

Eritema elevatum diutinum: artículo de revisión

Erythema elevatum diutinum: a review

FELIPE VARGAS MARTÍNEZ,* ROBERTO ARENAS**

*Residente de Dermatología, **Dermatólogo Adscrito

Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SS.

RESUMEN

EL ERITEMA *elevatum diutinum* ES UNA ENFERMEDAD RARA DE CAUSA DESCONOCIDA; SE CARACTERIZA POR VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA EN ETAPAS TEMPRANAS Y POR DERMATITIS FIBROANTE EN ETAPAS TARDÍAS. TIENE UN PATRÓN CLÍNICO DISTINTIVO, CON UNA DERMATOSIS DE DISTRIBUCIÓN BILATERAL Y SIMÉTRICA. PREDOMINA EN SUPERFICIES EXTENSORAS DE EXTREMIDADES, CON NÓDULOS Y PLACAS ERITEMATOVIOLÁCEAS O EN DIVERSOS TONOS MARRÓN. EL ERITEMA *elevatum diutinum* SE PUEDE DESARROLLAR EN FORMA AISLADA O EN EL CONTEXTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS, INFECCIOSAS, REUMATOLÓGICAS Y ONCOLÓGICAS. ES POSIBLE QUE ADEMÁS SEA UN SIMULADOR HISTOPATOLÓGICO.

PALABRAS CLAVE: ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM, VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA, SIDA

ABSTRACT

ERYTHEMA *elevatum diutinum* IS AN UNCOMMON DISEASE CHARACTERIZED BY A LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS IN EARLY STAGES AND LATER BY A FIBROSANT DERMATITIS. THE CLINICAL PATTERN SHOWS A SYMMETRIC AND BILATERAL DISTRIBUTION WITH ERYTHEMATOUS AND/OR VIOLACEUS OR BROWN HUES NODULES AND PATCHES IN EXTENSOR LIMBS SURFACES. ERYTHEMA *elevatum diutinum* CAN BE AN ISOLATED DERMATOLOGICAL CONDITION OR ASSOCIATED WITH A WIDE RANGE OF HEMATOLOGIC, INFECTIOUS, RHEUMATOLOGIC OR ONCOLOGIC CONDITIONS.

KEYWORDS: ERYTHEMA ELEVATUM DIUTINUM, LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS, AIDS.

El eritema *elevatum diutinum* (EED), que en latín significa eritema elevado crónico, es una enfermedad dermatológica que forma parte de las vasculitis de pequeños vasos, inicialmente de tipo leucocitoclástico. Persiste en forma crónica y evoluciona a fibrosis. Se asocia a enfermedades autoinmunes, infecciosas y trastornos hematológicos.

Dentro del mismo grupo se encuentra la púrpura de Henoch-Schönlein, el edema agudo hemorrágico de la infancia y la vasculitis urticaria. Estos trastornos tienen en común el hallazgo histopatológico de vasculitis leucocitoclástica en su fase temprana y de fibrosis concéntrica o colesterolosis en la fase tardía. Comparte la fibrosis con el granuloma facial y la colesterolosis con el xantogranuloma.

Perspectiva histórica

Los primeros pacientes con eritema *elevatum diutinum* los fueron descritos por Bury y Hutchinson alrededor de 1880, aunque también se menciona que Hutchinson expuso el

primer caso formalmente en 1888. Posteriormente, en 1894, Radcliffe y Crocker explicaron las alteraciones histológicas en lesiones tardías.¹ En 1908 Little lo describió como una variante del granuloma anular y Della Favera, en 1909, fue el primero en diferenciar la histopatología de tal entidad.² En 1929 Weidman y Besançon señalaron formalmente el eritema *elevatum diutinum* como una forma de vasculitis cutánea. Hasta la fecha se ha reportado un número aproximado de 100 casos en la literatura mundial.¹ La serie más grande pertenece a la Clínica Mayo, de Rochester, Minnesota, donde de 1929 a 1990 reunieron nueve pacientes.³ Llama la atención la poca frecuencia de informes del padecimiento en países iberolatinamericanos. Basta decir que en España, hasta 1991, se habían encontrado solamente siete casos² y en Argentina, hasta 2007, cinco casos, tres de ellos hace más de 35 años.⁴ En México contamos con cuatro casos descritos.⁵⁻⁷ Hay un quinto reporte controversial, pues el cuadro clínico y la histopatología, al parecer, no corresponde a esta entidad.⁸ Es común que los pacientes tarden incluso muchos años en ser diagnosticados, debido probablemente al desconocimiento de la enfermedad por parte del personal

