

Eritema pernio: una enfermedad misteriosa

Chilblains: a mysterious disease

■

MARÍA XIMENA TOBÓN¹, GERZAÍN RODRÍGUEZ²

Forma de citar: Tobón MX, Rodríguez G. Eritema pernio: una enfermedad misteriosa.
Rev CES Med 2013; 27(1): 113-126

RESUMEN

El eritema pernio es un trastorno localizado en zonas distales como las manos y los pies, secundario a una respuesta anormal al frío por vasoconstricción prolongada, que conduce a hipoxemia e inflamación de las paredes vasculares. Es más frecuente en mujeres entre los 15 y 30 años de edad y en niños. En Colombia se presenta en el altiplano cundiboyacense.

Se divide en idiopático y secundario a enfermedades sistémicas. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, simétricas y bilaterales, y consisten en máculas, pápulas, placas, o nódulos eritemato-violáceos sobre una base edematosa; pueden ampollarse y ulcerarse, sin asociarse con síntomas sistémicos. Histológicamente, hay edema en la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio dérmico linfocitario perivascular superficial, profundo y perisudoríparo. El diagnóstico es clínico y los estudios complementarios son útiles para descartar otras enfermedades asociadas. El tratamiento de primera línea son las medidas físicas preventivas, mientras que el nifedipino es el medicamento de elección. Lo poco frecuente de esta dermatosis motiva su revisión para familiarizarnos con sus manifestaciones clínicas y posibles enfermedades asociadas.

1 Residente de Dermatología, Universidad CES, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Bogotá, Colombia. mariatobon@hotmail.com
2 Dermatopatólogo consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Bogotá, Colombia. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana.

Recibido: noviembre 21 de 2012. **Revisado:** abril 15 de 2013. **Aceptado:** abril 18 de 2013.

PALABRAS CLAVE

Eritema pernio

Frío

Perniosis

Idiopático

ABSTRACT

Chilblains can be found in Colombia in the area of Bogota and its surroundings, it is an uncommon disease that occurs as an abnormal vascular response to cold weather, caused by a prolonged vasoconstriction that develops into hypoxemia and inflammation of vascular walls. This disease affects acral zones like hands and feet. It presents as erythematous or bluish macules, papules, plaques or nodules resting on an edematous base, which tend to be symmetrical and bilateral and can be multiple or unique; they can develop blisters and ulcers with no systemic symptoms. It is more frequent in women between 15 to 30 years old and children. It can be divided into idiopathic chilblains and secondary to systemic diseases. The main histopathological feature is papillary edema and a lymphocytic perivascular and perieccrine infiltrate. Chilblains are diagnosed by the clinical features and complementary studies can be useful to exclude other disorders. First line treatment involves preventive measures and nifedipine. We make a revision of the literature making emphasis on patients seen in Centro Dermatologico Federico Lleras Acosta in Bogota (Colombia).

KEY WORDS

Chilblains

Cold temperature

Idiopathic

Finger injuries

INTRODUCCIÓN

El eritema pernio es un trastorno inflamatorio localizado de la piel que representa una respuesta vascular anormal a la exposición a temperaturas húmedas y frías de las áreas cutáneas descubiertas. Las lesiones se localizan característicamente en la piel distal de las manos y de los pies, caderas y glúteos; otras localizaciones menos frecuentes son la nariz y los pabellones auriculares (1-6).

Se divide en: *idiopático*, en el que no hay una enfermedad sistémica asociada; y *secundario*, cuando la enfermedad ocurre en asociación con una amplia variedad de trastornos sistémicos, principalmente criopatías y lupus eritematoso (4).

Su naturaleza exige que ocurra en climas fríos o en los países con estaciones e inviernos fuertes. Es una entidad poco conocida por los médicos no dermatólogos, lo que resulta en la realización de pruebas de laboratorio y evaluaciones radiológicas costosas e innecesarias. Sin embargo, es una consulta relativamente frecuente en nuestra institución, el *Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta* (C.D.F.L.L.A.), en Bogotá, a 2 600 metros sobre el nivel del mar, lo que nos motivó a realizar una revisión de esta enfermedad para familiarizarnos con sus manifestaciones clínicas y posibles enfermedades asociadas.

Historia

El eritema pernio fue descrito por el dermatólogo estadounidense William Thomas Corlett en 1894 con el nombre de "dermatitis hiemalis" (dermatitis invernal) como una inflamación recurrente de la piel asociada con el clima frío, en pacientes que presentaban lesiones en el dorso de las manos durante el invierno, y que mejoraban en la primavera (7). Hace cien años se trataba de una entidad muy frecuente y fácilmente identificable. Hasta el 50 % de las mujeres desarrollaban perniosis en condiciones de guerra en Europa del norte (4,8). Actualmente la calefacción y el uso de materiales aislantes más eficaces han reducido su presentación (6).

Sinónimos

Perniosis, eritema pernio, sabañones, pie de trinchera, eritrocianosis frígida *crurum* y eritrocianosis *crurum puellaris* (6). *Chilblain* es el término anglosajón que significa frío (*chill*) e inflamación (*blegen*) (8). Se traduce como "sabañón" según el *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española* (9).

Cabe hacer una aclaración entre los términos pernio, lupus eritematoso asociado con eritema pernio (tipo *chilblain*) y lupus pernio. La perniosis o pernio aparece tras la exposición al frío sin que exista una enfermedad subyacente asociada, mientras que el lupus eritematoso asociado con eritema pernio cursa con lesiones cutáneas en las manos, de aspecto clínico similar al eritema pernio, pero con histopatología diferente. Finalmente, el lupus pernio es una manifestación cutánea característica de la sarcoidosis de la nariz y otras zonas de la cara (10).

