



Localizador: 17044

Eritema elevatum diutinum. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura

Erythema elevatum diutinum. Report of a clinical case and review of the literature

Verónica Noemí Bonetto,* L Juárez Villanueva,* Alejandro Ruiz Lascano,†
Andrés Guidi‡

Palabras clave:

Eritema elevatum diutinum, dapsona, vasculitis leucocitoclástica

Key words:

Erythema elevatum diutinum, dapsona, leukocytoclastic vasculitis.

RESUMEN

Eritema elevatum diutinum es un raro trastorno cutáneo crónico. Clínicamente se caracteriza por pápulas eritematosas, púrpuras, marrones o amarillas, placas o nódulos. Estas lesiones suelen estar simétricamente distribuidas en las superficies extensoras de las extremidades. Histológicamente, las lesiones tempranas muestran vasculitis leucocitoclástica. Se presenta un caso de un hombre de 67 años con múltiples lesiones pruriginosas de varios meses de duración. La biopsia previa de lesiones confirma el diagnóstico, también se le realizaron estudios de laboratorio (velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva, electrofresis de proteínas y prueba serológica). El paciente estaba bajo seguimiento en el servicio de oncohematología por un síndrome mielodisplásico. Se estableció el tratamiento con dapsona y se discutió su evolución por reacciones adversas instaurando otros tratamientos. Se revisaron las características clínicas, histológicas e epidemiológicas y características asociadas al proceso.

ABSTRACT

Erythema elevatum diutinum is a rare and chronic skin disorder. Clinically is characterized by red, purple, brown or yellow papules, plaques or nodules. These lesions are usually symmetrically distributed on the extensor surfaces of the extremities. Histologically, early lesions of erythema elevatum diutinum show leukocytoclastic vasculitis. We present a case of erythema elevatum diutinum. This patient is a 67-year-old man with multiple pruritic lesions lasting several months. After laboratory studies (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, protein electrophoresis, serological test) and lesion biopsy, we confirmed the diagnosis of erythema elevatum diutinum. The patient was under follow-up with Oncohematology Service for a myelodysplastic syndrome. Treatment was established with dapsone but its evolution was discussed by adverse reactions, causing severe anemia so that other treatments were established. The clinical, histological, epidemiological and associated characteristics of the process were reviewed.

INTRODUCCIÓN

El eritema elevatum diutinum (EED) es una enfermedad rara, crónica e inflamatoria.^{1,2} Se presenta en la cuarta y sexta décadas de la vida. Su causa no está bien esclarecida, si bien se le ha visto asociada a infecciones, enfermedades autoinmunitarias y malignas. En la fisiopatogenia están involucrados los depósitos de complejos autoinmunes.¹ Se caracteriza clínicamente por pápulas y nódulos de color rojo a púrpura indolentes que ocurren normalmente de manera simétrica en las superficies extensoras y en las articulaciones dorsales.³ El diagnóstico se confirma por hallazgos histopatológicos compatibles con vasculitis leucocitoclástica. La dapsona es el medicamento de elección para el tratamiento, ya que inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y alivia

los síntomas de manera rápida.¹ Sin embargo, no debemos olvidar las reacciones adversas que provoca este fármaco que pueden obligarnos a considerar otros tratamientos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un hombre de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, cáncer de próstata y anemia en estudio. Medicado con losartán. Fue derivado del servicio de oncohematología por dermatosis de un año de evolución con diagnóstico clínico e histopatológico de eritema elevatum diutinum.

Como antecedentes de la enfermedad actual refería haber comenzado desde hacía un año con lesiones en piel asintomáticas que aparecían en tronco y miembros como episodios

* Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Alumna de la Carrera de Postgrado de la Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

† Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

‡ Director de la Carrera de Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

§ Anatomopatólogo del Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
03/Agosto/2017.
Aceptado:
07/Mayo/2018.



eruptivos con 15 días de duración aproximadamente y luego se resolvían de forma espontánea. Iniciaron en las extremidades con escasas lesiones, más tarde las mismas se hicieron más numerosas y se extendieron a más sitios.