CORRESPONDENCIA:

Dirección: Calz. de Tlalpan 4800, México, D. F. CP 14080.

médico o por el reto diagnóstico que muchas veces se plantea al dermatólogo.⁹

Epidemiología

El eritema *elevatum diutinum* es más común de la cuarta a séptima décadas de la vida, sin predilección racial ni de género. Esta dermatosis se ha descrito en asociación con diversas enfermedades (cuadro 1).^{2,4,9-16} Destaca la asociación con hiperparaproteinemias y de éstas, la hipergammaglobulinemia por IgA, la cual suele estar precedida por dermatosis hasta ocho años⁴ y también con infección por VIH, enfermedad asociada frecuentemente en los últimos años.^{4,15,16}

Patogénesis

Se ha implicado al depósito de complejos inmunes, lo que podría explicar el variado conjunto de enfermedades a las que se le asocia, así como a las alteraciones histopatológicas correspondientes.^{2,6,13} Respecto a la factibilidad biológica de la potencial etiopatogenia, no sorprende que algunos de los reportes de caso se relacionen con pacientes que cursaban con gammapatía monoclonal.^{9,13} En alguna época se consideró al eritema *elevatum diutinum* como un proceso secundario a migración o a blastogénesis alterada de linfocitos T, con pruebas funcionales de actividad de neutrófilos y linfocitos B normales o alteradas.¹³

Cuadro clínico y diagnóstico diferencial

El cuadro clínico se caracteriza por la topografía simétrica, sobre todo en superficies extensoras de extremidades, espe-

cíficamente en manos, codos, rodillas, tobillos y dedos de manos o pies (figura 1). Con menor frecuencia afecta nalgas, pabellones auriculares, tendón de Aquiles, pene, mucosa oral, cara, abdomen o espalda^{2,3,6,13} (figura 2). Existen casos extensos del padecimiento, tal como el descrito por Pauline y Munro.¹³



Figura 1. Cuadro típico de eritema *elevatum diutinum* en salientes óseas.

CUADRO 1

Padecimientos asociados con eritema elevatum diutinum

Enfermedades asociadas a EED	
Infecciosos	Infecções por estreptococo hemolítico, <i>E. coli</i> , VIH, hepatitis B, <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , parotiditis, herpesvirus tipo 6
Reumatológicos	Granulomatosis de Wegener, policondritis recidivante, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, poliartritis seronegativa, fenómeno de Raynaud, síndrome antifosfolípido, arteritis de Takayasu, PAN
Gastroenterológicos	Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, absceso hepático aséptico
Hematológicos	Síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferáticos, gammapatías monoclonales, incluyendo GMSI* (especialmente por IgA), neoplasia de células plasmáticas, administración de eritropoyetina, síndrome hipereosinofílico, MALT*
Oncológicos	Cáncer de mama, enfermedad de Paget
Oftálmicos	Uveitis, escleritis
Dermatológicos	Pioderma gangrenosum, hidrosadenitis ecrina neutrofílica, estomatitis aftosa recurrente, urticaria por frío
Otros	Meningitis linfocítica, insuficiencia renal

*GMSI: Gammapatía monoclonal de significado indeterminado; MALT: linfoma de células T asociado a mucosas.



Figura 2. Infecciones en extremidades inferiores en pacientes con VIH.

Clásicamente existe el denominado tipo Bury, visto sobre todo en mujeres jóvenes cuyas lesiones en general se resuelven y, con historia previa de gota o reumatismo. El segundo tipo es el de Hutchinson, que con frecuencia afecta a hombres mayores con lesiones diseminadas y persistentes.²

La dermatosis suele afectar palmas y plantas, con lesiones modificadas debido a la presencia de queratosis de intensidad variable. Morfológicamente se encuentran placas eritematovioláceas o color amarillo o marrón, elevadas, de apariencia nodular, de tamaños diversos en el rango de varios centímetros, superficie lisa y brillante. Las placas están bien delimitadas y ocasionalmente presentan vesículas, ampollas de contenido serohemorrágico, petequias y zonas de necrosis.^{2,16} La dermatosis evoluciona de manera crónica.² Se pueden presentar cambios en la turgencia y color de las lesiones, así como modificaciones que duran de horas a días; en tales eventos, pueden ser más elevadas, firmes y de color más intenso.¹ Se ha descrito que la temperatura las modifica, empeoran con el frío, mejoran con calor y al desaparecer dejan pigmentación residual o atrofia en grado variable.^{4,10,16}

En el cuadro 2 se señalan diagnósticos clínicos diferenciales.^{1,10,14,17} Para todo diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta la patología de base conocida del paciente, si es posible definir alguna, como ocurriría en un paciente con VIH, en quien, por ejemplo, debemos considerar por necesidad el sarcoma de Kaposi^{15,17} (figura 2).

