

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
DERMATOPATOLOGÍA**

**DERMATOSIS PERFORANTES REACTIVAS**

**FRECUENCIA Y CORRELACIÓN CLINICO-PATOLÓGICA**

**EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO “Dr. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**(1955-2010)**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO.**

**PRESENTADO POR. DRA. MARGARITA ORTIZ AVALOS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**

**DERMATOPATOLOGÍA**

**DIRECTOR.**

**DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**ASESOR DE TESIS .**

**DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dermatosis Perforantes Reactivas**  
**Frecuencia y correlación clinico-patológica en el Centro**  
**Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”**  
**(1955-2010)**

**Dra. Margarita Ortiz Avalos**

**Vo. Bo.**

---

**Dra. Gisela Navarrete Franco**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización**  
**en Dermatopatología**

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Antonio Fraga Mouret**  
**Director de Educación e Investigación**

**Dermatosis Perforantes Reactivas**  
**Frecuencia y correlación clínico-patológica en el Centro**  
**Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”**  
**(1955-2010)**

**Dra. Margarita Ortiz Avalos**

**Vo. Bo.**

---

**Dra. Gisela Navarrete Franco**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización**  
**en Dermatopatología**

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Daniel Alcalá Pérez**  
**Jefe de Enseñanza e Investigación**

## ***DEDICATORIAS***

### **A DIOS:**

Por ponerme siempre en el camino correcto

### **A MIS PADRES:**

Gracias por estar siempre conmigo, por guiar mi camino y por amarme como lo hacen.

### **A MI ESPOSO Y MI BEBÉ:**

Mis dos grandes amores y mis regalos más valiosos. Este logro también es suyo, gracias por su amor, compañía, por ser mi fortaleza y por darme la oportunidad de concluir esta etapa tan hermosa y sobre todo por compartir conmigo su vida. Los amo

### **DRA. GISELA NAVARRETE:**

De mis mas maestras la más querida, gracias por compartir sus conocimientos, experiencia y tiempo conmigo. Gracias porque con su peculiar e inigualable forma de enseñar aprendí de manera sencilla lo difícil, a no hacer lo que quiera si no a querer lo que hago, pero sobre todo gracias por las lecciones de vida y por darme el regalo de poder ser su alumna.

**DRA. MARIBET GONZALEZ:**

Por su valiosa colaboración en la realización de este trabajo, gracias por hacer más completa mi enseñanza al mostrarme siempre biopsias interesantes y por enseñarme inmunohistoquímica, muchas gracias por todo.

**DR. ALBERTO RAMOS:**

Gracias por sus enseñanzas y paciencia pues a pesar de lo ocupado que estuviera siempre tenía tiempo para resolver mis dudas y gracias por mis clases de música.

**A MIS AMIGAS:**

En especial a Vero que fue mi compañera de generación, gracias por sus consejos, apoyo en todos los aspectos y por darme siempre muestras de cariño.

**INDICE**

INDICE.....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
ENFERMEDAD DE KYRLE .....	4
FOLICULITIS PERFORANTE.....	7
COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA .....	10
ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA .....	15
DERMATOSIS PERFORANTE ADQUIRIDA .....	19
<b>PROTOCOLO DE ESTUDIO</b>	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
JUSTIFICACIÓN .....	27
OBJETIVOS.....	28
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.....	28
DISEÑO .....	29
CRITERIOS DE INCLUSION .....	29
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	29
VARIABLES DE ESTUDIO .....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	30
RECURSOS.....	30
RESULTADOS .....	31

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	47
CONCLUSIONES .....	49
ICONOGRAFÍA .....	50
BIBLIOGRAFÍA .....	57

## **INTRODUCCIÓN**

### **DEFINICIÓN**

Con el nombre de “dermatosis perforantes reactivas” se agrupa a una variedad de cuadros dermatológicos en las que está presente el fenómeno de eliminación transepidérmica, el cual se refiere al paso de material dérmico alterado a través de la epidermis o del epitelio folicular con el flujo de los queratinocitos maduros. <sup>(1-6)</sup>

Las dermatosis perforantes reactivas clásicas son: enfermedad de Kyrle, colagenosis perforante reactiva, elastosis perforante serpiginosa, foliculitis perforante, y actualmente se ha incluido una forma asociada a insuficiencia renal crónica y/o diabetes llamada dermatosis perforante adquirida. <sup>(7,8)</sup>

Todas estas enfermedades tienen en común el fenómeno de eliminación transepidérmica, sin embargo no es exclusivo de éstas, pues se presenta como evento secundario en otras entidades tales como: pseudoxantoma elástico, granuloma anular perforante, condrodermatitis nodular del hélix, necrobiosis lipóidica, cromoblastomicosis, ocronosis exógena, calcinosis cutis, etc. <sup>(5,7,9-12)</sup>

