

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Paniculitis y eritema nodoso. Un estudio de correlación clínico-biológica*

Adriana Rojas-Villarraga¹, José Félix Restrepo², Paul Alejandro Méndez Patarroyo³, Federico Rondón H.⁴, Álvaro Sánchez Contreras⁴, Orlando Ricaurte⁵, Fernando Palma⁵, Nasly Peña⁶, Jenny Amaya⁷, Antonio Iglesias-Gamarra⁸

Resumen

Objetivos: el propósito de este estudio fue analizar la frecuencia de presentación de la paniculitis en nuestro medio, valorar su presentación clínica, factores etiológicos, las manifestaciones histológicas típicas en el grupo de pacientes con eritema nodoso clasificándolas en los diferentes estadios y su correlación con los hallazgos de los subgrupos celulares predominantes en cada una de las etapas de la enfermedad.

Materiales y métodos: se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de paniculitis, valorados de manera prospectiva en nuestro servicio en el período comprendido entre junio de 1994 y junio de 1998. Se realizó una historia y examen físico completo y se evaluaron factores de riesgo. Se realizaron estudios paraclínicos complementarios. Se estableció una clasificación de las lesiones, de acuerdo a

su estadio histológico, dependiendo del tipo celular predominante y alteraciones tisulares, en lesiones tempranas (incipientes), establecidas (activas) y tardías. Se realizó estudio histológico con tinción hematoxilina eosina a un subgrupo de 26 pacientes con diagnóstico clínico de eritema nodoso.

Se estudiaron con anticuerpos monoclonales (ACL, CD15, CD45Ro, CD45Ra, CD68, CD35, DR, DP, DQ, CD4 y CD8) las 26 muestras para determinar la presencia o ausencia de leucocitos en las lesiones y los subtipos celulares más frecuentes (Linfocitos T, linfocitos B, granulocitos, células presentadoras de antígeno, macrófagos). Se estableció una correlación entre los hallazgos clínicos, histológicos y de inmunohistoquímica, de acuerdo al estadio de las lesiones.

Resultados: 92% (n=55) de los pacientes eran mujeres; la edad promedio de presentación de la enfermedad fue de 34 años. El tipo de lesión más frecuentemente observada fue el nódulo en el 83% de los pacientes (n=50). El sitio de presentación más frecuente fue en la pierna en el 77% de los pacientes (n=46), acompañándose de dolor en la lesión en el 87% (n=52). La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva fueron positivas en la mayoría de los pacientes.

* Financiado por la división Nacional de investigaciones (DINAIN), Universidad Nacional de Colombia.

1 Internista Reumatóloga. Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

3 Internista Reumatólogo. Universidad Nacional de Colombia.

4 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

5 Profesor Asociado. Departamento de Patología. Universidad Nacional de Colombia.

6 Dermatóloga. ISS, Bogotá.

7 Bacterióloga, Departamento de Patología. Universidad Nacional de Colombia.

8 Profesor titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: julio 6/2006

Aceptado en forma revisada: octubre 27/2006

La patología más frecuentemente asociada fue la faringoamigdalitis en 17% de los pacientes (n=10) y no se encontraron patologías asociadas en el 25% de los casos (n=15). De los 26 estudios histológicos dos correspondieron a vasculitis nodular (8%), el 23% (n=6) se encontraban en un estadio inicial de eritema nodoso, el 46% (n=12) de las lesiones se encontraban en un estadio activo bien desarrollado. El 23% (n=6) de las lesiones se encontraba en un estadio tardío de regresión.

Por técnicas de inmunohistoquímica se encontraron linfocitos (antígeno Común leucocitario) en el 100% de los casos (n=26)).

En las lesiones tempranas se encontraron principalmente células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y linfocitos T (CD45Ro); en las lesiones activas se encontraron predominantemente linfocitos T (CD45R0), seguidos por células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y macrófagos (CD 68). En las lesiones tardías se encontraron linfocitos T (CD45Ro). En las dos muestras con hallazgo de vasculitis nodular los granulocitos (CD15) fueron más frecuentes.

Conclusiones: el Eritema Nodoso es una enfermedad frecuente dentro del grupo de pacientes con paniculitis, presentándose principalmente en mujeres y de características idiopáticas en el 25% de los pacientes. La enfermedad se presenta en diferentes estadios clínicos e histológicos. En el estadio inicial predominan las células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y los linfocitos T (CD45Ro); en el estadio activo (lesiones bien desarrolladas) predominan los linfocitos T (CD45R0), seguidos por células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y macrófagos (CD 68). En el estadio tardío (en regresión) predominan los linfocitos T (CD45Ro). Es una enfermedad cutánea por hipersensibilidad celular, dependiente de células T, posiblemente células CD4. En la vasculitis nodular llama la atención que predominan los granulocitos (CD15), sin observarse predominancia de células presentadoras de antígenos ni linfocitos T, por lo cual inferimos que son patologías totalmente diferentes en su patogénesis.

Palabras clave: paniculitis, eritema nodoso, inmunohistoquímica.

Summary

Objective: to assess the frequency, etiologic factors, clinical patterns, histological types of panniculitis, and to correlate the different histologic patterns with stages of the disease.

Material and methods: this is a prospective study of 60 patients with the diagnosis of panniculitis referred to our service between June 1994 and June 1998. A complete history and physical examination was performed, risk factors were evaluated. Laboratory studies were performed. A classification of the lesions depending on the predominant cellular type and tissue alterations were done, in early (incipient), established (active) and delayed injuries.

Biopsy of the lesion and H&E examination was done in 26 patients. In addition, immunohistochemical analysis was performed using the following monoclonal antibodies (LCA, CD15, CD45Ro, CD45Ra, CD68, CD35, DR, DP, DQ, CD4 and CD8) to determine the presence or absence of leukocytes, and cellular subtypes including lymphocytes, T and B, polymorphonuclear, dendritic cells, and macrophages. A correlation between the clinical, histological and immunohistochemical findings, according to the stage of the lesions were established.

