pueden observar lesiones vesiculoides o pseudovesículas. El curso evolutivo del padecimiento lleva a la involución espontánea en 6-8 semanas.

La diferenciación con el EN es básicamente por la

presencia de paniculitis y la ausencia de neutrófilos (70)

NECROSIS GRASA SUBCUTANEA ASOCIADA A ENFERMEDAD PANCREATICA

Esta entidad fué descrita por Hansemann desde 1889 pero Szymanski y Bleeferb en 1961 fueron los primeros en determinar claramente los cambios histológicos.

Se postula que el páncreas inflamado libera tripsina que altera a su vez las paredes de los vasos. Además por otro lado, la lipasa liberada produce necrosis grasa y las lesiones clínicas.

Las lesiones cutáneas pueden simular EN o vasculitis alérgica. Los nódulos aparecen en abdomen, tórax, nalgas y brazos. Persisten durante días o semanas o involucionan sin dejar cicatriz (62).

El alcoholismo, pancreatitis y adenocarcinoma del páncreas se han visto asociados.

Histológicamente encontramos focos de necrosis en tejido celular subcutáneo, depósitos de calcio e infiltrado inflamatorio y áreas de hemorragia (38).

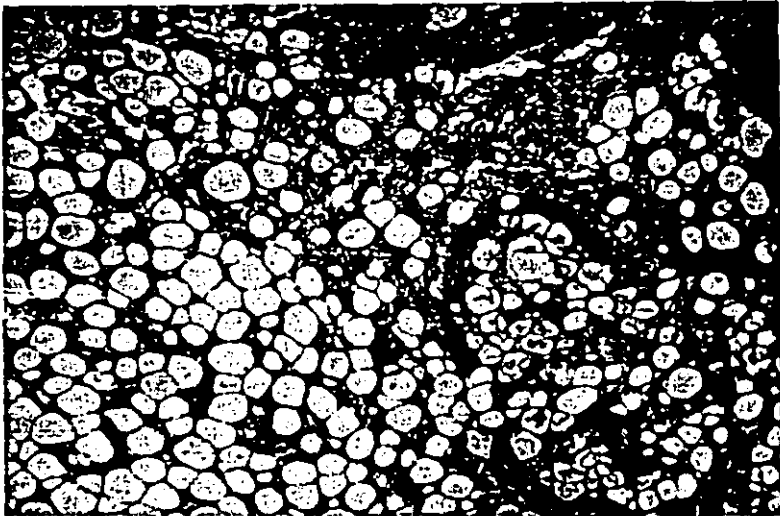


Fig.9. Las pancreatitis por pancreatitis son lobulillares y producen necrosis importante del tejido graso. (Cortesía del Dr. Moreno, Hospital San Pablo, Barcelona).

LIPOGRANULOMATOSIS DE ROTHMANN-MAKAI

Esta entidad se considera como una forma de paniculitis circunscrita. Es más frecuente en niños y las lesiones se acompañan de síntomas sistémicos. Hay aún discusión si es una entidad nosológica distinta.

Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos que al coalescer forman placas principalmente en extremidades inferiores. Pocas lesiones se presentan en brazos y cara. Estos persisten de 6-12 meses.

Se considera una paniculitis idiopática con formación de lipogranuloma y tendencia a la involución espontánea (62)

Histológicamente en las lesiones iniciales hay inflamación y necrosis grasa en tejido celular subcutáneo (20).

Finalmente, conviene hacer mención de dos entidades como es la paniculitis traumática y la necrobiosis lipoidica que también hay que distinguir del EN.

La paniculitis traumática es la presencia de nódulos eritematosos después de un trauma mínimo; el mecanismo por el cual se presentan estas lesiones es desconocido. Lo que se ha observado es la respuesta del TCS a traumas mecánicos que causan cambios inmediatos.

El tejido adiposo se muestra extremadamente frágil e histológicamente se encuentra una paniculitis aguda (21).

La segunda entidad, necrobiosis lipoidica diabetorum. En esta entidad existen aún controversias ya que antiguamente se pensaba que era exclusivo del paciente diabético. Actualmente se ha encontrado asociado a otros tipos de pacientes.

Se presenta más en las mujeres entre los 30 y 50 años y topográficamente las regiones pretibiales son las que se afectan con mayor frecuencia. Se inician como pápulas pardo rojizas, únicas o múltiples, no dolorosas. Posteriormente se pueden ver como placas esclerodermiformes bien definidas. Se pueden ulcerar secundariamente. Solo en fases evolutivas posteriores aparece el aspecto típico del padecimiento (20,38).

EXAMENES DE LABORATORIO

A los pacientes con EN se les debe hacer una investigación de laboratorio completa incluyendo biopsia en cu&a profunda.