### **HISTORIA:**

Pinkus en 1954 fue el primero en observar el fenómeno pero no le dió nombre alguno. Fue Mehregan en 1970 quien acuñó el término de “eliminación transepidérmica”. <sup>(1,10)</sup> Kyrle en 1916 describió el primer caso de la dermatosis perforante que hoy lleva su nombre y propuso que el evento primario puede ser una anomalía en la queratinización epidérmica. Rapini fue el primero en proponer que en los canales transepidérmicos pueden encontrarse tanto fibras elásticas como de colágeno y que además pueden encontrarse pequeños canales secundarios que contienen material amorfo, sugiriendo de esta forma que la queratinización prematura que ocurre cerca de la zona de eliminación transepidérmica puede ser una respuesta a dicha eliminación. <sup>(1,12)</sup>

Otros estudios sugieren que las sustancias dérmicas reconocidas como “extrañas” pueden desencadenar la hiperplasia epitelial y la eliminación transepidérmica, mediante la participación de la inmunidad inmune y humoral. <sup>(12)</sup>

### **ENFERMEDAD DE KYRLE (EK)**

#### **Sinonimia:**

Hiperqueratosis penetrante, hiperqueratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans <sup>(1,7)</sup>

#### **Definición:**

Es una dermatosis poco frecuente en la que focalmente el nivel de queratinización de la epidermis se ve progresivamente confinado hacia la unión dermoepidérmica, con la consecuencia eventual de una penetración de material córneo en la dermis. <sup>(1,7)</sup> Se ha considerado como una entidad de inicio tardío, hereditaria o como una variante de la foliculitis perforante, en la cual se elimina material queratósico que no contiene ni fibras elásticas ni colágena. <sup>(13)</sup>

#### **Historia:**

Descrita por primera vez por Kyrle en 1916 en una paciente diabética de 22 años <sup>(1,7,14)</sup>

#### **Epidemiología:**

La incidencia exacta de las dermatosis perforantes clásicas no se conoce, pues algunos autores consideran a la enfermedad de Kyrle como la más frecuente mientras que para otros lo es la foliculitis perforante <sup>(16)</sup>.

La enfermedad se presenta en dos formas: la que afecta más frecuentemente a mujeres en relación 6:1 con respecto a los hombres y ocurre en la tercera a quinta década de la vida, pero puede verse en niños y adolescentes <sup>(1,15,17)</sup> y que se ha visto en gemelos y en varios integrantes de una familia por 3 generaciones, sugiriendo que puede ser heredada de manera autosómica dominante o recesiva.

<sup>(18)</sup> Y la forma que afecta a pacientes de más edad con diabetes y enfermedad renal, hiperlipoproteinemia o insuficiencia hepática.

Actualmente se propone que numerosos casos de otras dermatosis perforantes posiblemente fueron diagnosticadas como enfermedad Kyrle, de ahí su mayor incidencia. <sup>(7,19)</sup>

### **Etiopatogenia:**

El evento patógeno básico de este desorden es una progresiva dislocación del nivel de queratinización hacia la unión dermoepidérmica. En este sentido la enfermedad de Kyrle es un desorden único de la queratinización. Tappeiner y cols sugirieron que en la EK hay una alteración en la proliferación y diferenciación así como en la queratinización que ocurre de manera más acelerada de lo normal.

<sup>(1,7,20,21)</sup> Cunningham notó una ausencia de bandas de queratina anormal por electroforesis en casos de enfermedad de Kyrle. <sup>(22)</sup> Por último se ha sugerido que la enfermedad de Kyrle es el resultado de un clon mutante epidérmico, similar a lo sucedido en la poroqueratosis. <sup>(4)</sup>

### **Manifestaciones clínicas:**

Las zonas más afectadas son las superficies de extensión de miembros superiores e inferiores, región periumbilical, tobillos, tronco, cuello y siempre respetan palmas y plantas. <sup>(1,7,23)</sup>

Las lesiones tempranas son pápulas puntiformes con escama fina plateada, que crecen progresivamente hasta ser lesiones marrón o eritematosas semejantes a nódulos con un tapón queratósico central que al desprenderlo con una cureta deja al descubierto una depresión crateriforme, ligeramente sangrante; pueden o no estar asociadas a un folículo piloso y coalescer formando placas. El tamaño de las lesiones es variable, de 1 a 15 mm. Es frecuente observar lesiones en áreas de traumatismos que pueden involucionar cíclicamente dejando cicatrices. El número de lesiones oscila entre algunos elementos hasta 100 ó 200. Se asocian a fenómeno de Köebner. <sup>(1,7,23)</sup>