Epidemiología

El eritema pernio es común en países en donde el clima es frío o templado y húmedo, con estación invernal (11,12), como en Gran Bretaña, Francia y la costa norte de Estados Unidos (6,13,14). Es más frecuente en mujeres jóvenes entre los 15 y 30 años de edad (8); también ocurre en niños y ancianos. Los afroamericanos, los fumadores y los familiares de personas afectadas, sufren con mayor frecuencia esta enfermedad (4). Paradójicamente, es menos común en climas muy fríos, en donde los sistemas de calefacción, materiales aislantes y el uso de ropa abrigada, son esenciales (8,15).

La enfermedad tiene un patrón estacional y la mayoría de los casos son diagnosticados entre finales de otoño e inicios de la primavera (4).

El mayor número de lesiones por frío fue más evidente durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1943), cuando el 10 % de las lesiones no causadas por combate eran relacionadas con la exposición al frío y 50 % de las mujeres en servicio encuestadas en 1942 relataron un episodio de perniosis (4). Parece existir una influencia genética, ya que varias generaciones de una misma familia pueden verse afectadas (5,16).

En Colombia es una entidad conocida principalmente en el Altiplano Cundiboyacense. Se registró un brote epidémico en soldados reclutados en una base militar ubicada a gran altitud en Bogotá¹. En el *Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta* en Bogotá se reportaron 81 casos nuevos de perniosis en el año 2010, correspondiente al 0,04 % de 67 955 consultas dermatológicas durante este año. El 87,5 % fueron mujeres, la mayoría de ellas (64,7 %) menores de 30 años de edad; el 12,8 % restante fueron hombres entre 20 y 30 años de edad. Esta es una cifra importante en nuestro país ya que no tenemos estaciones y nos impulsa a estudiar esta entidad en profundidad. En Colombia no se disponen más datos epidemiológicos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La exposición al frío es el factor desencadenante (12). Se han propuesto diferentes mecanismos, entre ellos una respuesta anormal al frío con pobre regulación del flujo sanguíneo cutáneo, que produciría isquemia por contracción de las paredes vasculares (1). Hay una vasoconstricción persistente de las arteriolas de la dermis profunda, con dilatación de los vasos superficiales más pequeños, a diferencia de la respuesta normal al frío, en la cual hay vasoconstricción de las arteriolas profundas seguida por vasodilatación para el mantenimiento de la perfusión (5).

¹ Flórez M, Chalela G, Rodríguez G, D'Achiardi N, Sánchez W. Brote de eritema pernio con algunas características histopatológicas de eritema polimorfo en soldados recién incorporados. En: XV Congreso Colombiano de Dermatología. Bucaramanga. Octubre 31-Noviembre 4, 1984. Sin publicar

La exposición al frío produce vasoconstricción cutánea masiva que resulta en una disminución de la temperatura de la piel, mecanismo que sirve para mantener la temperatura central, pero a expensas de la piel (15). La temperatura cutánea normal es de 33-35 °C (17) pero cuando cae a 31 °C o menos, la vasoconstricción arteriolar y venular es máxima. La conductividad térmica, la pérdida de calor y la resistencia a la congelación están aumentadas cuando la piel está húmeda (4). El trauma inducido por frío produce daño vascular por la anoxia tisular, con una reacción inflamatoria secundaria (8) (figura 1).

Para combatir la temperatura fría las zonas distales del cuerpo están equipadas con un reflejo vasodilatador protector contra la necrosis cutánea cuando la temperatura de la piel disminuye por debajo de 10°C (15, 18), conocido como reflejo de caza de Lewis (Figura 2). Este reflejo ocasiona una vasodilatación transitoria, que permite el flujo sanguíneo a la piel isquémica.

La naturaleza y magnitud de la perniosis, al igual que otras lesiones por frío, dependen de la interacción entre el clima, las medidas protectoras y la producción metabólica de calor (19).

Hay varios factores que se han asociado con un reflejo vasodilatador protector inducido por frío subóptimo y pueden explicar en parte la predisposición de ciertas poblaciones a las lesiones por frío. Entre estos están los cambios bruscos de temperatura (p.e. el lavado frecuente de las manos causa enfriamiento de la superficie cutánea, lo cual activa el sistema simpático a liberar norepinefrina que produce vasoconstricción cutánea local), afroamericanos y en quienes consumen productos ricos en nicotina (4).

También el sexo femenino, anorexia nerviosa, malnutrición, bajo índice de masa corporal, ya que presentan una vasorreactividad cutánea incrementada, con mayor proporción de superficie cutánea en cuanto a la masa corporal total y menor contenido de calor corporal (5,8,19,20).