Es importante solicitar biometría hemática completa, exámen general de orina, cultivo faríngeo, determinación de antiestreptolisinas, niveles de SACE, Rx de tórax y aplicación de PPD.

La inmunofluorescencia es útil en algunos casos. Los depósitos inmunofluorescentes de IgG e IgM se han visto en raras ocasiones. Niveles séricos elevados de C3 también se han detectado en pacientes con sarcoidosis e infecciones por Streptococcus beta hemolítico (49).

Generalmente la VSG aumentada se normaliza al resolverse las lesiones cutáneas. Se puede observar discreta leucocitosis y el factor reumatoide es negativo.

En los pacientes cuyo cultivo para estreptococos es positivo, muestran aumento de antiestreptolisinas e hiperemia de orofaringe (50).

Las biopsias por punch solamente son útiles en el 10-20% de los casos en los que pueden ser interpretados con facilidad (21). Por esta razón es conveniente realizar las biopsias en cu&a para que de esta manera se puedan obtener muestras significativas.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la causa que se logre identificar.

En la mayoría de las veces se recomienda reposo y antiinflamatorios no esteroideos. Los salicilatos son de ayuda por sus efectos analgésicos y antipiréticos (25,53). Los corticoesteroides dan pobres resultados.

En los inicios de este siglo, el yoduro de potasio (YP), fué uno de los medicamentos prescritos para el EN aunque su uso no fué aceptado de manera general. El YP fué descubierto bajo la influencia de la guerra en el siglo XIX. En 1819, 8 años después de su descubrimiento, se encontró su efecto terapéutico en el bocio.

Después se utilizó en sífilis, lupus vulgar y psoriasis. También en enfermedades micóticas como esporotricosis, blastomicosis y actinomicosis. Actualmente su uso se encuentra limitado y es el tratamiento de elección en la esporotricosis (73).

Fine y cols. (1969) señalan que el YP no es eficaz en pacientes con EN crónico y recalcan que el efecto del medicamento puede variar dependiendo de la enfermedad subyacente (19).

Schulz y Whiting en 1975, encontraron que el YP es muy efectivo en el tratamiento sintomático tanto en las formas crónicas como en las clásicas. Los efectos no

endócrinos de los yoduros habían sido ya señalados por Stone en 1971 quién había hecho incapié en que estos medicamentos tenían efecto sobre los leucocitos en su acción fagocítica y bactericida. 24 de 28 pacientes con EN y 16 de 17 con vasculitis nodular, respondieron de manera excelente. Los pacientes fueron tratados con dosis de 360 a 900 mg durante 8 semanas con desaparición de los síntomas al 2o. día del tratamiento (64).

Klebanoff y cols. concluyen que los yoduros son bactericidas cuando actúan en unión a la mieloperoxidasa de los granulocitos. Intensifican la respuesta aguda antiinflamatoria en animales experimentales e inhiben la formación de granulomas por disminución de la fibrosis.

Se ha demostrado que los yoduros causan degranulación de mastocitos en ratas; la heparina que se libera por esta reacción, inhibe fenómenos de hipersensibilidad retardada (74).

Horio y cols. en 1981 y Danno en 1983, encontraron que los pacientes respondieron de manera excelente al tratamiento mostrando mejoría importante en las lesiones cutáneas en los primeros días del tratamiento; desapareciendo 10-14 días después de haberlo iniciado. Un mínimo de pacientes había sufrido ataques recurrentes. Se observó que los pacientes con proteína C reactiva positiva, respondieron de manera excelente. Se concluye que mientras más jóvenes son las lesiones, mejor respuesta se obtiene.

De igual manera, 14 de 16 pacientes con eritema multiforme y 7 de 8 con síndrome de Sweet mostraron mejoría en la primera semana dejando solamente hiperpigmentación residual.

El mecanismo por el cual el yoduro actúa no se conoce bien. El efecto terapéutico en esporotricosis no es por una acción fungistática. Se sabe que *Sporothrix schenckii* crece en un medio que contiene 10% de YP por lo que se supone que el medicamento pueda tener una influencia que incremente la resistencia del huésped (73).

Miyachi y Niwa (1982) encontraron que el YP y dapsona suprimen la generación de intermediarios de oxígeno excepto de anión superóxido. Sus resultados revelan que los efectos antiinflamatorios dependen de la producción de intermediarios de oxígeno protegiendo del daño del tejido autooxidado.

Contrario a esto, se ha encontrado inefectivo en la lesiones tipo EN de la enfermedad de Behcet a pesar que histológicamente son iguales. La colchicina por otro lado, tiene poco efecto en el EN (44).

Dentro de las reacciones adversas tenemos: acné, iododerma, púrpura, vasculitis, urticaria, náuseas y vómitos (73,74).