### **Enfermedades asociadas:**

La primera asociación de EK con DM fue reportada por Kyrle, Carter y Constantine en 9 pacientes. Algunas series relacionan la EK con DM hasta en un 90%.<sup>(15)</sup> Otras asociaciones son anomalías hepáticas, falla cardíaca congestiva, falla renal crónica y sarcoidosis.<sup>(7,1,24)</sup>

### **Histología:**

Histológicamente se observa (Constantine y Carter):

- 1) Tapones córneos foliculares o para-foliculares, con paraqueratosis focal alojada en invaginaciones epidérmicas,
- 2) Colecciones pequeñas de material degenerado basófilo, con tinciones negativas para colágena y elastina, con lo que corroboramos su ausencia,
- 3) Queratinización anormal de todas las capas epidérmicas, lo que produce células vacuoladas disqueratósicas; ausencia de capa granulosa en el sitio de invaginación,
- 4) Hiperplasia epitelial irregular que rodea a los tapones queratósicos,
- 5) Reacción inflamatoria granulomatosa constituida por polimorfonucleares, linfocitos, histiocitos, monocitos y células gigantes.<sup>(1,2,7,9,14,15,20,21)</sup>

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico se corrobora mediante una correlación clínico-patológica.

### **Diagnóstico diferencial:**

Las consideraciones clinicopatológicas diferenciales incluyen EPS, CPR, FP.

La enfermedad de Flegel fue descrita en 1958 por dicho autor y es una dermatosis poco frecuente que clínicamente puede parecerse a EK con la diferencia de que la primera sí afecta palmas y plantas e histológicamente se caracteriza por focos discretos de hiper y paraqueratosis sobre una epidermis atenuada y parcialmente espongiótica, capa y membrana basal conservadas con un infiltrado inflamatorio linfocitario dérmico en banda, lo que la hace diferente de

la EK. Aunque muchos autores proponen que ambas forman parte de un mismo espectro. <sup>(14,15)</sup>

Otros diagnósticos diferenciales a considerar son: queratoacantomas eruptivos múltiples, poroqueratosis de Mibelli, pitiriasis rubra pilaris, liquen nitidus, prurigo nodularis, liquen verrugoso, liquen plano hipertrófico, enfermedad de Darier, queratosis folicular. <sup>(1)</sup>

### **Tratamiento:**

El tratamiento es sintomático y paliativo. Los retinoides tópicos y sistémicos <sup>(24)</sup> pueden producir mejoría y remisión temporales, pero la enfermedad recurre al suspender el tratamiento. Se pueden utilizar compuestos vitamínicos del grupo A vía oral o tópica cuya eficacia depende de la capacidad de estimular la proliferación epitelial y regular la queratinización. <sup>(1)</sup> Se han utilizado 5-FU, esteroides tópicos, metotrexate, inyecciones de mercurio, cloroquina, prednisona, todos con resultados variables. <sup>(7)</sup>

## ***FOLICULITIS PERFORANTE (FP)***

### **Definición:**

Dermatosis que se caracteriza por la presencia de pápulas queratósicas foliculares localizadas en zonas de extensión de las extremidades con presencia de eliminación transepidérmica de material necrótico. <sup>(1)</sup>

### **Historia:**

En 1968 Mehregan y Corskey describieron 25 pacientes con una erupción folicular

discreta, queratósica, que afectaba principalmente a las extremidades y acuñaron para esta condición el término foliculitis perforante. <sup>(1,7,17)</sup> Desde el final de la década de los 70's se han observado más casos de pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis con rasgos de enfermedad de Kyrle y/o foliculitis perforante, constituyendo la hiperqueratosis folicular urémica.

### **Epidemiología:**

La foliculitis perforante usualmente ocurre en ausencia de otras comorbilidades, aunque su incidencia es desconocida. <sup>(25)</sup> Se presenta entre la 2da y 4ª décadas de la vida tanto en hombres como en mujeres. <sup>(1,7,26)</sup>

### **Etiopatogenia:**

La etiología precisa se desconoce, Mehregan notó un pelo curvado en la mayoría de los casos, mientras que Burkart sugiere que la perforación del epitelio folicular y no la eliminación transepidérmica es el evento primario. <sup>(1,4,7)</sup>

Debido a la gran similitud entre la FP y la enfermedad de Kyrle y desde que la última se atribuye a una queratinización anormal se ha propuesto el mismo mecanismo para ambos. <sup>(7)</sup> Se ha propuesto que la fricción constante puede jugar un papel importante en la aparición de las lesiones incitando a una queratinización anormal dentro del infundíbulo folicular, ocasionando así perforación y exposición de la dermis al contenido folicular; al mismo tiempo un pelo atrapado puede acelerar el proceso <sup>(26)</sup>. El resultante material inflamatorio y necrótico es posteriormente eliminado a través del canal perforante mediante eliminación transepidérmica. <sup>(7)</sup>