Consideraciones histopatológicas

El eritema *elevatum diutinum* es una vasculitis leucocitoclástica que evoluciona a una condición crónica fibrosante, casi siempre con evidencia de daño vascular en todas las etapas^{13,14} (figuras 3-7). En estadio temprano hay evidencia de necrosis fibrinoide e imagen en “polvo nuclear”. En etapas tardías es posible encontrar tejido de granulación y fibrosis concéntrica^{4,13,14} e infiltrado inflamatorio mixto compuesto sobre todo por neutrófilos. Podría destacar la presencia de capilares orientados verticalmente, como ocurre en las cicatrices.^{2,13,14} En estadios tardíos, fibróticos, los depósitos extracelulares de colesterol son un hallazgo frecuente y dada esta combinación de fibrosis más colesterolosis es factible que para demostrar la vasculitis, el dermatopatólogo deba solicitar cortes seriados.¹⁴

Fundamentalmente, el diagnóstico diferencial histopatológico está en función del estadio de la lesión.^{13,18} El espectro, que inicia con vasculitis leucocitoclástica inespecífica y posteriormente en un proceso fibrosante con depósito de colesterol, va desde la vasculitis urticaria, granuloma facial, dermatosis neutrofílicas, enfermedad de Behcet, dermatosis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, hemangioma esclerosante, sarcoma de Kaposi, xantogranuloma necrobiótico, dermatofibroma, granuloma anular y lepra. Otra posibilidad en etapas tempranas es la dermatitis herpetiforme (porque en el eritema *elevatum diutinum* también puede haber acumulación de neutrófilos en los extremos superiores de las papillas dérmicas).^{13,14} En estadios

CUADRO 2

Diagnóstico diferencial clínico

Diagnóstico diferencial

Sarcoma de Kaposi*

Angimatosis bacilar*

Lepra lepromatosa nodular

Gota tofácea

Psoriasis

Eritema pernio

Linfomas cutáneos

Granuloma anular

Síndrome de Sweet

Dermatofibroma

Xantoma

*Pacientes con infección VIH.

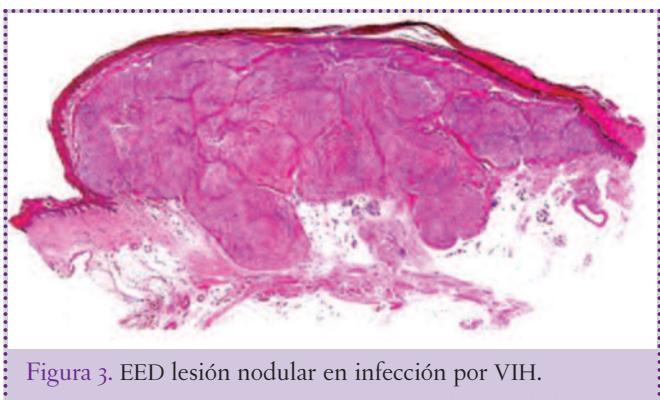


Figura 3. EED lesión nodular en infección por VIH.

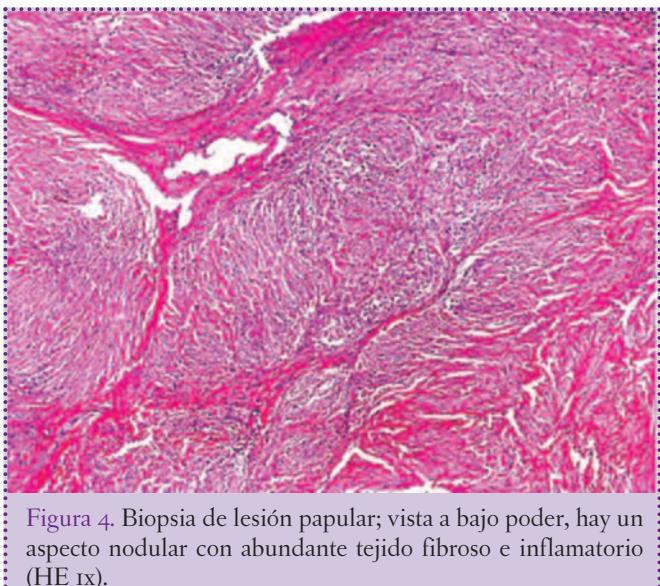


Figura 4. Biopsia de lesión papular; vista a bajo poder, hay un aspecto nodular con abundante tejido fibroso e inflamatorio (HE ix).