Figura 1. Pápulas y nódulos múltiples de color violáceo en antebrazos y muslos.



Figura 2. Pápulas, algunas de color piel, otras violáceas con costra serohemática adherida a la superficie localizada en antebrazo derecho.

Al examen físico mostraba múltiples pápulas y nódulos de color violáceo con vesicoampollas superficiales, algunas destachadas con costra hemática en la superficie, distribuidas en tronco, miembros inferiores y algunas en rostro. No presentaba lesiones en mucosas (*Figuras 1 a 3*).

El informe histopatológico evidenciaba epidermis con acantosis, hiperqueratosis moderada y en dermis vasculitis de plexos superficiales de leucocitos polimorfonuclear neutrófilos, además de infiltrados linfoides alrededor y en



Figura 3. Pápulas y nódulos de color violáceo, algunos con costra serohemática adherida a la superficie localizadas en ambas piernas.

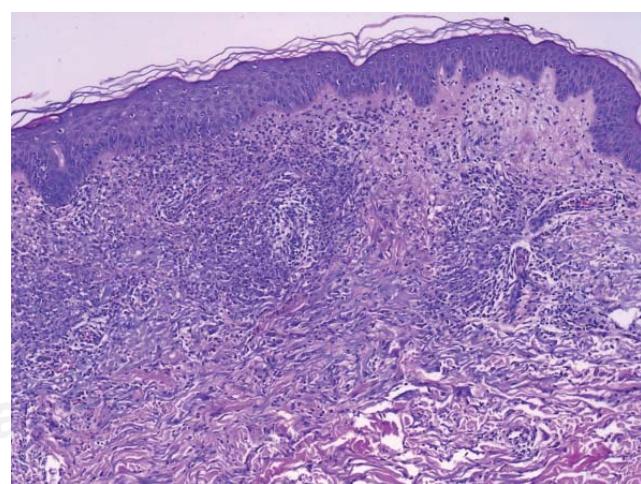


Figura 4. Epidermis con acantosis, hiperqueratosis y en dermis vasculitis leucocitoclástica de plexos superficiales. Inicio de fibrosis perivasicular concéntrica alrededor de los vasos afectados y en vasos más profundos, elastosis actínica del colágeno.

las paredes de vasos de pequeño calibre, acompañados de cariorrexis. Se observaba también edema endotelial y áreas de necrosis fibrinoide con extravasación de hematíes. Asimismo, se apreciaba inicio de fibrosis perivascular concéntrica alrededor de los vasos afectados y en vasos más profundos, elastosis actínica del colágeno. No se detectaban lesiones granulomatosas, con lo cual los hallazgos fueron vinculables a eritema *elevatum diutinum* (*Figura 4*).

Como métodos complementarios se solicitó un laboratorio que reveló una anemia severa macrocítica normocrómica con valor de hemoglobina de 6.1 g/dL y hematocrito de 18%. Las plaquetas 79 k/ μ L y los glóbulos blancos normales. El perfil ferrocinético fue normal. La VSG 150 m en una hora. El perfil reumatólgico, la función renal y hepática, la vit B12 y ácido fólico fueron normales. La LDH fue de 420. La IgA e IgG levemente aumentadas. La IgM fue normal. Las serologías virales para HIV, HVC, HVB y Epstein Barr eran no reactivas. También se solicitó un medulograma que evidenció megacariocitos abundantes, médula polimorfa, mielodisplasia marcada, degranulación y asincronismo, por lo que se hizo el diagnóstico de mielodisplasia.

Con la clínica, la histopatología y los demás estudios complementarios se confirma el diagnóstico de eritema *elevatum diutinum* asociado a anemia por síndrome mielodisplásico.

Había comenzado el tratamiento con dapsona y vitamina E; sin embargo, debió suspenderse a la semana por anemia severa y mala tolerancia.