Barr y Robinson en 1981 y posteriormente Elizaga y cols. en 1982, describen casos de pacientes con EN tratados con indometacina. La dosis fue de 25 mg. 3 ó 4 veces al día con excelente respuesta. Atribuyen este

efecto a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas que son mediadores directos de la inflamación y regulan algunas funciones de linfocitos T in vitro (4,17).

Otro medicamento utilizado es el naproxén a dosis de 250 mg. cada 8 hrs. y al parecer con buenos resultados (53). Recientemente el uso de la colchicina, basado en el hecho que inhibe la expresión de la reacción inflamatoria bloqueando la liberación de lisosomas para inhibir la liberación de mediadores como la histamina. La dosis utilizada es de 0.6 mg. dos veces al día; puede causar náuseas, vómitos y cefalea. Su uso crónico se asocia a miopatía y agranulocitosis (53).

El YP se utilizó en Noruega desde los tiempos de Danielssen como agente terapéutico en pacientes con lepra. Sin embargo su empleo se consideró peligroso ya que provocaba reacciones severas por lo que se contraindicó en estos pacientes (79). La talidomida se ha utilizado en muchas entidades caracterizadas por infiltración de leucocitos PMN como EN leproso (ENL), pioderma gangrenoso, etc.

Se atribuye su acción a disminución de quimiotaxis de PMN así como la fagocitosis. Otros padecimientos incluyen LED, prurigo actínico y eritema multiforme en donde el mecanismo de acción es desconocido.

La eficacia de la talidomida en el ENL está bien establecida. Posibles mecanismos de acción incluyen

influencia en las funciones de neutrófilos, inmunidad mediada por células, inmunidad humoral y antagonistas de la inflamación. En resumen una disminución de la fagocitosis con disminución de la liberación de enzimas proteolíticas (3).

NUESTRO ESTUDIO

"ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO TERAPEUTICO ENTRE YODURO DE POTASIO Y PLACEBO EN EL ERITEMA NUDOSO"

Realizamos un estudio clínico, prospectivo, longitudinal, experimental que se inició el día 10 de mayo de 1985 y se finalizó el 20 de febrero de 1986.

OBJETIVO: Demostrar el efecto terapéutico del YP en pacientes con EN de cualquier etiología a excepción del causado por reacción leprosa y embarazadas.

HIPOTESIS: El YP es útil en el tratamiento del EN de cualquier etiología a excepción del causado por la reacción leprosa y por embarazo porque tiene efecto antiinflamatorio por intervenir en la producción de intermediarios de oxígeno como peróxido de hidrógeno y radical hidroxyl.

MATERIAL Y METODOS: Se captaron los pacientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S., a los cuales clínicamente se había hecho el diagnóstico de EN. Se hizo historia clínica completa incluyendo todos los datos dermatológicos. Se catalogaron los pacientes en

los siguientes grupos dependiendo de su sintomatología sistémica, articular y la extensión del padecimiento: .

- a) LEVE: no sintomatología general (fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia). Sin alteraciones articulares. Lesiones cutáneas activas, no edema.
- b) MODERADA: Mal estado general, fiebre de hasta 38 grados C, artralgiás sin incapacidad funcional. Edema +, lesiones cutáneas activas.
- c) SEVERA: Incapacidad funcional, artralgiás, edema de ++ a +++, fiebre de más de 38 grados C. Lesiones cutáneas activas.

Posteriormente se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio:

- Biometría hemática completa con VSG
- Química sanguínea
- Exámen general de orina
- CPS en serie de 3
- Urocultivo
- Exudado faríngeo
- Antiestreptolisinas
- Radiografía de tórax
- Proteína C reactiva.

A cada uno de los pacientes se les aplicó PPD que fué leído a las 48 hrs. anotando posteriormente el tamaño de la induración y el eritema. La biopsia se tomó de lesiones de no más de 48 hrs.

Una vez obtenidos todos estos resultados, se inició

tratamiento con Yoduro de Potasio a dosis de 1 gr. vía oral, diariamente, repartidos en tres tomas durante 21 días.

El grupo control se integró por 7 pacientes que una vez diagnosticados y clasificados se les administró placebo (magnesia calcinada) 0.5 gr. VO diariamente durante 21 días.

Ambos grupos se valoraron únicamente siguiendo los parámetros clínicos y poniendo incapié en los siguientes datos:

- Desaparición de las lesiones
- Disminución y remisión de la sintomatología.
- Reacciones secundarias a los medicamentos.

La respuesta terapéutica se catalogó de acuerdo:

- 1) Respuesta de 4-7 días: Disminución de la sintomatología, no aparición de nuevas lesiones. MUY BUENA.
- 2) Respuesta de 7-14 días: Tomando en cuenta los mismos parámetros. BUENA.
- 3) Respuesta de 15-21 días: REGULAR
- 4) Más de 21 días o lesiones sin cambios: MALA.