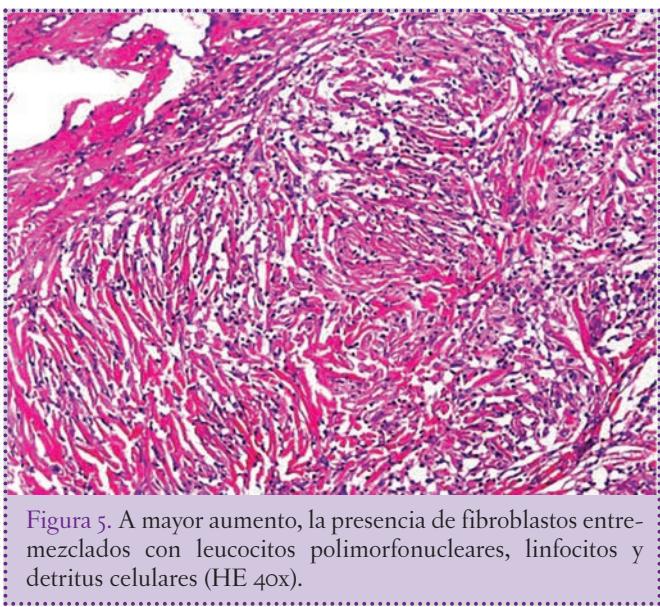


Figura 5. A mayor aumento, la presencia de fibroblastos entremezclados con leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y detritus celulares (HE 40x).

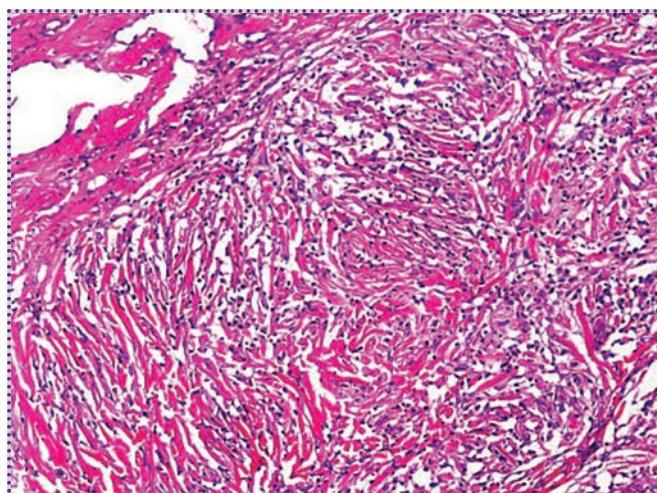


Figura 6. Con mayor detalle, presencia de infiltrado inflamatorio de tipo mixto constituido por polimorfonucleares y detritus celulares sobre un estroma con fibroblastos dispuestos en fascículos (HE 60x).

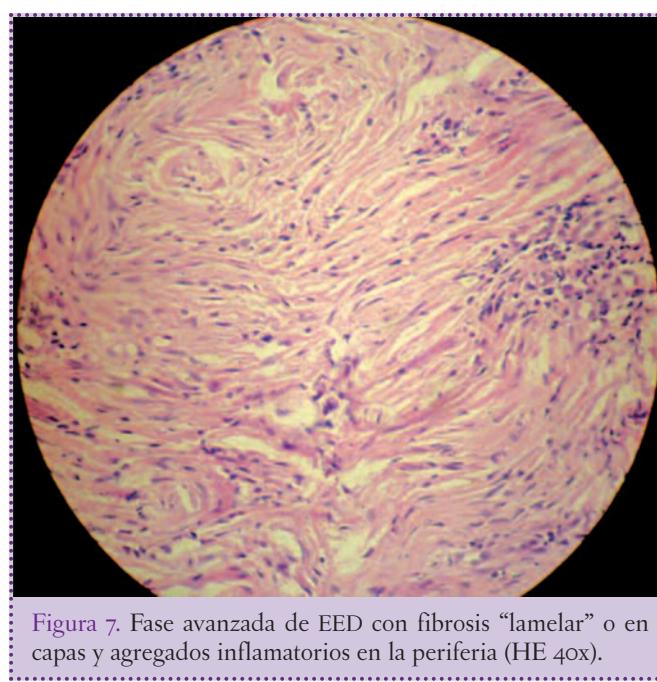


Figura 7. Fase avanzada de EED con fibrosis "lamelar" o en capas y agregados inflamatorios en la periferia (HE 40x).