Se inició como terapia alternativa limeciclina 300 mg/día con lo que obtuvo mejoría clínica, pero por rebrote posterior se decidió rotar a minociclina 100 mg cada 12 horas en asociación a nicotinamida 500 mg/día. Mostró buena respuesta inicial, mas continuó con brotes, por lo que se prescribió colchicina 1 mg/día.

Actualmente bajo tratamiento, el paciente refiere presentar brotes, aunque éstos son más esporádicos y con menos lesiones.

DISCUSIÓN

El eritema *elevatum diutinum* (EED) fue primero descrito en hombres por Hutchinson en 1888 y en mujeres en 1889. Radcliff-Crocker y Williams en 1894 concluyeron que los dos tipos deberían describirse como una sola entidad y por lo tanto, le adjudicaron el nombre de eritema *elevatum diutinum*.^{4,5}

EED es una vasculitis cutánea rara que a menudo afecta a adultos de 40 a 60 años, con un ligero predominio masculino.⁶ Aunque se desconoce la etiología de la enfer-

medad, se relaciona con el depósito de inmunocomplejos en la pared de las vénulas postcapilares, la activación de la cascada del complemento y la quimiotaxis neutrofílica, liberando lisozimas, colagenasa, mieloperoxidasa e hidrolasas que inducen depósitos de fibrina alrededor de los capilares y vénulas.^{6,7}

Clínicamente las lesiones aparecen como pápulas, placas o nódulos firmes, de color rojo parduzco a púrpura. Se localizan en la extensión de las extremidades, por lo general cerca de las articulaciones; los dedos, las manos, los codos, los tobillos y las rodillas son los lugares predilectos. Sin embargo, se han reportado brotes en sitios atípicos incluyendo áreas troncales, retroauricular, palmar y plantar. EED también puede presentarse como una lesión solitaria. Las lesiones de EED suelen ser asintomáticas, pero se han registrado casos de prurito, dolor y artralgia de las articulaciones involucradas.⁸ EED puede confundirse clínica e histopatológicamente con una serie de otras afecciones de la piel, incluyendo vasculitis urticaria, granuloma facial y dermatosis neutrofílica.⁹ La patogenia del eritema *elevatum diutinum* es desconocida.¹⁰ El EED ha sido descrito en asociación a procesos linfoproliferativos: gammaglobulina monoclonal por IgA y crioglobulinemia mixta. Otras asociaciones controvertidas: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal crónica, pioderma gangrenoso y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.¹¹⁻¹³

Los diagnósticos diferenciales se señalan en la *tabla 1*. Para todo diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta la patología de base conocida del paciente.¹²

En cuanto a las consideraciones histopatológicas el eritema *elevatum diutinum* es una vasculitis leucocitoclásica que evoluciona a una condición crónica fibrosante, casi siempre con evidencia de daño vascular en todas las etapas. En estadio temprano hay evidencia de necrosis fibrinoide e imagen en «polvo nuclear». En etapas tardías es posible observar tejido de granulación y fibrosis concéntrica e infiltrado inflamatorio mixto compuesto sobre

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales.

- Sarcoma de Kaposi
- Angiomatosis bacilar
- Lepra lepromatosa nodular
- Gota tofácea
- Psoriasis
- Eritema pernio
- Linfomas cutáneos
- Síndrome de Sweet
- Dermatofibroma
- Xantoma

todo por neutrófilos.¹² Fundamentalmente, el diagnóstico diferencial histopatológico está en función del estadio de la lesión.¹² Debe ser diferenciado del granuloma facial, granuloma anular, dermatitis neutrofílica reumatoide y en los enfermos con HIV, del sarcoma de Kaposi.