Results: the majority of patients were women - 55 (92%), mean age was 34 years. Nodular lesions were the most common - seen in 50/60 (83%), with lower extremities most commonly affected - 46/60 (77%). Most lesions were painful - 52/60 (87%).

Both ESR and CRP were elevated in most patients. A precipitating event was present in 75%. Tonsillitis was present in 10/60 (17%). One-fourth (n=15) of patients did not exhibit clinical associated pathology. Of the 26 studies realized, histologically vasculitis was found in 2 cases, 6 cases were deemed to be in early stages of EN (23%), 12 (46%) were well developed active EN, and 6 (23%) exhibited late stage and in regression.

Immunohistochemical analysis revealed: lymphocytes present in all cases. In early stages APC (DR, DP, DQ, CD35) and CD45Ro were the dominant types; in active lesions CD45Ro and to a lesser degree APC and macrophages (CD68) were the predominant cell types. In late stages CD45Ro lymphocytes were the dominant cell types. In the 2 cases with nodular vasculitis - CD15 PMN cells were the most frequent.

Conclusion: erythema nodosum is a relatively frequent condition, most commonly seen in women, and of unknown etiology in 25% of cases. The disease is presented in different clinical and histological stages. In early stages, APC and CD45Ro lymphocytes predominate, while in late stages CD45Ro T lymphocytes are the predominant cell type. In active and well developed stages, CD45Ro, APC and CD68 cells predominate. PMN (CD 15) appears to be the dominant cell type in the nodular vasculitic variant, with no predominance of neither APC or T lymphocytes, thus we inferred that they are totally different pathologies in its pathogenesis.

Key words: panniculitis, erythema nodosum, immunohistochemical.

Introducción

Las paniculitis son enfermedades que comprometen el tejido celular subcutáneo con un infiltrado inflamatorio que se evidencia en la biopsia y se clasifican según la localización septal o lobular del mismo y la presencia o no de vasculitis¹. Tienen diversas manifestaciones clínicas, dentro de las cuales la más predominante es la presencia de nódulos subcutáneos en los miembros inferiores². El estudio histológico permite la orientación etiológica de la paniculitis y establecer una correlación clínica^{3,4}. El eritema nodoso es la paniculitis septal sin vasculitis más frecuente⁵. El análisis histológico permite valorar la característica evolutiva dinámica de esta enfermedad y establecer su relación con la presentación clínica⁶. La etiología en una cuarta parte de los casos es desconocida, seguida por etiología infecciosa de diferentes tipos dentro de ellas las del tracto respiratorio superior⁷⁻⁹. Por medio de este estudio pretendemos describir la forma de presentación clínica de las paniculitis, destacando dentro de ellas las manifestaciones clínica e histológica del eritema nodoso, describir el carácter evolutivo histológico del mismo y por medio de estudio de inmunohistoquímica orientar su fisiopatología y relacionarla con sus manifestaciones.

Pacientes y métodos

Se realizó el estudio de manera prospectiva; fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico

clínico de paniculitis en la consulta externa de Reumatología del Hospital San Juan de Dios en el período comprendido entre junio de 1994 y junio de 1998.

Se elaboró una historia clínica especial, en la que se incluyeron todas las características de la presentación de la enfermedad (tipo de lesión, número, localización, síntomas acompañantes, tiempo de evolución), los datos demográficos, antecedentes personales y familiares, revisión por sistemas, exposición previa a medicamentos, historia de enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplasias. Se evaluó en el examen físico el tipo de lesión cutánea, características de la lesión, localización, número, manifestaciones clínicas acompañantes, presencia de compromiso articular, pulmonar y en mucosas.

A todos los pacientes se les realizaron los siguientes exámenes: cuadro hemático, velocidad de sedimentación globular (VSG), parcial de orina, glicemia, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, amilasa, lipasa en suero y orina, proteína C reactiva (PCR), serología (VDRL), anticuerpos antinucleares (ANAS), factor reumatoide, radiografía de tórax y prueba tuberculina (PPD).

Se analizaron con biopsia un subgrupo de 26 pacientes con diagnóstico clínico de eritema nodoso. Las muestras fueron procesadas con tinción de hematoxilina-eosina y fueron valoradas por dos patólogos de manera independiente. Se valoró la presencia de infiltrado inflamatorio tanto en dermis como en hipodermis, su distribución septal o lobular. Se valoró la presencia de vasculitis, células gigantes multinucleadas, fibrosis, neutrófilos, eosinófilos y granulomas. De acuerdo a estos hallazgos y según la clasificación de Ackerman y Ragaz¹⁰ se catalogaron las lesiones en tempranas (incipientes), bien establecidas (activas) y tardías (regresión, fibrosis). Así:

Lesión temprana (incipiente): ensanchamiento con edema e infiltrado inflamatorio de los septos (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histiocitos), ocasionales neutrófilos en las áreas grasas (lóbulo). Dilatación capilar y venular. Infiltrado inflamatorio difuso en la dermis superficial y profunda especialmente linfocitos.

Lesión establecida (activa): proceso inflamatorio en las tres zonas con fibrosis central, infiltración

granulomatosa con células multinucleadas hacia la periferia, tejido de granulación incluso en los lóbulos. Fibrosis septal con denso infiltrado inflamatorio mixto, muchas células gigantes multinucleadas, eosinófilos, pocos neutrófilos, lóbulos constreñidos por el compromiso septal. Células espumosas. Infiltrado difuso en la dermis.

Lesión tardía (regresión, fibrosis): septos con marcada fibrosis, algunos lóbulos reducidos severamente y obliterados. Escasas células espumosas e histiocitos en los lóbulos. Melanófagos en la superficie superior de la dermis.

Si las muestras no presentaban características de los tres estadios, se procedió a su descripción particular y su análisis posterior independiente.

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en las 26 biopsias; los marcadores utilizados fueron:

ACL: Anti-Antígeno común leucocitario humano. Ratón monoclonal. DAKO-ACL. Code MO701.