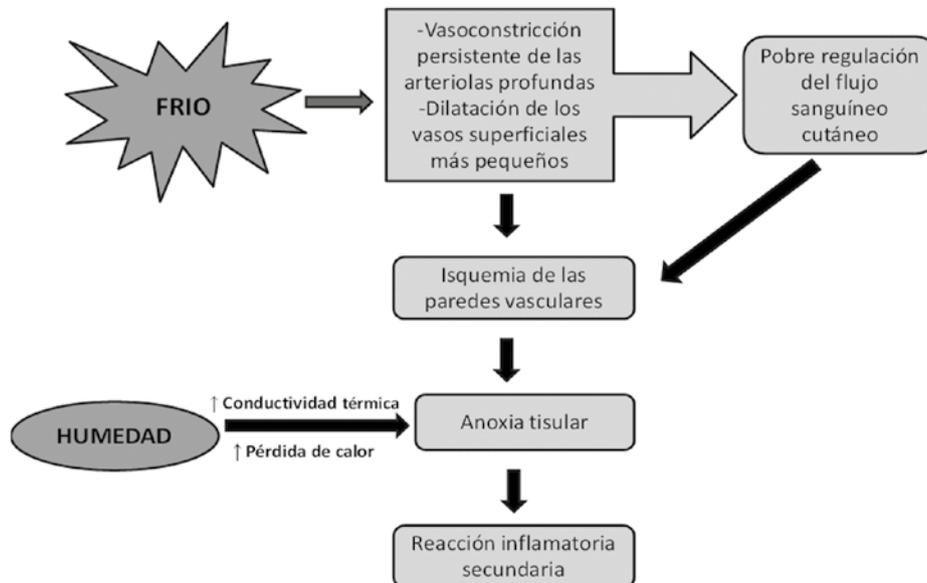


Figura 1. Fisiopatología de la reacción cutánea anormal al frío (4,5)

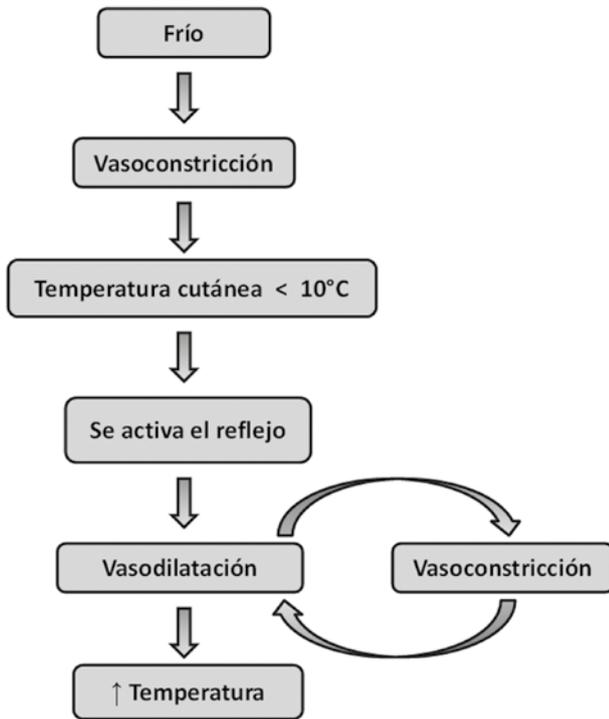


Figura 2. Reflejo de caza de Lewis (15)

La investigación de los nervios cutáneos en pacientes con perniosis no demostró una diferencia cualitativa o cuantitativa en la inmunorreactividad de la sustancia P, del neuropéptido Y, del péptido relacionado con el gen de calcitonina o péptido intestinal vasoactivo al compararlos con controles normales (5).

CLÍNICA

El eritema pernio primario o idiopático se divide en *agudo* y *crónico*. Las lesiones del primero aparecen en la piel glabra 12 a 24 horas después de la exposición a un ambiente húmedo y frío (13). Pueden ser únicas o múltiples, simétricas y bilaterales; son pápulas, máculo-placas o placas eritematosas, violáceas, parduzcas o amarillentas sobre una base fría y edematosa, a veces descamativas.

En casos muy intensos aparecen ampollas y úlceras (figuras 3-5).

Estos cambios típicos pueden estar ausentes en personas de piel oscura que presentan en cambio un marcado oscurecimiento de la piel afectada (4). Comprometen las áreas distales de las extremidades, principalmente los dedos de las manos y de los pies, y con menos frecuencia los talones, la punta nasal y los pabellones auriculares (5,12,13). Se pueden afectar los muslos, los glúteos y las pantorrillas, especialmente en mujeres que usan ropa muy ceñida. Las lesiones se acompañan de prurito, sensación de quemadura y dolor local (8,10). En los pacientes vistos en nuestro centro durante el año 2010, la principal localización de las lesiones fueron las manos (87,2 %), seguida por compromiso simultáneo de manos y pies (5,1 %) y luego nariz y pies solos con un 2,6 %, cada uno.



Figuras 3-5. Pápulas, máculo-placas y placas eritematosas, violáceas, parduzcas o amarillentas sobre una base edematosa (figura 5, cortesía del Dr. Juan Guillermo Chalela)

El eritema pernio crónico ocurre cuando la exposición repetida al frío resulta en la persistencia de las lesiones, con cicatrización y atrofia (8); puede persistir incluso cuando la temporada fría se haya acabado o cuando los síntomas reap-

recen con una nueva exposición al frío, ya sea en la misma temporada o en los siguientes años (4). Pueden presentarse cambios irreversibles de fibrosis, linfedema e hiperqueratosis que alteran las características clínicas (5).

No hay síntomas sistémicos, pero es importante preguntar por fiebre, síntomas gastrointestinales, pérdida de peso, gastritis o fenómeno de Raynaud para excluir que exista una causa subyacente de las lesiones cutáneas, y que no se trate de un eritema pernio idiopático, sino secundario a una enfermedad sistémica como leucemia mieloide crónica, lupus eritematoso sistémico, disproteinemias, enfermedades por crioprecipitados, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Raynaud o anorexia nerviosa (10). Cuando las lesiones de perniosis tienen un curso prolongado debe sospecharse un eritema pernio asociado con enfermedad del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso (asociación conocida como lupus eritematoso perniónico o *chilblain lupus*).