Existen opciones limitadas de tratamiento para EED, en la mayoría de los casos se usa dapsona,¹⁴ que actúa a través de la inhibición de la quimiotaxis y la función de los neutrófilos. Los cursos de tratamiento son largos y la recaída es común. La dapsona se ha considerado como el tratamiento de elección en EED asociado al VIH.¹⁵ En aquellos casos en los que la dapsona no tiene efecto clínico puede deberse al predominio de fibrosis en lesiones avanzadas. En tales casos puede ser de beneficio agregar en otros agentes como corticosteroides, colchicina o sulfonamida. La extirpación quirúrgica es otra opción.¹⁶ Los efectos secundarios de la dapsona son poco comunes, se dividen en dependientes de la dosis, cuya frecuencia es rara si la dosis plasmática es inferior a 5 mg/litro, e independientes de la dosis o idiosincrásicos, de gravedad mayor. Las alteraciones hematológicas son las más frecuentes, el riesgo aumenta cuando hay niveles bajos de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. La hemólisis aparece en aquellos pacientes a dosis de 100-150 mg/día de dapsona y puede disminuir hasta 2 g/dL de hemoglobina. Los pacientes tratados con este fármaco presentan con más frecuencia metahemoglobinemia, relacionada con los metabolitos de hidroxilamina. Los pacientes con mayor riesgo de este efecto adverso son aquéllos con enfermedades cardiopulmonares, hemoglobinopatías o déficit de hemoglobina reductasa y deben vigilarse de manera estrecha con controles analíticos frecuentes. Otras reacciones adversas incluyen la agranulocitosis, que es dosis independiente, y el síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (DHS) (anteriormente conocido como reacción a fármacos inducida por dapsona con eosinofilia y síntomas sistémicos). El DHS ocurre en menos de 1% de los pacientes tratados con dapsona.¹⁰⁻²⁰

En cuanto a otras opciones terapéuticas reportadas como la extirpación quirúrgica, sólo tuvo éxito en un paciente que fue incapaz de tolerar los medicamentos orales. Los corticoides intralesionales y la extirpación quirúrgica sólo se recomiendan en la enfermedad localizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero-González I, Navarrete-Solís J, González-Cabello D. Eritema elevatum diutinum. *Dermatol Rev Mex.* 2016; 60 (2): 149-154.
2. García-Meléndez ME, Martínez-Cabriales SA, Eichelmann K, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Erythema elevatum

El tratamiento de la enfermedad subyacente a menudo tiene beneficio clínico cuando se tratan casos de EED. La quimioterapia fue exitosa en un paciente con cáncer de mama ductal invasivo y, cuando se asoció a la granulomatosis de Wegener, las lesiones se resolvieron siguiendo con metilprednisolona y ciclofosfamida. La adición de levotiroxina a un paciente con hipotiroidismo de Hashimoto resultó en una mejoría de las lesiones. Los agentes antirretrovirales en combinación con dapsona también han sido eficaces en pacientes VIH positivos.¹⁷

Otro tratamiento propuesto es la utilización de los antimicrobianos (por ejemplo tetraciclina) que alteran la migración de neutrófilos y la fagocitosis. Las tetraciclinas pueden suprimir la quimiotaxis de neutrófilos.¹⁸ La niacinamida es *in vitro* un inhibidor específico del AMP cíclico y actúa como un factor de transferencia necesario para la supresión de la transformación de linfocitos inducida por antígenos. La niacinamida es relativamente no tóxica, por lo que puede utilizarse.¹⁹ También se usaron antibióticos como la claritromicina, eritromicina y penicilina.¹⁷ Los antibióticos como las sulfonamidas se describen en una revisión, se emplearon en nueve casos y se observó mejoría clínica en tres casos (asociados a gammopathia por IgA). Por último la colchicina tuvo éxito como monoterapia y también en combinación con dapsona.¹⁷

CONCLUSIÓN

Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de eritema elevatum diutinum y síndrome mielodisplásico. Resulta interesante el caso descrito en este trabajo por tratarse de una entidad poco frecuente y que reúne las características necesarias para ser incluido en la casuística. El estudio histopatológico es importante para diferenciarlo de otras entidades y también representa un desafío terapéutico por las recaídas del paciente.