tardíos se puede confundir con nódulos reumatoideos, granuloma facial (sólo distinguible, posiblemente, por el respeto a la zona de Grenz), xantomas tuberosos, granuloma anular, sarcoma de Kaposi y dermatofibroma.^{13,18} Cuando hay colesterolosis significativa uno de los diagnósticos diferenciales más importante es el xantogranuloma necrobiótico.¹⁸ En el extremo de la cronicidad es factible que la lesión sea indistinguible histopatológicamente respecto de una cicatriz.^{1,9,10,14,18}

Otros estudios

Con la tinción de azul alciano, las áreas focales de colágena basófila son negativas, en cambio, en el granuloma anular, la mucina se demuestra con esta técnica.¹⁴ Si se tiñe con técnica de Feulgen, es posible observar leucocitoclasis, pero no así la ya comentada mucina del granuloma anular.¹³ Otros estudios demuestran expresión de β-2-integrinas y aumento en el número de mastocitos. La inmunofluorescencia directa, generalmente negativa, puede identificar depósito de IgG, IgA, IgM, complemento, fibrina, transferrina o α-2-macroglobulina.⁴ Respecto a la prevalencia de anticuerpos IgA e IgG anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y su comparación con otras dermatosis neutrofílicas, como el síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso, se encontró que los pacientes con eritema *elevatum diutinum* ANCA positivos presentaron exclusivamente el isotipo IgA, a diferencia del resto de las dermatosis comentadas, donde algunos pacientes presentaron isotipo IgA o IgG. En cuanto a la especificidad antigenica de los ANCA, no se encontró, mediante pruebas de ELISA, ninguna en particular.¹⁸

Por inmunohistoquímica se han llegado a determinar factores VIIIa, XIIIa, CD 31, CD 34, CD 68, factor de crecimiento tumoral beta, factor de crecimiento endotelial vascular, así como determinación de herpesvirus tipo 8. Por la técnica anterior y microscopía electrónica se han encontrado en el infiltrado macrófagos con tinción positiva para Mac-387.^{4,14}

Tratamiento

El tratamiento estándar es la diamino-difenil-sulfona (DDS, dapsona) en dosis de 100 a 200 mg cada 24 horas y aun lo es para pacientes con infección por VIH, quienes de hecho pueden responder muy favorablemente. Suele haber recaída con la suspensión del medicamento. La eficacia de la dapsona tiende a ser mayor en etapas tempranas del EED cuando hay un proceso inflamatorio más activo y poco fibrótico.^{1,2,4,5,13,18-22} Se ha demostrado disminución en la

quimiotaxis de neutrófilos y concentraciones progresivamente menores de interleucina 8 en enfermos manejados con DDS.²⁰ También se ha utilizado sulfapiridina, antiinflamatorios no esteroideos, pentoxifilina, niacinamida, tetraciclínas, ciclofosfamida, cloroquinas, colchicina, fenformina, clofazimina o plasmaféresis.^{1,9,23} El uso de corticosteroideos intralesionales podría ser eficaz en casos leves, localizados y en etapas tempranas.^{1,4} También se ha intentado la remoción quirúrgica de las lesiones.⁴

Conclusiones

El eritema *elevatum diutinum* es un padecimiento dermatológico poco frecuente, de clínica más o menos característica y con un espectro histopatológico que es función de la cronología. Con frecuencia se asocia a enfermedades sistémicas, muchas de ellas graves, especialmente hiperproteinemias, artritis y desde hace poco infección por VIH. Un aspecto importante en esta entidad es su capacidad para simular otros padecimientos, tanto clínica como histopatológicamente. En la actuación del dermatólogo debe prevalecer el abordaje sindromático, en términos de interrogatorio y exploración física exhaustivos con solicitud racional de estudios paraclinicos. Además deberá ofrecer tratamiento oportuno iniciando, en general, con la opción farmacológica estándar: dapsona.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los doctores Patricia Chang y Martín Sangüeza por su aportación iconográfica, clínica e histopatológica.