Este es una forma rara y crónica de lupus eritematoso cutáneo que también se conoce como "lupus de Hutchinson" por Jonathan Hutchinson, quien lo describió por primera vez en 1888 (21). Presenta lesiones eritemato-cianóticas, con descamación superficial en los dedos de las manos y, en casos intensos, pequeñas úlceras necróticas en los pulpejos. La mayoría de estos pacientes tienen anticuerpos antinucleares positivos y otros datos serológicos de lupus eritematoso.

El estudio histopatológico de las lesiones muestra también hallazgos muy similares a los descritos en la perniosis, pero en el *chilblain lupus* se observa además una marcada degeneración vacuolar a lo largo de la capa basal de la epidermis. Se ha sugerido que la principal característica histopatológica para diferenciar entre eritema pernio idiopático y el asociado a autoinmunidad es la distribución perisudorípara del infiltrado linfocítico observada en la forma idiopática (22).

La presencia de una banda lúpica por inmunofluorescencia en la biopsia sugiere que esta técnica puede ser útil para diferenciar entre el eritema pernio idiopático del asociado a lupus eritematoso; sin embargo, como los hallazgos de inmunofluorescencia pueden correlacionarse con anticuerpos antinucleares (ANA's) séricos positivos, no se requiere realizarla si los anticuerpos antinucleares son positivos.

El eritema pernio se puede ver tanto en el lupus eritematoso cutáneo como sistémico. Se debe hacer un seguimiento a largo plazo en los pacientes con perniosis crónica ante la posibilidad de que sea un signo que preceda al lupus (12,23). Hasta un 20 % de los pacientes con lupus eritematoso perniónico desarrollan lupus eritematoso sistémico. Puede ser esporádico o familiar asociado a una mutación del gen TREX1 (21).

Variantes clínicas

Perniosis ecuestre: ocurre en los glúteos y las caderas de mujeres que cabalgan durante el invierno. Aparece pápulas o placas agrupadas, que pueden ulcerarse (5). También se conoce como paniculitis ecuestre por frío (9). En estos pacientes pueden encontrarse crioproteínas, al igual que en los niños con perniosis (2,12,14).

Manos de frotador: resultan de la combinación de aire húmedo, frío y trauma secundario por frotarse las manos vigorosamente en clima frío (24).

Perniosis papular: agrupación de pequeñas lesiones de eritema pernio en las caras laterales de los dedos, a menudo sobre un terreno de acrocianosis (5). Se parece clínicamente al eritema multiforme pero no tiene los cambios histológicos de éste y ocurre en cualquier momento del año (16).

Pernio inducido por medicamentos: se han reportado casos inducidos por sulindac (25). También ocurre una reacción semejante a la perniosis tras el

uso de análogos de anfetaminas como fenfluramina y fentermina para adelgazar (2).

Perniosis senil: las lesiones de perniosis son más persistentes y generalmente hay una enfermedad arterial o sistémica de base (9).

LABORATORIO

Los estudios complementarios no son necesarios, pero pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. La circulación arterial es normal tanto al examen físico como en pruebas de laboratorio no invasivas (8). Algunas pruebas que pueden realizarse son (10):

- Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación: pueden servir para descartar leucemia.
- Crioglobulinas, criofibrinógeno y aglutininas frías: generalmente están ausentes.
- Electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas: las disproteinemias y macroglobulinemia que causan hiperviscosidad pueden asociarse con eritema pernio.
- Anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípido: para diferenciar la perniosis idiopática de la relacionada con el lupus eritematoso.

HISTOPATOLOGÍA

La biopsia se realiza para establecer el diagnóstico en casos crónicos difíciles o para descartar otras enfermedades asociadas; debe ser profunda para poder ver los anexos sudoríparos, lo cual no es fácil, considerando los sitios donde se localizan las lesiones.

El hallazgo más característico es la asociación de edema que predomina en la dermis papilar y un infiltrado linfocitario dérmico perivascular, superficial, profundo y perisudoríparo (8, 22) (figuras 6, 7). En la epidermis pueden verse queratocitos necróticos en el estrato espinoso y espongiosis. El infiltrado se compone en su mayoría por células T asociadas con macrófagos y algunos linfocitos B. No hay engrosamiento de la membrana basal epidérmica. Los linfocitos pueden permear la pared vascular y el endotelio es prominente, sin necrosis de las paredes vasculares (11).

Se ha sugerido que representa una vasculitis linfocítica con edema y engrosamiento de las paredes vasculares asociado a un infiltrado linfocítico mural y perivascular; no siempre se encuentra fibrina (11). En las lesiones tempranas se pueden encontrar algunos neutrófilos y eosinófilos (2,3).

Usualmente se comprometen los vasos tanto de la dermis papilar como reticular, pero en ciertos casos se limita a los vasos superficiales. Puede haber ectasia vascular (2). Una vasculitis linfocítica franca y cambios de interfase son más comunes en pacientes con lupus eritematoso asociado a eritema pernio que con eritema pernio idiopático (12) (figura 8). En la perniosis ecuestre el infiltrado perivascular se extiende al tejido graso subcutáneo (5) con depósitos focales de mucina (26).