CD15: Anti antígeno CD15 - granulocitos humanos. Ratón monoclonal. DAKO Clone C-D-1. Code No. M 0733.

CD45Ro: Anti CD 45 Ro-Células Humanas T. Ratón monoclonal. DAKO Clone UCHL1. Code No. M 0742. Reactividad con la mayoría de timocitos (Subpoblación de células T en reposo subgrupos CD4 y CD8) y células T maduras activadas.

CD45Ra: Anti CD45-Ra-Células humanas B. Ratón monoclonal. DAKO Clone 4KB5 Code M0754.

CD68: Anti CD68-Macrófagos humanos. Ratón monoclonal. DAKO. Clone KP1. Code No M0804. Células presentadoras de antígeno (Langerhans) negativas o levemente reactivas.

CD35: Anti CD 35-Células humanas reticulares dendríticas. Ratón monoclonal. DAKO. Clone ver-MAC-DRC. Code Mo846.

DR, DP, DQ: Anti-Antígeno Humano HLA DP-, DQ, DR. Ratón monoclonal. DAKO. Clone CR3/43. Code No. M0775. Reactividad con células B, células interdigitantes reticulares, células Langerhans y la mayoría de macrófagos. Reactividad con una minoría de células epiteliales y T activadas.

DR: Anti Cadena Alfa HLA-DR humano. Ratón monoclonal. DAKO. Clone TAL 1B5. Code No M746. Reactividad con células presentadoras de antígeno.

En seis casos se obtuvo el tejido fresco para CD4 y CD8-CD14 con los siguientes reactivos: **CD4:** Anti CD4-Células humanas T. Ratón monoclonal. DAKO. Clone MT310. Code No. M0716. Reactividad linfocitos T Helper y con monocitos cd4.

CD8: Anti CD8-células humanas T. ratón monoclonal. DAKO. Clone DK25. Code No. M 0707. Reactividad Linfocitos T citotóxicos supresores **CD14:** Anti CD 14-Monocitos Humanos. Ratón monoclonal. DAKO. Clone TÜK4. Code No. M 0825. Reactividad monocitos (>95%), granulocitos y macrófagos perivascuales.

El tipo del análisis del estudio fue descriptivo y los resultados se presentan en tablas considerando como análisis estadístico tasas, medianas, promedios y resultados porcentuales. Los cálculos para dichos análisis se llevaron a cabo por medio de los programas epi info 6,04, SPSS y Excel (Microsoft). Las variables continuas fueron reportadas como la mediana +/- desviación estándar y las variables categóricas como porcentajes.

Al final del trabajo se compararon los datos registrados con análisis de patología, y se practicará un análisis multivariable comparando los pacientes y determinando los diferentes tipos de eritema nodoso según su clasificación.

Resultados

En total se diagnosticaron 60 pacientes durante el período de seguimiento del estudio en el Hospital San Juan de Dios, Bogotá (1994-1998); de estos 92% eran mujeres (n=55) y 8% hombres (n=5). 80% de los pacientes procedían del área urbana (n=48) y 20% del área rural (n=12). Del área urbana, 21 pacientes procedían de la capital del país, Bogotá (35%). La edad promedio fue de 34 años oscilando entre 8 y 62 años. El 25% de los pacientes (n=15) se desempeñaban en las labores del hogar (Tabla 1).

El tiempo de evolución de las lesiones al momento de la consulta osciló entre un mes y 62 meses. La forma de inicio de presentación de la lesión fue súbita

Tabla 1. Características generales.

Características generales		No. de pacientes	Porcentaje
Sexo	Mujeres	55	92
Procedencia	Bogotá	21	35
	Otros	39	65
Origen	Urbano	48	80
Edad	Mínimo	8	
	Máximo	62	
Ocupación	Hogar	15	25
	Otros	45	75
Tiempo evolución de la enfermedad	Mínimo (mes)	1	
	Máximo	62	

Tabla 2. Manifestaciones clínicas.

Características clínicas		No. de pacientes	Porcentaje
Forma inicio	Súbita	36	60
	Insidiosa	24	40
Tipo lesión	Nódulo	50	83
	Pápula	7	12
	Otras	3	5
Número lesiones al inicio	1 a 4	29	48
	5 a 10	18	30
Dolor al inicio	Presente	52	87
Eritema	Presente	48	80
Calor	Presente	51	85

en el 60% de los casos (n=36) e insidiosa en el 40% (n=24) (Tabla 2). El tipo de lesión que se presentó con más frecuencia fue el nódulo en 83% de los pacientes (n=50), con hallazgos de pápula en 12% de ellos (n=7) y otras formas con úlceras en dos de los pacientes y papulovesículas en uno.

El número de lesiones encontradas al inicio del estudio estuvo entre 1 y 4 lesiones en el 48% de los pacientes (n=29), entre 5 y 10 en el 30% de los pacientes (n=18) y entre 10 y 20 en el 22% de los casos (n=13). Estas lesiones se acompañaron de dolor en el 87% de los casos (n=52) y sin este en el 13% (n=8).

Tabla 3. Localización de la lesión.

Localización de la lesión		No. de pacientes	Porcentaje
Localización	M. inferiores	46	77
	M. superiores	3	5
	Ambos	11	18

Se encontró calor en la lesión en el 85% de los pacientes (n=51). La localización de la lesión predominante fue en miembros inferiores (Tabla 3), siendo todas encontradas por debajo del área rotuliana en un 77% (n=46); en un menor grupo de pacientes se encontraron las lesiones en miembros superiores, correspondiendo estos al 5% (n=3), y en 18% (n=11) tanto miembros superiores como inferiores.

Se encontró compromiso articular (Tabla 4) en el 18% de los pacientes (n=11), correspondiendo a artralgiás principalmente y el compromiso articular propio de los tres pacientes con artritis reumatoidea dentro del estudio.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas asociadas.