REFERENCIAS

- Cheng L, Kea B, Florentino D. "Cutaneous Vasculitis". En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2^a ed. Nueva York. Mosby Elsevier: 355-357.
- Tincopa, O. "Eritema elevatum diutinum. Artículo de revisión". *Dermatología Peruana* 1997; 7 (2): 1609.
- Yiannis JA, el-Azhary RA, Gibson LE. "Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients". *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 38-44.
- Stringa O, Pascutto C, Caiafa D. "Eritema elevatum diutinum e infección por HIV". *Dermatol Argentina* 2007; 13 (4) 257-261.
- Arenas R, Santiago D. "Eritema elevatum diutinum. Observación de un caso tratado con sulfonas". *Dermatología Rev Mex* 1978; 22 (3): 282-285.
- Peniche J, Saúl A, Rodríguez A. "Eritema elevatum diutinum y colesterolosis extracelular". *Dermatología Rev Mex* 1975 (2-3): 173-188.
- Chávez RM. "Eritema elevatum diutinum". *Dermatología Rev Mex* 1974; 18: 170-176.
- Macotela-Ruiz E, Nájera-Oliver O. "Eritema elevatum diutinum. Un caso asociado a fiebre reumática y con respuesta satisfactoria a la cura oclusiva con fluocinolona". *Dermatología Rev Mex* 1971; 15 (2): 42-46.

9. Archimandritis A, Fertakis A, Alegakis A. "Erythema elevatum diutinum and IgA myeloma: an interesting Association". *BMJ* 1977; (3): 613-614.
10. Pitiporn S, Chen K. "Red-brown plaques and nodules on the dorsal surface of the hands". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (1) 178-180.
11. Pauline M, Munro D. "Erythema elevatum diutinum". *J Royal Soc Med* 1983; 76: 310-313.
12. Muratori A, Carrera C, Gorani A. "Erythema elevatum diutinum and HIV infection: a report of five cases." *Br J Dermatol* 1999; 141: 335-338.
13. LeBoit P, Benedict Y, Wintrob B. "The evolution in lesions in Erythema elevatum Diutinum". 1986; 8 (5): 392-402.
14. Barksdale S, Busam K, Barnhill, R. "Vasculitis and Related Disorders". En: Barnhill, R, Crowson A et al. *Textbook of Dermatopathology*. 2^a ed. McGraw-Hill. Nueva York 2004: 205-207.
15. Chang P, Tschen J, Benavente J. "Eritema elevatum diutinum en un paciente con HIV". *DCMQ* 2008; 6 (4):243-245.
16. Arenas R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 3^a ed. Interamericana-McGraw-Hill. México. 2005: 246-247.
17. Requena L, Sánchez E, Martín L. "Erythema elevatum diutinum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Another clinical simulator of Kaposi's sarcoma". *Arch Dermatol* 1991; 127 (12) 1819-1822.
18. Sangüea O, Pilcher B, Sangüea J. "Erythema elevatum diutinum: A clinico-pathological study of eight cases". *Am J Dermatopathol* 1977; 8(5): 392-402.
19. Wolf R, Tuzun B, Tuzun Y. "Dapsone: unapproved uses or indications". *Clin Dermatol* 2000; 18: 37-53.
20. Grabbe J, Haas N, Möller A. "Erythema elevatum diutinum -evidence for disease dependent leucocyte alterations and response to dapsone". *Br J Dermatol* 2000; 143: 415-420.
21. Gubinelli E, Cocuccia B, Fazio M. "Papular neutrophilic dermatosis and erythema elevatum diutinum following erythropoietin therapy in a patient with myelodysplastic syndrome". *Acta Dermato-Venereol* 2003; 83: 358-361.
22. Comferre N, Gibson L. "Erythema elevatum diutinum". En: Wolff K, Lowell A, Katz S et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7^a ed. McGraw-Hill. Nueva York: 1616-1619.
23. Nakhle A, Charuel J, Diemert, M. "Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies of IgA Class in Neutrophilic Dermatoses With Emphasis on Erythema Elevatum Diutinum". *Arch Dermatol* 2004; 140: 931-936.

Nuevos Productos**Soli-Tone 2500 Sistema de Foto rejuvenecimiento**

El Soli-Tone 2500 es un sistema de foto rejuvenecimiento multi funcional basado en extensos estudios de la Universidad de Harvard y la agencia norteamericana NASA,