A todos los pacientes que presentaban evidencia clínica y de laboratorio del probable proceso etiológico, se les inició tratamiento específico a dosis y por tiempo ya establecido al momento tiempo de iniciar YP o placebo.

Se siguió el control de todos los pacientes cada semana durante las 3 semanas del tratamiento y posteriormente cada mes en un lapso comprendido de 3 meses anotando cambios como recurrencias, sintomatología asociada, permanencia de las lesiones o la aparición de nuevas, etc.

ANÁLISIS DE LOS CASOS

De los 17 pacientes estudiados, 16 (94%) eran mujeres y solamente 1 paciente (6%) varón. La edad osciló entre los 20 y 56 años con una media de 31.8 años.

Topográficamente las lesiones se localizaban en cara anterior de piernas en el 60%, cara posterior en 11% y caras laterales en el 29% de los casos. Solamente en 3 casos se presentó la combinación de lesiones de piernas y muslos.

El dolor fué el síntoma más importante presentándose en el 100% de todos los pacientes, variando solamente de grado entre uno y otro. El edema se vió en el 76.4% siendo más aparente en los casos catalogados como moderados y severos.

Las artralgias que se presentaron en el 59%, tuvieron predilección en rodillas y tobillos y en un solo caso se refería en extremidades superiores.

Los resultados de los exámenes solicitados fueron de lo más variado. Al S. hemolítico solamente se aisló en dos pacientes (12%) mientras que al S. hemolítico en 6 pacientes (35%). Las estreptolisinas solamente se encontraron elevadas en 6 pacientes (35%) de los cuales en 2, no se pudo aislar ningún tipo de estreptococo.

Un hallazgo importante, fué la presencia en los CPS de Giardia lamblia en 4 pacientes (23%). Por otro lado E. histolítica y E. coli, se aislaron en dos pacientes (12%) respectivamente.

En 5 pacientes, el PPD fué positivo (29%) pero solamente en uno (6%) se logró detectar primoinfección tuberculosa siendo tratado por el servicio de neumología de este mismo hospital .

A los primeros 10 pacientes se les inició tratamiento con yoduro de potasio, el resto se manejó con placebo.

RESULTADOS

Durante la primera semana del tratamiento, se observó que de los 10 pacientes tratados con yoduro de potasio, los primeros 4 pacientes (40%) tuvieron una respuesta MUY BUENA en su sintomatología. Los pacientes 6, 8 y 10 (30%) a pesar que algunos presentaban nuevas

C U A D R O N O 1

PACIENTE	SEXO	EDAD	EVOLUCION	TOPOGRAFIA	DOLOR	EDEMA	PIEBRE	ARTRALGIAS	I.FUNCIONAL	LABORATORIO
1	g	21	2 a.	cara ant.p.	++	+	---	+ rodillas	---	<u>S.β hemolítico</u> AEL ↑ 500 UI
2	g	25	3 a.	post.p.	++	+	---	---	---	<u>S.viridans</u> , AEL 2000 UI PPD +
3	g	32	15 d.	cara ant.p.	++	+	---	---	---	<u>S.~ hemol.</u> AEL 500 UI
4	g	56	2 a.	cara ant.p.	+	+	---	---	---	PPD +
5	g	26	2 a.	cara lat.p.	+	---	---	---	---	<u>S.viridans</u>
6	p	21	1 a.	cara ant.p.	++	+	37.8	++ R.	---	<u>S.γ hemol.</u> AEL ↑ 500 UI
7	g	43	6 a.	piernas y muslos	++	---	---	+ R y T.	---	<u>S.~ hemol.</u> PPD +
8	g	34	5 a.	ant. p.	++	+	---	+ R.	---	<u>S.~ hemol.</u> CFS E.Hist.
9	g	33	4 a.	lat. p.	++	+	37.6	++ R.	---	<u>S.~ hemol.</u> AEL ↑ 500 UI PPD +
10	g	24	1 a.	ant.p.y m. post. brazo	+++	+	38.5	++ R.	M	<u>S.~ hemol. E. coli</u>
11	g	22	1 a.	ant.p.	+++	-	-	-	-	<u>G.laeblii, S.aureus</u>
12	g	34	1 a.	lat.p.	++	---	---	+ R.	-	<u>E.coli, E.aggloserna</u>
13	g	37	3 a.	ant.p.	++	+	---	---	-	<u>G.laeblii</u>
14	g	18	5 a.	post.p.	++	++	---	+ R.	-	<u>G.laeblii, S.viridans</u>
15	g	38	1 a.	lat.p.	+++	+	---	+RyT.	M	<u>G.laeblii</u> , AEL ↑ 500 UI PPD +, Primocinf. TB.
16	♂	33	9 a.	ant.post muslo.	++	+	---	---	---	<u>S. aureus, S.~ hemol.</u>
17	g	47	1 a.	ant.lat p.	+++	++	38	+R	M	<u>E.Hist., S.viridans</u>

R=rodilla
T=Tubillo

lesiones sintomatológicamente mostraban mejoría. En 3 de los pacientes, 5, 7 y 9 (30%) hubo exacerbación importante del padecimiento.