Correlación clínico-patológica: las pápulas se forman como consecuencia del edema de la dermis papilar y el infiltrado linfocitario perivascular. Si el edema subepidérmico es suficientemente extenso, entonces aparecen ampollas subepidérmicas.

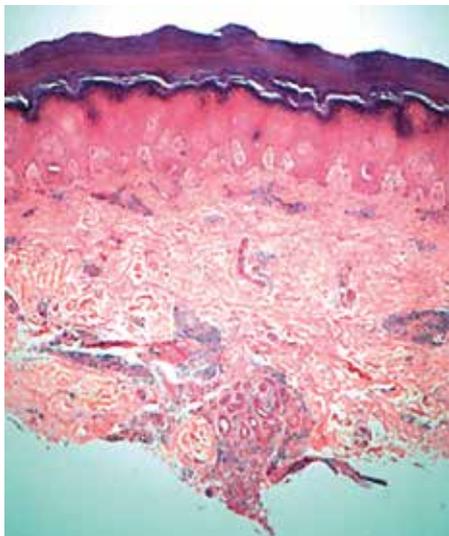


Figura 6. Eritema pernio idiopático: edema en la dermis papilar e infiltrado linfocitario dérmico (x 2,5).

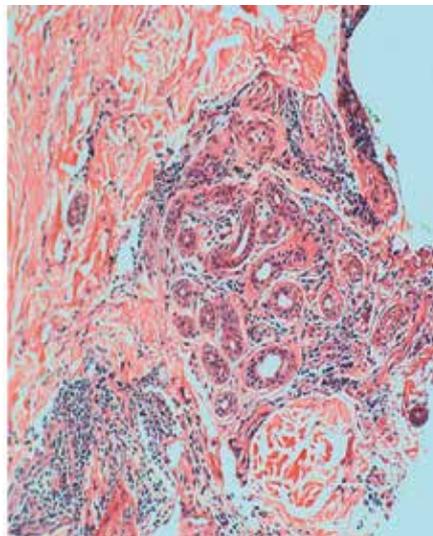


Figura 7. Infiltrado linfocitario profundo perivascular y perisudoríparo (x10).

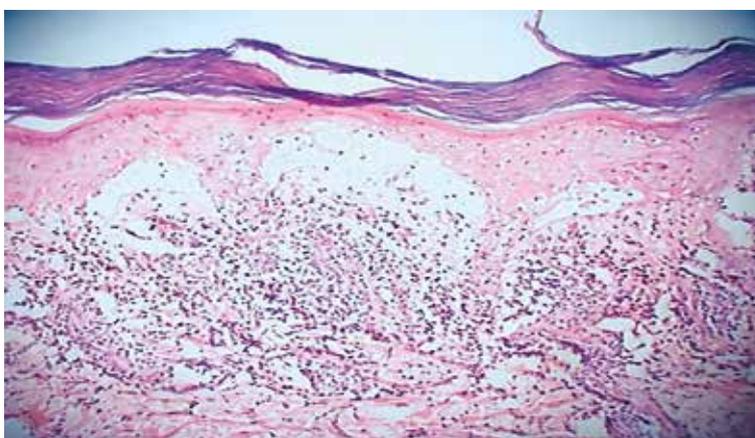


Figura 8. Lupus eritematoso asociado a eritema pernio (x10). Ortoqueratosis, discreta atrofia epidérmica subpapilar, edema papilar intenso e infiltrados linfocitarios perivasculares.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El eritema pernio se diagnostica por su clínica. La biopsia ayuda en su identificación y puede excluir otras entidades. Una historia clínica mi-

...nuciosa revelará una exposición prolongada a condiciones húmedas y frías, o un patrón cíclico de los síntomas. Cuando se pierde este patrón cíclico y las lesiones se vuelven ulceradas, sobreinfectadas o cicatrizadas -como puede ocurrir en la perniosis crónica o secundaria- el diagnóstico se hace más difícil, por lo que se requiere una biopsia de piel y pruebas de labora-

torio para descartar una criopatía o enfermedad del tejido conjuntivo (4).

El diagnóstico diferencial es amplio, y depende del tiempo de evolución, de la apariencia y localización de las lesiones. Se describen a continuación los más frecuentemente relacionados:

- *Fenómeno de Raynaud*: es una vasoconstricción anormal aguda e intermitente, que aparece con los cambios bruscos de temperatura (frío), estrés o como consecuencia de algunos medicamentos. Consta de tres fases evolutivas: primero hay palidez y frialdad de los dedos, que va seguida en pocos minutos de cianosis y posteriormente eritema por vasodilatación reactiva (8,16).
- *Discrasias sanguíneas*, que cursan con criodisproteínia, crioglobulinas o aglutininas frías, pueden presentar lesiones cutáneas similares a las de la perniosis, pero en estos casos una evaluación hematológica completa permite establecer la causa de las lesiones cutáneas.
- *Lupus pernio*: es una forma de sarcoidosis que afecta la punta de la nariz, mejillas, orejas, labios o frente, y se presenta más frecuentemente en mujeres. El estudio histopatológico muestra granulomas epitelioides desnudos y no caseificantes, característicos de la sarcoidosis (27).
- *Livedo reticular*: es persistente en vez de transitoria y no se relaciona con los cambios de temperatura (24).

Dentro de los diagnósticos diferenciales histopatológicos están:

- Eritema multiforme: abundan los queratinocitos necróticos individuales.
- Erupción medicamentosa morbiliforme: generalmente no hay edema detectable en la dermis papilar, y el infiltrado es solamente superficial.