Manifestaciones clínicas		No. de Pacientes	Porcentaje
Compromiso articular	Presente	11	18
Compromiso mucosas	Ausente	52	87
Compromiso pulmonar	Presente	1	2

El compromiso en mucosas se encontró en el 13% de los pacientes (n=8), dado principalmente por eritema faríngeo. Compromiso pulmonar se encontró únicamente en el 2% (n=1), dado por asma leve, antecedente previo al diagnóstico de la paniculitis, descartando lesiones en piel típicas de síndrome de Churg Strauss.

Dentro del estudio de exámenes paraclínicos (Tabla 5) se encontró la hemoglobina entre 12 y 15 g/dl en el 43% de los pacientes (n=26), el conteo leucocitario entre 5000 y 10000 (miles/c.c.) en 67% (n=40), con conteo de neutrófilos entre 40 y 70% del total de leucocitos en 67% de los pacientes (n=40). La velocidad de sedimentación se encontró

Tabla 5. Hallazgos en exámenes de laboratorio.

Laboratorios		No. de pacientes	Porcentaje
Hb	12 a 15	26	43
Leucocitos	5000 A 10000	40	67
Neutrófilos	41-70%	40	67
Linfocitos	>50%	20	33
VSG	Mínima	2	
	Máxima	62	
	Media	25	
PCR	Positiva	40	67

en un rango de 2 a 62mm/h, con una media de 25 mm/h y 33% de los pacientes (n=20) con VSG mayor de 30 mm/h. La proteína C reactiva se encontró presente en 67% de los casos (n=40).

En un 25% (n=15) de los pacientes no se encontraron patologías asociadas al momento del diagnóstico. La patología más frecuentemente asociada al momento del diagnóstico fue la faringoamigdalitis aguda en el 17% de los pacientes (n=10); en el 58% restante (n=35) se encontraron diversas patologías, cada una de ellas representadas con el 1-2%, correspondiendo a hipotiroidismo, hipertensión arterial, absceso cutáneo, otitis y sinusitis, absceso dentario, enfermedad diarreica aguda, asma, enfermedad varicosa, enfermedad de Graves (Tabla 6).

El antecedente exposicional más frecuentemente encontrado fue el cigarrillo en el 12% de los pacientes (n=7).

Tenían enfermedades reumáticas previas al inicio de la enfermedad el 12% de los pacientes (n=7), correspondiendo a tres pacientes artritis reumatoidea,

Tabla 6. Patologías asociadas.

Patologías asociadas		No. de pacientes	Porcentaje
No identificada		15	25
Faringoamigdalitis		10	17
Otras		35	58
E. Colágeno previa	Ausente	53	88
Neoplasia	Ausente	60	100

dos pacientes lupus eritematoso sistémico, un paciente poliarteritis nodosa y un paciente síndrome antifosfolípido primario.

Ningún paciente tenía neoplasia.

Los medicamentos (Tabla 7) más utilizados de manera única en el momento del diagnóstico fueron los AINES (antinflamatorios no esteroideos) en el 12% de los pacientes (n=7), seguidos por los antibióticos en el 8% (n=5); la utilización de los dos de manera concomitante fue el hallazgo predominante en el 20% de los casos (n=12). El 18% (n=11) de los pacientes no habían recibido ningún medicamento en el momento de ingresar al estudio, y el 3% (n=2) habían recibido esteroides. Los demás pacientes en el 38% (n=23) estaban recibiendo en el momento del diagnóstico medicamentos para sus patologías previas, no indicados para el compromiso panicular (antihipertensivos, reemplazo hormonal tiroideo, etc.).

De todos los pacientes, el 80% (n=48) tuvieron diagnóstico clínico de eritema nodoso. De ellos a 26 se les practicó estudio histológico.

Tabla 7. Medicamentos recibidos.

Antecedentes fármaco-lógicos	Medicamento	No. de pacientes	Porcentaje
	Esteroides	2	3
	Aine	7	12
	Antibiótico	5	8
	Aine + antibiótico	12	20
	Ninguno	11	18
	Otros	23	38

Tabla 8. Clasificación histológica tinción hematoxilina-eosina.

Características histológicas	No. de pacientes	Porcentaje
No. total de biopsias	26	100
Vasculitis nodular	2	8
Eritema nodoso inicial	6	23
Eritema nodoso activo	12	46
Eritema nodoso tardío	6	23

Tabla 9. Análisis inmunohistoquímico general.

Número total de biopsias 26=100%				
Marcador inmunohistoquímico/Estadio	Estadio temprano eritema nodoso N=6 (23%)	Estadio Bien desarrollado, activo eritema nodoso N=12 (46%)	Estadio tardío eritema nodoso N=6 (23%)	Vasculitis nodular N=2 (8%)
Linfocitos/ACL	6	12	6	2
Linfocitos T activados /CD45Ro	6	12	4	-
Células presentadoras de antígeno/DR, DP, DQ, CD35	6	8	-	-
Macrófagos -CD68	-	8	-	-
Células polimorfonucleares/CD15	-	-	-	2

De los 26 estudios histológicos (Tabla 8) dos correspondieron a vasculitis nodular (8%), el 23% (n=6) se encontraban en un estadio inicial de eritema nodoso (Figura 1); el 46% (n=12) de las lesiones se encontraban en un estadio activo bien desarrollado de eritema nodoso (Figura 2). El 23% (n=6) de las lesiones se encontraba en un estadio tardío de regresión de eritema nodoso (Figura 3).

Por técnicas de inmunohistoquímica (Tabla 9) se encontraron linfocitos (antígeno común leucocitario) en el 100% de los casos (n=26). En el 92% de los casos (n=24) se encontraron linfocitos T (CD45 Ro) y en la mitad de los casos, 50% (n=13), marcador positivo para linfocitos B (CD45Ra). Se encontraron macrófagos y fagocitos (CD68) en el 58% de los casos (n=15). Las células presentadoras de antígeno (HLADR DP DQ), en el 69% de las muestras (n=18). De las seis muestras realizadas en congelación para CD4, CD8 y CD14, se encontró presencia en un 67% (4), 50% (3) y 50% (3), respectivamente.