A la segunda semana del tratamiento, de los pacientes que habían tenido una respuesta muy buena, el paciente No. 2, presentó nuevas lesiones al suspender el medicamento por cuenta propia. Se observó que el 40% de los pacientes mostraban una respuesta BUENA al tratamiento, el 10% mejoría de su sintomatología y el 10% (paciente No. 9) sin cambios.

El 10% de los pacientes observaron una respuesta MALA y REGULAR respectivamente a la 3a. semana.

El 50% del total de estos enfermos, presentaron nuevas lesiones en el transcurso de los 3 meses siguientes al finalizar el tratamiento. En el 20% no tenemos este dato debido a que no acudió los 2 últimos meses a control.

De los pacientes que fueron tratados con magnesia calcinada (placebo), en 3 de ellos (43%) la respuesta fue MUY BUENA. En otros 3 pacientes, No. 13, 15 y 17 (43%) hubo disminución de la sintomatología sin haber una remisión total y solamente en el paciente No. 14 (14%) no se notaron ningún cambio.

A la segunda semana, la respuesta fue BUENA en el 28% de los pacientes. En el 14% de los pacientes se vió disminución de la sintomatología. En un paciente hubo exacerbación del padecimiento y otro sin cambios.

En la tercera semana, solamente el 14% mostró una

C U A D R O # 2

PACIENTE No.	INICIO	1A.SEM.	2A.SEM.	3A.SEM.	1 MES	2 MES	3 MES
YODURO DE POTASIO							
1	L	-	-	-	-	-	-
2	L	-	L	-	L	-	-
3	L	-	-	L	L	-	-
4	L	-	-	-	-	-	-
5	L	M	-	-	-	-	-
6	M	L	-	-	-	-	M
7	M	S	-	-	-	NA	NA
8	M	L	L	-	-	NA	NA
9	M	S	M	L	L	L	L
10	S	M	-	-	L	L	NA
PLACEBO							
11	L	-	-	L	-	L	-
12	L	-	-	-	-	NA	NA
13	M	L	L	-	M	-	-
14	M	M	L	-	NA	NA	NA
15	M	L	-	-	-	-	-
16	M	-	-	M	-	-	-
17	S	M	S	-	M	-	-

L= leve
M= moderada
S= severa
NA= no acudió

respuesta catalogada como REGULAR y en dos pacientes (28%) exacerbación del padecimiento. Como en el grupo de los pacientes tratados con YP, se encontró recurrencia en el 43% en los 3 meses subsecuentes. Dos pacientes no acudieron a sus citas posteriores.

Como podemos observar, comparativamente la respuesta a la primera semana, los dos medicamentos dieron resultados semejantes, siendo a la segunda semana el 40% de respuesta con el YP más importante en comparación con el 28% cuando se utilizó el placebo.

Dentro de los efectos colaterales encontrados, básicamente se refirieron en el 85% de los pacientes mareo, en el 5% nauseas y vómitos y solamente en el 5% no referían sintomatología.

El porcentaje de recurrencias es muy semejante de un grupo a otro (Cuadro No. 2).

C U A D R O # 3

MEDICAMENTO	1A. SEMANA	2A. SEMANA	3A. SEMANA	RECURRENCIA
YODURO DE POTASIO	40% MUY BUENA	40% BUENA	10% REGULAR	50%
	30% SINTOMAT.	10% SINTOMAT.	10% MALA	
	30% EXACERBACION	10% SIN CAMBIOS		
PLACEBO	42% MUY BUENA	28% BUENA	28% REGULAR	43%
	42% SINTOMAT.	14% SINTOMAT.	28% EXACERBACION	
	14% SIN CAMBIOS	14% S/CAMBIOS		
		14% EXACERBACION		

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa con el uso de yoduro de potasio comparado con el placebo durante la primera semana. Esta se hizo más aparente durante la 2a. semana de tratamiento.
- Los pacientes que respondieron de manera más aparente al tratamiento con YP, fueron aquellos catalogados como leves, viéndose una menor respuesta en los otros grupos.
- La remisión encontrada es quizás producto de la evolución natural de la enfermedad y no por efecto terapéutico del medicamento.
- La presencia de Giardia lamblia en el 23% de los pacientes nos hace pensar en un probable agente etiológico que hasta la fecha no se le había dado importancia.
- Consideramos que el mejor manejo de estos pacientes es tratar de encontrar la causa del proceso y dar

tratamiento específico.