- Lupus eritematoso en las manos y pies de mujeres jóvenes: usualmente no hay edema en la dermis papilar (24).

Otras enfermedades que pueden causar lesiones semejantes al eritema pernio incluyen: eritema indurado de Bazin, vasculitis nodular, eritema nodoso, paniculitis por frío, embolización ateromatosa y fenómenos trombóticos o embólicos (8), acrocianosis, eritema multiforme, rosácea extrafacial, condrodermatitis nodular del hélix, síndrome de Gianotti-Crosti (10). En todas estas enfermedades la correlación clínico-patológica y la biopsia muestran cambios muy diferentes.

PRONÓSTICO Y CURSO CLÍNICO

El pronóstico de un eritema pernio manejado adecuadamente es excelente (8). Aunque es una condición transitoria y autolimitada, el dolor y el prurito pueden causar incapacidad de las áreas afectadas hasta cuando se alcance la curación completa en varias semanas (19). Las lesiones usualmente resuelven en dos a tres semanas, excepto en ancianos y personas con insuficiencia venosa crónica.

En los países con estaciones, las lesiones remiten durante el verano y recurren durante los meses de invierno (12), con la nueva exposición al clima frío (19). En aquellos países donde la estaciones no están claramente establecidas pero sí hay una gran variedad de climas, como es la situación de Colombia, las ciudades ubicadas en los altiplanos, como Bogotá en donde la temperatura oscila entre 9 y 19 °C y en las mañanas puede alcanzar hasta 5 °C (29), las lesiones tienen clínicamente el mismo comportamiento y si el paciente sigue las indicaciones y cuidados propuestos las lesiones mejorarán; adicionalmente, habrá menos recurrencias si se aplican las medidas preventivas indicadas.

Las complicaciones son poco comunes e incluyen sobreinfección secundaria, formación de

ampollas, ulceración, hipopigmentación y cicatrices (4,28).

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EL ERITEMA PERNIO SECUNDARIO

El eritema pernio secundario puede asociarse con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, hepatitis viral, artritis reumatoidea, criofibrinogenemia, hipergammaglobulinemia, enfermedad de Crohn, fenómeno de Raynaud, leucemia mielomonocítica crónica, sida, metástasis de carcinoma de mama y reacción a medicamentos (2,8,25).

La perniosis aguda es inusual en personas mayores; por esto, la aparición súbita de eritema pernio en un individuo mayor, sobretudo en hombres, sin evidencia de trastornos vasculares, autoinmunes, o relación con medicamentos, puede ser un signo de una enfermedad sistémica asociada (29).

La leucemia mielomonocítica crónica en un trastorno hematológico de pronóstico relativamente benigno y prolongado que característicamente afecta personas mayores. Se han encontrado casos de eritema pernio que preceden el diagnóstico de esta leucemia. Se desconoce la naturaleza de su asociación con la perniosis; sin embargo, se ha sugerido buscar signos de leucemia mielomonocítica crónica en personas mayores que desarrollen eritema pernio, ya que ésta no es la edad más frecuente de presentación de la perniosis (30).

Los síndromes de inestabilidad vascular relacionados con temperatura incluyen el eritema pernio, eritromelalgia y fenómeno de Raynaud y son un desafío tanto diagnóstico como terapéutico. Se han propuesto mecanismos inflamato-

rios, vasculares y neuropáticos para explicar la patogénesis de estos desórdenes. Se reportó un caso de eritema pernio y eritromelalgia concomitantes en una mujer de 37 años, lo cual apoya la hipótesis de que comparten una causa fisiopatológica común relacionada con un control neurovascular anormal, causado por una neuropatía de pequeñas fibras que causa una respuesta neural inapropiada a la temperatura que produce respuestas vasculares anormales (31).

Hay un reporte de eritema pernio asociado con enfermedad celíaca en una adolescente (32). La enfermedad celíaca a menudo se acompaña de cambios cutáneos que pueden facilitar su diagnóstico, tales como: dermatitis herpetiforme, alopecia areata, urticaria crónica y dermatosis ampollosa por depósito lineal de IgA.

La relación patogénica entre la perniosis y la enfermedad celíaca se desconoce. Una posibilidad es que el eritema pernio represente una manifestación dermatológica extra-intestinal de la enfermedad que previamente no se había identificado. También se puede especular que la gran pérdida de peso secundaria a la enfermedad celíaca sea el factor predisponente para el desarrollo de los sabañones, como se ha observado en la anorexia nerviosa (32).

En la anorexia nerviosa se ha propuesto vaso-reactividad cutánea elevada y termorregulación alterada con una respuesta vascular periférica al frío hiperreactiva que produce lesiones de perniosis (32).

Se ha pensado que el eritema pernio puede asociarse con la crioglobulinemia, ya que estas dos entidades se asocian al frío. Yang, Pérez y English III realizaron un análisis retrospectivo de casos y una revisión de la literatura para determinar si la asociación entre eritema pernio y crioglobulinemia en la adultez era relevante, encontraron que falta evidencia y que no hay una relación clínica entre estas. Por este motivo no se recomiendan los niveles de crioglobulinas como prueba de la-

boratorio inicial para los pacientes con perniosis clásica. La histología puede ser útil para diferenciarlas (33).

TRATAMIENTO

Es importante explicarle al paciente que lo más importante en esta enfermedad es su asociación con el frío y la humedad.