Los granulocitos (CD15) se encontraron presentes en el 54% de las muestras (n=14).

En las lesiones tempranas se encontraron principalmente células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y linfocitos T (CD45Ro); en las lesiones activas se encontraron predominantemente linfocitos T (CD45Ro), seguidos por células presentadoras de antígeno (DR, DP, DQ, CD35) y macrófagos (CD 68). En las lesiones tardías se encontraron linfocitos T (CD45Ro). En las dos muestras con hallazgo de vasculitis nodular los granulocitos (CD15) fueron más frecuentes.

Del subgrupo de pacientes con estudio histológico el 50% (n=13) tenían algún antecedente infeccioso (Tabla 10), el 35% (n=9) no tenía patología identificada asociada, el 8% (n=2) tenía antecedente de artritis reumatoidea y el 8% (n=2) tenía otros antecedentes (pacientes con vasculitis nodular con síndrome antifosfolípido secundario y otro paciente vasculitis nodular con aspergiloma asociado).

Del subgrupo de pacientes con eritema nodoso en estadio histológico inicial, el 100% (n=6) tenían antecedente de episodio infeccioso alto de faringoamigdalitis aguda; de los 12 pacientes con eritema nodoso con estadio histológico activo bien desarrollado el 25% (n=3) tenían antecedente de faringoamigdalitis aguda, el 33% (n=4) no tenían patología asociada identificada, el 17% (n=2) tenían antecedente de otitis media, el 8% (n=1) tenía antecedente de absceso dentario y el 17% (n=2) tenían antecedente de artritis reumatoidea; de los pacientes con estadio histológico tardío (n=6) el 17% (n=1) tenía antecedente de enfermedad diarreica aguda al inicio de la enfermedad, y el 83% (n=5) no tenían patología asociada identificada; de los dos pa-

Tabla 10. Antecedentes clínicos asociados.

Antecedentes clínicos	No. de pacientes	Porcentaje
Infecciones	13	50
Patología no identificada	9	35
Artritis reumatoide	2	8
Vasculitis	1	4
Síndrome antifosfolípido	1	4

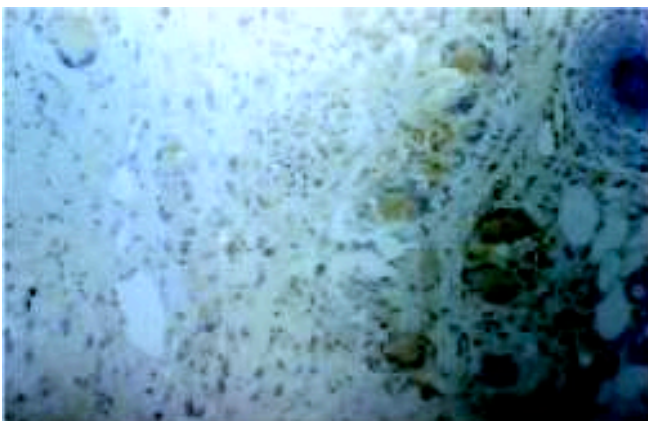


Figura 1a. Estadío temprano de eritema nodoso. Tinción de inmunohistoquímica demostrando presencia de células T por tinción marcador anti CD45Ro (+).

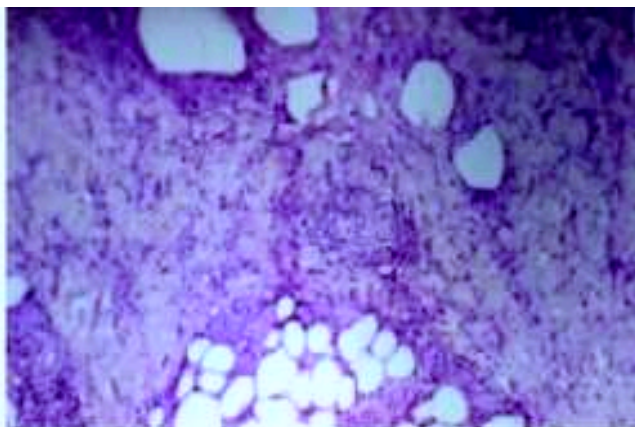


Figura 2b. Lesiones activas. Eritema Nodoso.

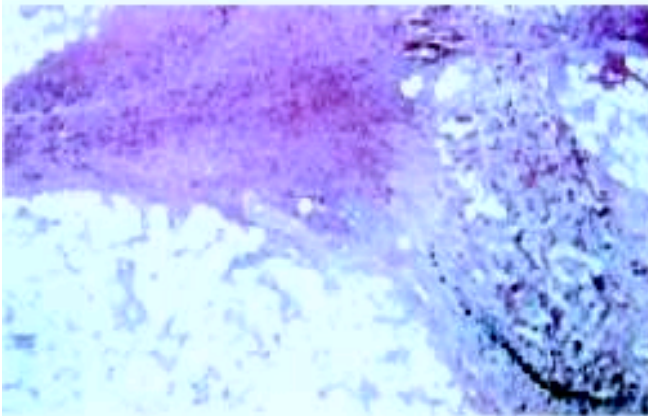


Figura 1b. Estadío temprano. Eritema Nodoso.

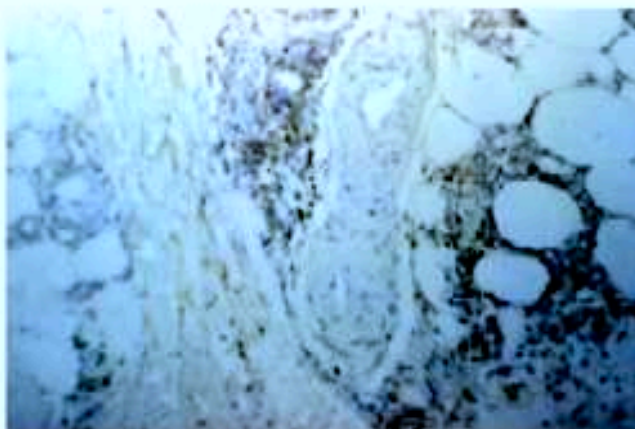


Figura 3a. Estadío tardío eritema nodoso. Estudio inmunohistoquímico con marcación positiva para Antígeno Común Leucocitario demostrando presencia de población leucocitaria.