- La presencia de recurrencias en aproximadamente el 50% de ambos grupos, nos indica que quizás en la etiopatogenia de este padecimiento, no es solamente un factor el involucrado, sino que probablemente sea una forma de respuesta del huésped a diversos estímulos. Probablemente los disparadores del proceso no sean los mismos en cada episodio que presenta el paciente.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alinovi, A., Lui, P. and cols.: Syphilis—Still a cause of erythema nodosum. *Int. J. Dermatol*, 22(5): 310-311, 1983.
- 2.- Areias, E. y Silva, E.G.: Eritema nodoso e doença de Crohn. *Med. Cut.* 12:489-495, 1984.
- 3.- Barnhill, L.R., Doll, N.J. and cols.: Studies on the anti-inflammatory properties of thalidomide: Effects on polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J.A.A.D.* 11:814-819, 1984.
- 4.- Barr, G.W., Robinson, A.J.: Chronic erythema nodosum treated with indomethacin. *Ann Intern Med* 95(5):659, 1981.
- 5.- Bombardieri, S. and Di Munno, O.: Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *Br. Med. J.* 1:1509-1510, 1977.
- 6.- Butzler, J.P.: *Campylobacter* enteritis and erythema nodosum. *Lancet*. 19:1(8286)1409, 1982.
- 7.- Camacho; M.F., Moreno, A.M.: Hipodermatitis nodular subaguda migrans. *Actas Dermo-Sifilográficas*. Mayo-Junio, 283-292, 1977.
- 8.- Cervia, M., Parodi, A. and Reborá, A.: Chronic active hepatitis and erythema nodosum. *Arch Dermatol.* 118(11):878, 1982.
- 9.- Chalmers, R.J., Proctor, S.J. and Marks, M.J.:

- Erythema nodosum and Hodgkin's disease. Br J Dermatol. 106(5):593-6, 1982.
- 10.- Darlington, J.G.: Erythema nodosum and oral contraceptives. Br J of Dermatol., 90:209-212, 1974.
 - 11.- Delaney, T.J. and Leppard, B.: Erythema nodosum with superficial vein involvement. Br. J. Dermatol. 90:205-212, 1974.
 - 12.- Derby, A.L., Laurance, B. and cols.: Aetiology of erythema nodosum in children. Lancet, July I, 14-16, 1961.
 - 13.- Dickey, R.F.: Erythema nodosum caused by *T. montagnophytes granuloma* (Kerion). Cutis, 9:679-682, 1972.
 - 14.- Dunagin, G.W., Millikan, E.L.: Erupciones por medicamentos. Clínicas médicas de norteamérica, 5:977-998, 1980.
 - 15.- Dobson, M.H. and Hume, R.: Salmonella gastroenteritis associated with erythema nodosum. Br M. J. (Clin Res)2:286 (6371):1146, 1983.
 - 16.- Eastmond; C.J. and Reid, T.M.: Campylobacter enteritis and erythema nodosum. Br Med J (Clin Res),13:285(6352): 1421-2, 1982.
 - 17.- Elizaga, V.F.: Erythema nodosum and indomethacin. Ann Intern Med. 96(3):383, 1982.
 - 18.- Ellis, M.E.: Campylobacter colitis associated with erythema nodosum. Br. Med J (Clin Res),

2:285(6346):937, 1982.

- 19.- Fine, M.R., Decateer, H.D. and cols.: Chronic erythema nodosum. Arch Derm, 100:33-38, 1969.
- 20.- Fitzpatrick, Thomas B. and cols. Dermatology in general medicine, second edition, Mc Graw Hill; New York, 1979, pp 784-789.
- 21.- Forstrom, L. and Winkelmann, K.R.: Granulomatous panniculitis in erythema nodosum. Arch Derm, 111:335-340, 1975.
- 22.- Forstrom, L. and Winkelmann, R.K.: Acute panniculitis. Arch Derm, 113:909-917, 1977.
- 23.- Fulmer, D.J. and Kaltreider, B.H.: The pulmonary vasculitides. CHEST, 82(5):615-624, 1982.
- 24.- Blickman, S.F., General Dermatology, PSG Publishing company, Inc, Littleton, Massachusetts, 1979, pp 232.
- 25.- Gordon, H.: Erythema nodosum. Br J Derm., 73:393-409, 1961.
- 26.- Guyatt, H.G., Bensen, G.W.: HLA-B8 and erythema nodosum. Can Med Assoc J., 15:127(10):1005-6, 1982.
- 27.- Helms, C.M., Johnson, W.: Pretibial rash in *Legionella pneumophila* pneumonia. Jama. 245(17):1758-9, 1981.
- 28.- Heyn, J., and cols.: Episodic arthritis, skin manifestations and immune complexes following intestinal by-pass operations for morbid obesity. Scan J Rheumat, 12(3):257-9, 1983.
- 29.- Hironaga, M., Okazaki, N.: Trichophyton