Correspondencia:

Verónica Noemí Bonetto

Hospital Privado Universitario de Córdoba
Naciones Unidas Núm. 346, Córdoba, Argentina.

Teléfono: +54-351-4688810

E-mail: veronica_bonetto@hotmail.com

diutinum: an atypical presentation. *Am J Med Sci.* 2015; 349 (4): 374-375.

3. Nguyen GH, Guo EL, Norris D. A rare case of erythema elevatum diutinum presenting as diffuse neuropathy. *JAAD Case Rep.* 2017; 3 (1): 1-3.

4. Momen SE, Jorizzo J, Al-Niaimi F. Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (12): 1594-1602.
5. Jose SK, Marfatia YS. Erythema elevatum diutinum in acquired immune deficiency syndrome: Can it be an immune reconstitution inflammatory syndrome? *Indian J Sex Transm Dis.* 2016; 37 (1): 81-84.
6. Zacaron LH, Gonçalves JC, Curty VM, D'Acri AM, Lima RB, Martins CJ. Clinical and surgical therapeutic approach in erythema elevatum diutinum-case report. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (6): 15-18.
7. Cirividiu DC, Elias BL, Jorge JC, Lira ML, Mandelbaum SH. Erythema elevatum diutinum and hypothyroidism: coincidence or causal relationship? *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2015; 90 (4): 561-563.
8. Patnala G, Sunandini A, Rayavarapu R, Yandapalli P. Erythema elevatum diutinum in association with iga monoclonal gammopathy: a rare case report. *Indian Dermatol Online J.* 2016; 7 (4): 300-303.
9. Yıldız F, Karakaş T, Açıkalın A, Taş DA, Erken E. Erythema elevatum diutinum coexisting with ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2 (2): 73-75.
10. Bordel MT, Bassas J, Morales AM, Tejerina JA, Aragoneses MH, Miranda A. Eritema elevatum diutinum. *Actas Dermosifiliogr.* 2003; 94 (5): 316-320.
11. Lorenz AM, Garlatti MI, Romano MS, Bollea L, Anzorena J. Erythema elevatum diutinum. *Rev Argent Dermatol.* 2007; 88 (2): 82-87.
12. Martínez FV, Arenas R. Eritema elevatum diutinum: artículo de revisión. *Dermatología CMQ.* 2008; 6 (4): 256-261.
13. Stringa O, Pascutto C, Caiafa D, Civitillo C. Eritema elevatum diutinum e infección por HIV. *Dermatol Argentina.* 2007; 13 (4): 257-261.
14. Caputo R, Alessi E. Unique aspects of a lesion of erythema elevatum diutinum. *Am J Dermopathol.* 1984; 6 (5): 465-469.
15. Grabbe J, Haas N, Möller A, Henz BM. Erythema elevatum diutinum-evidence for disease-dependent leucocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatology.* 2000; 143 (2): 415-420.
16. Fakheri A, Gupta SM, White SM, Don PC, Weinberg JM. Erythema elevatum diutinum in a patient with human immunodeficiency virus. *Cutis.* 2001; 68 (1): 41-42.
17. Futei Y, Konohana I. A case of erythema elevatum diutinum associated with B-cell lymphoma: a rare distribution involving palms, soles and nails. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 116-119.
18. Futei Y, Konohana I. A case of erythema elevatum diutinum associated with B-cell lymphoma: a rare distribution involving palms, soles and nails. *Br J Dermatol.* 2000; 142 (1): 116-119.
19. Delgado J, Gómez-Cerezo J, Sigüenza M, Barbado FJ, Dupond JL, Vazquez JJ. Relapsing polychondritis and erythema elevatum diutinum: an unusual association refractory to dapsone. *J Rheumatol.* 2001; 28 (3): 634-635.
20. Navarro TF, Ruiz VR, Díaz MM, Naranjo SR. Dapsone: actualización de un fármaco clásico en usos dermatológicos actuales. *Piel.* 2017; 32 (3): 173-177.