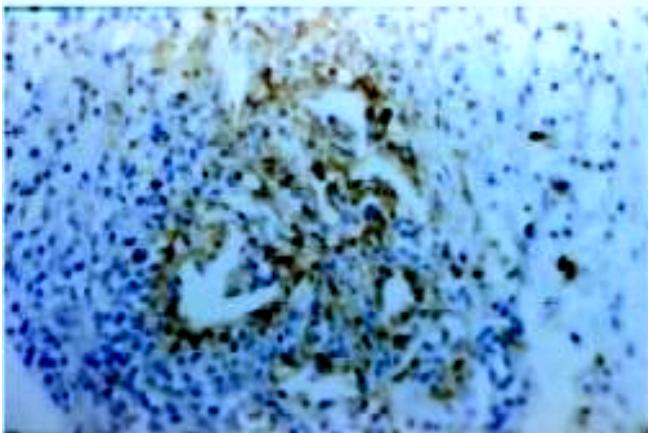


Figura 2a. Lesiones activas de eritema nodoso. Estudio inmunohistoquímico demostrando presencia de linfocitos T con positividad anti CD45Ro.

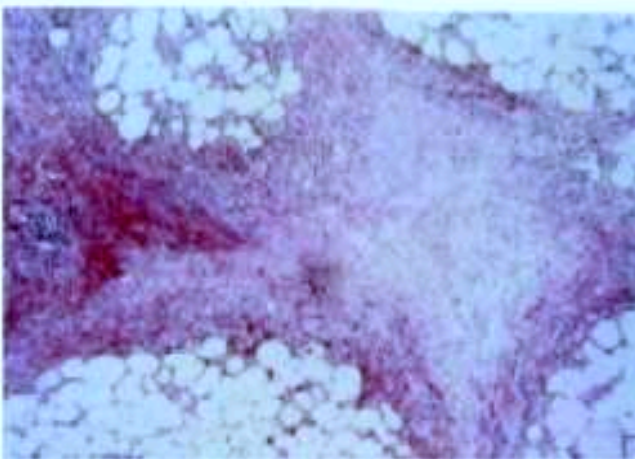


Figura 3b. Estadío tardío. Eritema nodoso.

cientes con diagnóstico histológico de vasculitis nodular, un paciente tenía síndrome antifosfolípido y un paciente tenía antecedente de aspergiloma, habiéndose descartado tuberculosis.

Discusión

Las paniculitis comprenden un amplio espectro de enfermedades que comparten como característica la inflamación del tejido celular subcutáneo. La presentación se ha descrito predominantemente en mujeres, especialmente en el grupo de pacientes con eritema nodoso^{11, 12}; en nuestro estudio encontramos un hallazgo similar con la presentación en más del 90% de las pacientes. Dentro de las manifestaciones clínicas al igual que en otros estudios^{1, 3} encontramos la presentación de nódulos en los miembros inferiores, los cuales se observan principalmente en la región más baja en el eritema nodoso¹³.

Algunos estudios han presentado casos de paniculitis con manifestaciones articulares del tipo poliartritis¹⁴; sin embargo, en nuestro estudio encontramos que la manifestación articular se encontró en menos de la quinta parte de los pacientes, correspondiendo esta a artralgiás, así como las manifestaciones de los pacientes que encontramos con artritis reumatoidea y asociación con eritema nodoso, asociación que han descrito también en otros informes¹⁵.

Es numerosa la cantidad de patologías que se presentan clínicamente con paniculitis y por medio del estudio histológico se han descrito clasificaciones que orientan a su etiología. Dentro de las paniculitis que comprometen el septum con vasculitis se encuentra la poliarteritis nodosa con compromiso cutáneo. La lipodermatoesclerosis se encuentra dentro de las paniculitis con compromiso septal sin vasculitis^{16, 17} así como algunas formas de presentación de la esclerodermia y otras asociadas a síndromes eosinofílicos^{18, 19}. La paniculitis septal sin vasculitis clásica descrita es el eritema nodoso¹³. Dentro de las paniculitis lobulares, se encuentra con vasculitis la descripción de la vasculitis nodular o eritema indurado de Bazin, patología que tiene una importante relación con la presencia de tuberculosis²⁰⁻²³. Sin embargo, en la mayoría de estos casos no hay vasculitis. En nuestro estudio encontramos dos pacientes, una de las cuales tenía antecedente de aspergiloma, habiéndose

descartado tuberculosis y la otra paciente con anticuerpos anticardiolipina IgM positivo. La paniculitis por exposición al frío es un ejemplo de compromiso lobular sin vasculitis²⁴⁻²⁶; de similar presentación se encuentra la paniculitis neonatal²⁷, la asociada al déficit de alfa 1 antitripsina²⁸⁻³² y la paniculitis asociada a pancreatitis³³⁻³⁷. La paniculitis citofágica histiocítica se presenta con compromiso lobular sin vasculitis y tiene manifestaciones sistémicas importantes; existe controversia sobre su clasificación dentro de las paniculitis, o como una entidad aparte, así como su asociación con un subgrupo de linfoma T periférico³⁸⁻⁴², pues muchos casos de paniculitis citofágica histiocítica son clasificados actualmente como una progresión natural de la enfermedad de linfoma de células T subcutáneo—(subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma (SPTL))³⁹.