- mentagrophytes granulomas. Arch Dermat, 119:482-490, 1983.
- 30.- Jawetz, E., Melnick, J.L. Review of medical microbiology, 14th edition, Lange Medical Publications. Los Altos California, 1980, pp 145-198.
- 31.- Johnston, C., Kennedy, C.: Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis. Post Med J, 60:549-550, 1984.
- 32.- Jordan, M.J., Zizio, M.T. and cols.: Possible pathogenetic role for ulcerative colitis in the arthritis, hepatomegaly and erythema nodosum of common variable immunodeficiency. The Johns Hopkins Medical Journal, 151:54-58, 1982.
- 33.- Kenneth, P.M. and Arber A.: Clinical spectrum of allergie and pseudoallergie drug reactions. J Allergy Clin Immunol, 74 (4):558-566, 1984.
- 34.- Korting, CW., Denk, R.: Diagnostico diferencial dermatológico, edición española, Científico médica, Barcelona España, 1975, pp 253-259.
- 35.- Kousa, M., Saikku, P.: Erythema nodosum in chlamydial infections. Acta Dermatov (Stockholm), 60:319-322, 1980.
- 36.- Krueger, G.G., Weston, W.L. and. cols.: A phenomenon of macrophage, aggregation activity in sera of patients with exfoliative erythroderma, erythema multiforme and erythema nodosum. J Inv

- Dermat, 60(2):282-285, 1973.
- 37.- Lehman, W.C.: Control of chronic erythema nodosum with naproxen. *Cutis*, 26(1):66-67, 1980.
- 38.- Lever, W.F. and Lever, G.S.: *Histopathology of the skin*, sixth edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1983, pp 246-247.
- 39.- Macfarlane, J.T.: Recurrent erythema nodosum and pulmonary sarcoidosis. *Postgrad Med J*, 57(670):525, 1981.
- 40.- Macfarlane, T.J.: Prognosis in sarcoidosis. *Br Med J (Clin Res)*. 26:288(6430):1557-8, 1984.
- 41.- Merk, H., Ruzicka, T.: Oral contraceptives as a cause of erythema nodosum. *Arch Derm.* 117(8):454, 1981.
- 42.- Miller, D.D., Davies, F.S. and Sarosi A.G.: Erythema nodosum and blastomycosis. *Arch Intern Med* 142(10):1839, 1982.
- 43.- Mitchell, T.H., Stamp, T.C.: Hypercalcaemic sarcoidosis in hypoparathyroidism. *Br Med J (Clin Res)*, 5:286(6367)754-5, 1983.
- 44.- Miyachi, Y. and Niwa, Y.: Effects of potassium iodine, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leucocyte derived oxygen intermediates. *Br J Derm.*, 107:209-214, 1982.
- 45.- Modlin, R.L., Bakke, A.C.: Tissue and blood T-lymphocyte in erythema nodosum leprosum. *Arch Derm.* 121:216-219, 1985.
- 46.- Morrison, M.W., Matheson, J.A.: *Salmonella*

- gastroenteritis associated with erythema nodosum. Br Med J (Clin Res), 5:286(6367):765, 1983.
- 47.- Moshella-Pillsbury-Hurley. Dermatology, Ws Saunders Company. Philadelphia-London, 1975, pp 393-396
- 48.- Niemi, K.M. and cols.: Nodules on the legs. Acta Dermatov (Stockholm), 57:145-154, 1977.
- 49.- Ozols, I.I. and Wheat, J.: Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. Arch Derm. 117(11):709-712, 1981.
- 50.- Paes, M.B., Trope, M.B.: Eritema nodoso. Anais Brasileiros de Dermatologia. 58(4):159-164, 1983.
- 51.- Penne, Y., Youinou, P. and cols.: Comparison of the manifestations of acute sarcoid arthritis with and without erythema nodosum. Scand J Rheumatology. 11:13-16, 1982.
- 52.- Pinkus Mehregan, A guide to dermatohistopathology, second edition, appleton Century Crofts, New York, 1976, pp 238
- 53.- Provost, T.T., Farmer, R.V. Current Therapy in Dermatology, B.C. Decker Inc, Philadelphia, Toronto, 1985, pp 158-160.
- 54.- Resnick, H.A., Burton, E.N.: Vasculitis in Children. Int J Derm. 24(3):139-146, 1985.
- 55.- Roixg, M.A., Terol, L.J. and torres, J.M.: Erythema nodosum and Kerion of the scalp. Am J Dis Child. 136(5):440-442, 1982.
- 56.- Romer, K.F.: Angiotensin-converting enzyme in newly