Medidas físicas:

- Cuando aparecen los síntomas, el área afectada debe limpiarse, secarse y recalentar en un ambiente adecuado; deben evitarse el sobrecalentamiento directo, el rascado y la fricción de las áreas afectadas, ya que podrían empeorar las lesiones.
- Evitar el consumo de nicotina porque amplifica la respuesta vasoespástica al frío y atenua el reflejo de vasodilatación inducido por frío (4,8).
- Mantener la piel seca ya que disminuye la pérdida de calor.
- Uso de ropa adecuada (guantes, medias, bufandas, gorros) y calefacción en las estaciones o climas fríos es la mejor terapia preventiva, así como evitar la exposición al frío cuando ya ha ocurrido un episodio previo.
- Las lesiones infectadas o ulceradas deben tratarse (4).

Tratamiento farmacológico:

Hasta el momento la mejor terapia para la profilaxis y tratamiento de la perniosis es con nifedipino, un bloqueador de los canales de calcio, que produce vasodilatación (8,28,34,35).

- El nifedipino disminuye la duración, severidad, dolor e irritación de las lesiones, promueve una cicatrización más rápida y previene las recidivas. La dosis terapéutica es de 20-60 mg tres/veces al día; en algunos

pacientes puede causar cefalea, hipotensión y rubicundez facial (4,36,37). Puede iniciarse 10 mg tres veces al día y aumentar a 20 mg tres veces al día después de 1-2 semanas. El medicamento se continúa hasta que el clima es cálido, incluso cuando las lesiones hayan resuelto antes, y se reinicia cuando vuelve el siguiente otoño, sobre todo cuando el paciente ya ha tenido episodios de recidivas o cuando por su ocupación es muy difícil evitar las condiciones húmedas y frías (4).

Una comparación entre biopsias de piel pre y pos tratamiento, demostró resolución del edema dérmico y disminución del infiltrado perivascular luego del tratamiento con nifedipino. Los mecanismos responsables de estos cambios no son conocidos, pero parecen incluir inhibición de la degranulación, generación de superóxido y liberación de lisozima de los leucocitos polimorfonucleares, así como disminución en la liberación de factor activador de plaquetas (36).

En un estudio realizado en la India comparando diltiazem versus nifedipino, en el 2003, se concluyó que el nifedipino es el medicamento de elección en la perniosis; y que el diltiazem, a pesar de ser también un bloqueador de los canales de calcio, es menos efectivo (38).

- Amlodipino, en dosis de 2,5 mg una vez al día (y aumentando a 5 mg si es necesario) para los pacientes con intolerancia al nifedipino (4).
- Hidroxicloroquina: es útil especialmente en el eritema pernio asociado con el lupus eritematoso sistémico, iniciando con una dosis de 200 mg/día sin excederse de 6,5 mg/kg/día (28). Los efectos de los antimaláricos incluyen disminución de la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis y producción de superóxido, interferencia con la presentación de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, disminución en la producción de citocinas (principalmente el factor de necrosis tumoral-alfa), supresión de la estimulación del receptor-9 tipo *toll* y antagonismo con prostaglandinas (28).

- Otros tratamientos que se han usado en la perniosis como vasodilatadores tópicos (cremas de nitroglicerina), ungüento de heparina, preparaciones con calcio, vitaminas intramusculares y simpatectomía (4), luz ultravioleta, nicotinamida, pentoxifilina, fenoxibenzamida (10), corticoides tópicos y sistémicos, antibióticos tópicos, calcio intravenoso y antihistamínicos no han demostrado ser útiles.
- Se ha sugerido que la lesión ocasionada por la fototerapia con luz ultravioleta intensa era seguida por disminución de la capacidad de las arteriolas para contraerse, y que este efecto persistiría por meses; lo cual aliviaría el vasoespasmo crónico en la perniosis (15). Sin embargo, no hay evidencias de la utilidad de la fototerapia en el manejo o la prevención del eritema pernio.

Finalmente, es importante tratar la enfermedad subyacente en individuos con una perniosis secundaria (4).

CONCLUSIONES

En el *Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta* de Bogotá se han registrado 81 casos de eritema pernio, 87, 5 % de ellos en mujeres. Su patogénesis no es clara. Se piensa que hay un reflejo vasodilatador protector inducido por frío deficiente que lleva a isquemia y daño de las paredes vasculares, anoxia secundaria, e inflamación linfocitaria, traducidos en edema en la dermis papilar, infiltrados linfocitarios perivasculares superficiales, y perisudoríparos, profundos.

El diagnóstico es clínico y los estudios complementarios son útiles para descartar otras enfermedades asociadas. La mayoría de los pacientes tienen buen pronóstico y duran aproximadamente dos a tres semanas con su enfermedad; las recurrencias son comunes, con un patrón estacional. En los países donde las estaciones no están claramente establecidas pero sí hay

una gran variedad de climas, si el paciente sigue las indicaciones y cuidados propuestos, las lesiones mejorarán; adicionalmente, si se aplican las medidas preventivas indicadas habrá menos recurrencias.

Dentro de los exámenes de laboratorio están: hemograma completo, anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinas, criofibrinógeno, aglutininas frías, anticuerpos antinucleares y electroforesis de proteínas séricas. En las lesiones crónicas o resistentes al tratamiento también debe realizarse una biopsia de piel para descartar otros procesos inflamatorios (26).

El tratamiento de primera línea son las medidas físicas preventivas y el nifedipino es el medicamento de elección.