En el 80% de los pacientes de nuestro estudio se realizó el diagnóstico clínico de eritema nodoso. El compromiso septal sin vasculitis del eritema nodoso tiene diferentes características según el estadio de la enfermedad. Ackerman y Ragaz¹⁰ describen la evolución con ensanchamiento, edema e infiltrado inflamatorio de los septos predominando los neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histiocitos; describen ocasionales neutrófilos en las áreas grasas (lóbulo), dilatación capilar y venular e infiltrado inflamatorio difuso en la dermis superficial y profunda especialmente linfocitos. En la lesión bien establecida o activa describen el proceso inflamatorio en las tres zonas con fibrosis central, infiltración granulomatosa con células multinucleadas hacia la periferia, tejido de granulación incluso en los lóbulos, fibrosis septal con denso infiltrado inflamatorio mixto, muchas células gigantes multinucleadas, eosinófilos, pocos neutrófilos, lóbulos constreñidos por el compromiso septal, células espumosas, infiltrado difuso en la dermis. En la Lesión tardía de regresión o fibrosis se encuentran septos con marcada fibrosis, algunos lóbulos reducidos severamente y obliterados, escasas células espumosas e histiocitos en los lóbulos, melanófagos en la superficie superior de la dermis. Otros autores han descrito también el carácter evolutivo histológico del eritema nodoso⁴³.

Al valorar en nuestros pacientes las muestras con diagnóstico clínico de eritema nodoso la mayoría

(46%) se encontraron en un período de lesión activa o bien establecida, seguidos en un 23% respectivamente por las lesiones en estadio temprano y tardío. No se encontraron estudios actuales que valoren el estudio inmunohistoquímico para determinar los tipos celulares predominantes según el estadio. Nosotros encontramos en todos los estadios presencia de leucocitos, predominio de células presentadoras de antígeno y linfocitos T en el estadio inicial, hallazgo principal de linfocitos T seguidos en menor grado por las células presentadoras de antígeno y los macrófagos en la lesión activa y presencia de linfocitos T en las lesiones de regresión con presencia de fibroblastos sin marcador inmunohistoquímico.

Clínicamente encontramos en una cuarta parte de nuestros pacientes que tenían la mayoría diagnóstico de eritema nodoso; la causa fue desconocida, sin encontrar patología asociada. En otros estudios⁹ se ha encontrado hasta un 38% de los pacientes sin causa conocida, y algunos han encontrado hasta la mitad de los casos de etiología desconocida⁸. En 17% de nuestros pacientes la causa fue infección del tracto respiratorio superior, hallazgo que se ha descrito también en otros estudios⁴⁴ con predominio de las infecciones causadas por estreptococo^{45, 46}. En nuestro estudio encontramos también la presencia de otro tipo de infecciones como son la enfermedad diarreica aguda y absceso dentario. Es numerosa la cantidad de patologías infecciosas descritas con presentación de eritema nodoso; por nombrar algunas, encontramos la enteritis por salmonela descrita en varios casos⁴⁷⁻⁵⁰, asociada a infección por giardia lamblia⁵¹. Otros casos asociados a septicemia por meningococo⁵² y por pseudomona⁵³ así como con bacteremia por moraxela catarralis⁵⁴.

En conclusión, consideramos que dentro de las panniculitis el eritema nodoso es una de las patologías más frecuentes, que su presentación clínica e histológica es evolutiva y dinámica; el estudio histológico permite el análisis de la fisiopatología de la enfermedad, encontrando una importante participación del linfocito T dentro de los diferentes estadios de la enfermedad. Hasta la cuarta parte de los pacientes no tienen diagnóstico definitivo (idiopático) y un buen número de pacientes tienen asociación con enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior y gastrointestinal.

Agradecimientos

A los residentes de reumatología Elías Forero, Philippe Chalem, Carlos A Cañas, César Jiménez, Luis Ricardo Zuñiga, María José Jannaut y Carmen María Arango, por su aporte en la discusión de algunos de los pacientes aquí presentados.

Referencias

1. Requena L, Sánchez YE. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 163-183.
2. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002; 20: 421-433.
3. Cho KH, Kim YG, Yang SG, Lee DY, Chung JH. Inflammatory nodules of the lower legs: a clinical and histological analysis of 134 cases in Korea. *J Dermatol* 1997; 24: 522-529.
4. Handa R, Ramam M, Verma KK, Singh MK, Kumar U, Aggarwal P, Wali JP. Panniculitides: a clinicopathologic study. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1008-1012.
5. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002; 8: 4.
6. White WL, Wieselthier JS, Hitchcock MG. Panniculitis: recent developments and observations. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 278-299.
7. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 212-216.
8. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-672.
9. García-Porruá C, González-Gay MA, Vázquez-caruncho M, López-lazaro L, Lueiro M, Fernández ML, Alvarez-Ferreira J, Pujol RM. Erythema Nodosum. Etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584-592.
10. Ackerman B, Ragaz A. The Lives of Lesions: Chronology in Dermatopathology. *Ardor Scribendi*; 1984.
11. Peters MS, Daniel WP. Panniculitis. *Dermatologic clinics* 1992; 10: 37- 57.
12. Bondi EE, Lazarus J.S. Panniculitis. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (Edit). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York, Mc Graw Hill, 1999; 1131-1148.
13. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 365-368.
14. Malaviya AN, Francis IM, Kaushik P, Ayyash EH. Musculoskeletal manifestations with panniculitis—a hospital based study on 62 patients in Kuwait. *Rheumatol Int* 1999; 19: 51-57.
15. Kuniyuki S, Shindow K, Tanaka T. Pustular panniculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 292-293.
16. Demitsu T, Okada O, Yoneda K, Manabe M. Lipodermatosclerosis: report of three cases and review of the literature. *Dermatology* 1999; 199: 271-273.
17. Herouy Y, Aizpurua J, Stetter C, Dichmann S, Idzko M, Hofmann C, Gitsch G, Vanscheidt W, Schopf E, Norgauer J. The role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (CD87) in lipodermatosclerosis. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 291-297.