- detected sarcoidosis. *Acta Med Scand*, 208:437-443, 1980.
- 57.- Rock Arthur, Wilkinson, D.S. Textbook of Dermatology. Third edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburg, 1979, pp 1025-1034.
- 58.- Rosenthal, J., Brandt, D.K. and cols.: Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis Epidemic. *Arthritis and Rheumatism*. 26(9):1065-70, 1983.
- 59.- Rostas, A. and Lowe, D.: Erythema nodosum migrans in a young woman. *Arch Derm*. 116:325-326, 1980.
- 60.- Saint, R., Mitchell, N.: Variation in immunoglobulin levels and circulating immune complexes in sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis*. 127:23-27, 1983.
- 61.- Salvatore, M. and Lynch, P.: Erythema nodosum, estrogens and pregnancy. *Arch Derm*. 116:557-558, 1980.
- 62.- Samitz, M.H. Cutaneous disorders of the lower extremities, second edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1981, pp 91-99.
- 63.- Saúl, A. Lecciones de Dermatología, décima edición, Francisco Menéndez Cervantes, 1983, pp 276-277.
- 64.- Schulz, E.J., Whiting, S.A.: Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodine. *Br J Derm*. 94:75-78, 1976.
- 65.- Scott, F.B.: Salmonella gastroenteritis another

- cause of erythema nodosum. *Br J Derm.* 102(3):339-40, 1980.
- 66.- Sharma, V.K., Saha, K. and Virender, N.S.: Serum immunoglobulins and autoantibodies during and after ENL. *Int J of leprosy.* 50(2):159-163, 1982.
- 67.- Sheskin, J.: Erupción tipo eritema nudoso provocada por larva de sparganum. *Actas Dermo-sif.* Mayo-junio, 1977.
- 68.- Souteyrand, P., Ortonne, J.P.: Erythema nodosum like eruption in a patient with probable thorium-induced bone marrow failure. *Arch Derm.* 117(7):381-2, 1981.
- 69.- Stone Julius, M.D.: *Dermatologic immunology and allergy*, Mosby Company. St. Louis, Toronto, Princeton, 1985, pp 169, 391, 121.
- 70.- Storer, S.S., Nesbitt, Jr.: Sweet's syndrome. *Int J of Derm.* 22(1):8-12, 1983.
- 71.- Sumaya, V.C., Babu, S., and Reed, J.R.: Erythema nodosum-like. Lesions of leukemia. *Arch Derm.* 110:415-418, 1974.
- 72.- Taaffe, A., Finlay, A.V. and Marks, R.: Erythema nodosum and oral contraceptives. *Br Med J.* 2:1353, 1977.
- 73.- Takeshi, H., Kiichiro, D. and Hiroyuki, D.: Potassium iodine in erythema nodosum and other erythematous dermatoses. *J.A.A.D.* 9(1):77-81, 1983.
- 74.- Takeshi, H., Sadao, I. and Kiichiro, D.: Potassium

- iodine in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis, Arch Derm. 117:29-31, 1981.
- 75.- Tierney, M.L. and Schwartz, A.R.: Erythema nodosum. AFP, 30(4):227-232, 1984.
- 76.- Toribio, J., Pérez-Oliva, N.: Eritema nudoso por salmonelosis. Actas Dermo-Sifil. 72, 9-10(473-474), 1981.
- 77.- Ubogy, Z., Persellin, H.R.: Suppression of erythema nodosum by indomethacin. Acta Dermatov (Stockholm), 62:265-266, 1981.
- 78.- Ultmann, E.J. and Moran, E.: Clinical course and complications in Hodgkin's disease. Arch Int Med. 131:332-353, 1973.
- 79.- Urueña, J.G. La lepra en México, El Ateneo, Buenos Aires Argentina, 1941, pp 733-734.
- 80.- Valeyre, D. and Saumon, G.: The relations hip between disease duration and noninvasive pulmonary explorations in sarcoidosis with erythema nodosum. Am Rev Resp Dis. 129:938-943, 1984.
- 81.- Vaze, D.: Episodic arthritis in cystic fibrosis. J Pediatr. 98(2):346, 1980.
- 82.- Winkelmann, K.R. and Forstrom, L.: New observations in the histopathology of erythema nodosum. J Inv Derm. 65:441-446, 1975.
- 83.- Wirawan, S.S., Latu, F. and Werjadi.: Investigation of coagulation abnormalities in patient with ENL. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 10:393-397, 1979.