REFERENCIAS

1. Crowson AN, Magro CM. Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 478-84.
2. Weedon D. The vasculopathic reaction pattern. En: Weedon D (ed). *Skin pathology*. 2a ed. Londres: Churchill Livingstone; 2002. p. 221-78.
3. Junkins-Hopkins JM. Disorders associated with physical agents: heat, cold, radiation, and trauma. En: Elder DE. *Lever's Histopathology of the skin*. 9a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Raven; 2005. p. 355-71.
4. AlMahameed A, Pinto DS. Pernio (Chilblains). *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008, 10:128-35.
5. Kennedy CTC, Burd DAR, Creamer D. Diseases of abnormal sensitivity to cold. Perniosis. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*

- gy. 8a ed. Singapur: Wiley-Blackwell; 2010. p. 28.1-94.
6. Tucto S. Eritema pernio y vasculitis linfocítica de los pabellones auriculares: reporte de dos casos. *Folia Dermatol* 2004; 15(2): 98-104.
 7. Corlett WT. Dermatitis hiemalis. A recurrent inflammation of the skin associated with cold weather. *JAMA* 1902; 39(25):1583-8.
 8. Simon TD, Soep JD, Hollister JR. Pernio in pediatrics. *Pediatrics* 2005; 116:472-5.
 9. Lotero-Acevedo MC. Perniosis. *Rev CES Medicina*. 2000; 14:36-43.
 10. Latorre JM, Espadafor B. Perniosis. *AMF* 2008; 4(6):336-40.
 11. Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:924-9.
 12. McKee PH, Calonje E, Granter SR (eds). Superficial and deep perivascular inflammatory dermatoses. In: *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier limited; 2005. p. 261-85.
 13. Giusti R, Tunnessen Jr. WW. Picture of the month. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1055-6.
 14. Goette DK. Chilblains (perniosis). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:257-62.
 15. Page EH, Shear NH. Temperature-dependent skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1998; 18:1003-19.
 16. Piérard GE, Henry F, Piérard-Franchimont C. Lesiones por frío. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick Dermatología en medicina general*. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. p. 844-52.
 17. Flórez M, Chalela G, Rodríguez G, D'Achiardi N, Sánchez W. Brote de eritema pernio con algunas características histopatológicas de eritema polimorfo en soldados recién incorporados. En: *Memorias, XV Congreso Colombiano de Dermatología*. Bucaramanga. Octubre 31-Noviembre 4, 1984.
 18. Daanen HAM, Van de Linde FJG, Romet TT, Ducharme MB. The effect of body temperature on the hunting response on the middle finger skin temperature. *Eur J Appl Physiol* 1997; 76:538-43.
 19. Raza N, Habib A, Razvi SK, Dar NR. Constitutional and behavioral risk factors for chilblains: A case-control study from Pakistan. *Wilderness Environ Med* 2010; 21(1):17-21.
 20. Prakash S, Weisman MH. Idiopathic chilblains. *Am J Med* 2009; 122(12):1152-5.
 21. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, *et al.* Chilblain lupus erythematosus – A review of literature. *Clin Rheumatol* 2008; 27:949-54.
 22. Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Perniosis: Clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol* 2010; 32:19-23.
 23. Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, de la Salmonière P, Cordoliani F, Flageul B *et al.* Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains: a study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(3):180-8.
 24. Ackerman AB. Inflammatory diseases. En: *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis*. 2a ed. Baltimore: William & Wilkins; 1997. p. 171-786.
 25. Reinertsen JL. Unusual pernio-like reaction to sulindac. *Arthritis Rheum* 1981; 24(9):1215.

26. Vano-Galvan S, Martorell A. Chilblains. *CMAJ* 2012; 184(1):67.
27. Stewart CL, Adler DJ, Jacobson A, Brod BA, Shinohara MM, Seykora JT *et al.* Equestrian perniosis: a report of 2 cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2012; 0(0):1-4.
28. Mañá J, Capdevila O, Solanich X, Jucglá A, Marcoval J. Lupus pernio. Presentación de una serie de ocho pacientes. *Rev Clin Esp* 2010; 210(11):550-5.
29. Yang X, Perez OA, English-III JC. Successful treatment of perniosis with hydroxychloroquine. *J Drugs Dermat.* 2010; 9(10):1242-6.
30. Alcaldía de Bogotá. Portal de Bogotá. Disponible en: <http://www.bogota.gov.co/portal/libreria/php/01.270701.html>. Acceso en enero 18 de 2013
31. Guadagni M, Nazzari G. Acute perniosis in elderly people: A predictive sign of systemic disease? *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 544-5.
32. Kelly JW, Dowling JP. Pernio: a possible association with chronic myelomonocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1985; 121:1048-52.
33. George R, Fulchiero GJ Jr, Marks JG Jr, Clarke JT. Neurovascular instability syndrome: A unifying term to describe the coexistence of temperature-related vascular disorders in affected patients. *Arch Dermatol* 2007; 143(2):274-5.
34. Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. *Br Med J* 1986; 293(6552):923-4.
35. Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol* 1989; 120(2):267-75.
36. St Clair NE, Kim CC, Semrin G, Woodward AL, Liang MG, Glickman JN, *et al.* Celiac disease presenting with chilblains in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol* 2006; 23(5):451-4.
37. Yang X, Perez OA, English-III JC. Adult perniosis and cryoglobulinemia: A retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6):e21-2.
38. Patra AK, Das AL, Ramadasan P. Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: A clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003; 69:209-11.