18. Ahmed H, Rafindadi AH, Pindiga UH, Opara WE. Suppurative granulomatous eosinophilic panniculitis: case report. *East Afr Med J* 1999; 76: 709-712.
19. Ruiz-Maldonado R, Mosqueda-Cabrera MA. Human gnathostomiasis (nodular migratory eosinophilic panniculitis). *Int J Dermatol* 1999; 38: 56-57.
20. Lee YS, Lee SW, Lee JR, Lee SC. Erythema induratum with pulmonary tuberculosis: histopathologic features resembling true vasculitis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 193-196.
21. Chen YH, Yan JJ, Chao SC, Lee JY. Erythema induratum: a clinicopathologic and polymerase chain reaction study. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 244-249.
22. Boonchai W, Suthipinittharm P, Mahaisavariya P. Panniculitis in tuberculosis: a clinicopathologic study of nodular panniculitis associated with tuberculosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 361-363.
23. Faizal M, Jimenez G, Burgos C, Del Portillo P, Romero RE, Patarroyo ME. Diagnosis of cutaneous tuberculosis by polymerase chain reaction using a species-specific gene. *Int J Dermatol* 1996; 35: 185-188.
24. Mooser G, Gall H, Weber L, Peter RU. Cold panniculitis—an unusual differential diagnosis from aluminium allergy in a patient hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extract. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 368.
25. Craig JE, Scholz TA, Vanderhooft SL, Etheridge SP. Fat necrosis after ice application for supraventricular tachycardia termination. *J Pediatr* 1998; 133: 727.
26. Aroni K, Aivaliotis M, Tsele E, Charalambopoulos D, Davaris P. An unusual panniculitis appearing in the winter with good response to tetracycline. *J Dermatol* 1998; 25: 677-681.
27. Wiadrowski TP, Marshman G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 207-210.
28. Chng WJ, Henderson CA. Suppurative panniculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiSZ phenotype) treated with doxycycline. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1282-1283.
29. Filaci G, Contini P, Barbera P, Bernardini L, Indiveri F. Autoantibodies to neutrophilic proteases in a case of panniculitis by deficit of alpha1-antitrypsin. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1289-1290.
30. Pianka JD, Ricci P. Cirrhosis associated with heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency preceded by a remote history of panniculitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1848.
31. Loche F, Tremeau-Martinage C, Laplanche G, Massip P, Bazex J. Panniculitis revealing qualitative alpha 1 antitrypsin deficiency (MS variant). *Eur J Dermatol* 1999; 9: 565-567.
32. Linares-Barrios M, Conejo-Mir IS, Artola Igarza JL, Navarrete M. Panniculitis due to alpha 1-antitrypsin deficiency induced by cryosurgery. *Br J Dermatol* 1998; 138: 552-553.
33. Mourad FH, Hannoush HM, Bahlawan M, Uthman I, Uthman S. Panniculitis and arthritis as the presenting manifestation of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 259-261.
34. Mehringer S, Vogt T, Jabusch HC, Kroiss M, Furst A, Scholmerich J, Messmann H. Treatment of panniculitis in chronic pancreatitis by interventional endoscopy following extracorporeal lithotripsy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 104-107.
35. Holstein T, Horneff G, Wawer A, Gaber G, Burdach S. Panniculitis, pancreatitis and very severe aplastic anemia in childhood: a challenge to treat. *Ann Hematol* 2000; 79: 631-634.
36. Wang MC, Sung JM, Chen FF, Lee WC, Huang JJ. Pancreatic panniculitis in a renal transplant recipient. *Nephron* 2000; 86: 550-551.
37. Riaz AA, Smith F, Phylactides L, Law NW. Panniculitis complicating gallstone pancreatitis with subsequent resolution after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1332-1333.
38. Zollner TM, Podda M, Ochsendorf FR, Wolter M, Kaufmann R, Boehncke WH. Monitoring of phagocytic activity in histiocytic cytophagic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 120-123.
39. Moriki T, Wada M, Takahashi T, Ueda S, Miyazaki E. Pleural effusion cytology in a case of cytophagic histiocytic panniculitis (subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma). A case report. *Acta Cytol* 2000; 44: 1040-1044.
40. Kanai Y, Iwaya K, Kuroda M, Harada M, Hirata F, Mukai K. A case of cytophagic histiocytic panniculitis associated with exertional rhabdomyolysis. *Pathol Int* 2000; 50: 858-862.
41. Wick MR, Patterson JW. Cytophagic histiocytic panniculitis—a critical reappraisal. *Arch Dermatol* 2000; 136: 922-924.
42. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136: 889-896.
43. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 530-549.
44. Garty BZ, Poznanski O. Erythema nodosum in Israeli children. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 145-146.
45. Labbe L, Perel Y, Maleville J, Taieb A. Erythema nodosum in children: a study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 447-450.
46. Pao W, Duncan KO, Bologna JL, Carroll CB, Hotez PJ, Bessen DE. Numerous eruptive lesions of panniculitis associated with group A streptococcus bacteremia in an immunocompetent child. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 430-433.
47. Prado Prieto Ld L, Gallego Campillo MS. Erythema nodosum linked to Salmonella enteritidis in two brothers. *Aten Primaria* 2002; 30: 413-414.
48. Moros Pena M, Labay Matias M, Martin-Calama Valero J, Morte Perez A. Erythema nodosum associated with Salmonella enteritidis infection. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 298-299.
49. Farges C, de Lumley L, Piguat C, Gilbert B. Salmonella enteritidis gastroenteritis and erythema nodosum. *Arch Pediatr* 1999; 6: 337-338.
50. Villirillo A, Balsano L, Quinti S, Ughi C, Ventura A, Maggiore G. Erythema nodosum associated with Salmonella enteritidis infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 919-920.
51. Steiger U, Weber M. Unusual etiology of erythema nodosum, pleural effusion and reactive arthritis: Giardia lamblia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 1091-1092.
52. Whitton T, Smith AG. Erythema nodosum secondary to meningococcal septicaemia. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 97-98.
53. Watanakunakorn C. Multiple painful indurated erythematous nodular skin lesions associated with Pseudomonas aeruginosa septicemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 662-663.
54. Periyakoil V, Krasner C. Moraxella catarrhalis bacteremia as a cause of erythema nodosum. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 650-651.