### **Manifestaciones clínicas:**

Las lesiones se localizan con mayor frecuencia en superficies extensoras de las extremidades y empiezan como pápulas foliculares eritematosas de 2 a 8 mm de diámetro con un tapón queratósico muy adherente, que puede contener un pelo central, si se retira el tapón persiste una pequeña depresión crateriforme sangrante. Las lesiones se desarrollan lentamente durante semanas o meses y al curar dejan una mancha hipopigmentada o una cicatriz superficial y pueden tener periodos de remisión y exacerbación. <sup>(7,23,26)</sup>

### **Enfermedades asociadas:**

La dermatosis se puede presentar en asociación con hipertensión, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, eritema nudoso, acantosis nigricans juvenil, psoriasis; Achenbach describió un caso vinculado a hepatitis crónica persistente. Así como también se ha visto en asociación con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. <sup>(7)</sup>

### **Histopatología:**

Ante el estudio histopatológico se encuentran los siguientes hallazgos:

- 1) Infundíbulos foliculares dilatados, llenos de células cornificadas orto y paraqueratóticas compactas,
- 2) Material basofílico compuesto por células inflamatorias,
- 3) Presencia de un pelo incurvado y una o más perforaciones en el epitelio folicular en la zona infundibular a través de las cuales se elimina el material degenerado,
- 4) Infiltrado inflamatorio perifolicular de linfocitos, histiocitos y polimorfonucleares <sup>(1,2,7,9,14,20,21,26,27)</sup>

### **Diagnóstico:**

La sospecha clínica se hace ante la presencia de pápulas en su mayoría centradas por un pelo pero el diagnóstico se confirma por histopatología.

### **Diagnóstico diferencial:**

Clínicamente debe diferenciarse de foliculitis bacteriana, granuloma de Majocchi, acné y queratosis pilar. Histológicamente con todas las dermatosis perforantes. <sup>(1,7)</sup>

### **Tratamiento:**

No se conoce un tratamiento específico para la foliculitis perforante. Se han usado varias formas terapéuticas en general sin éxito, que incluyen corticoides tópicos, antibióticos tópicos y sistémicos, vitamina A por vía oral y queratolíticos. Patterson

et al. Trataron las lesiones de un paciente con ácido retinóico tópico al 0.05%, dos veces al día y notaron resolución con presencia de cicatrices atróficas, al cabo de 5 meses. Ostlere et al. obtuvieron resolución casi completa de las lesiones de un paciente sometiéndolo a diálisis peritoneal durante 3 meses. Rubio y cols describen un paciente en quien usaron 100 mg/día de talidomida por seis meses, con resolución total de las lesiones. <sup>(17,26)</sup>

## **COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA (CPR)**

### **Definición:**

La colagenosis perforante reactiva (CPR) es una forma peculiar de reactividad cutánea al trauma superficial, caracterizada por la expulsión de fibras de colágena degeneradas a través de la epidermis. Existe una forma determinada genéticamente y una variante adquirida en adultos, específicamente en diabetes e insuficiencia renal crónica. <sup>(1,7)</sup> Las lesiones características aparecen en respuesta a trauma superficial y se caracteriza histológicamente por degeneración de colágena y su subsecuente eliminación transepidérmica. <sup>(6,28)</sup>

### **Historia:**

La CPR fue descrita por Mehregan et al. en 1967, quienes informaron del caso de una niña de 6 años y medio con una erupción que afectaba a las extremidades superiores e inferiores desde que tenía 9 meses. Posteriormente Bowenmyer reproduce las lesiones mediante un traumatismo superficial. <sup>(1,7,29-31)</sup> En 1974, Kanan informa sobre la existencia de la enfermedad en varios miembros de 2 familias.<sup>(30)</sup> En 1982 Poliak et al. publicaron la primera serie de 6 casos en adultos, en la que todos los pacientes padecían diabetes mellitus<sup>(32)</sup>. En 1994 Faver et al., publican 16 casos más y proponen los criterios diagnósticos de esta forma clínica. <sup>(6,29,30,33)</sup> Hasta 1997 se habían reportado solo 30 casos de CPR. <sup>(34)</sup>

### **Epidemiología:**

La CPR parece tener un componente hereditario autosómico recesivo, pues la mayoría de los casos corresponden a hermanos no mellizos.<sup>(7)</sup> Aunque se han propuesto también herencia autosómica dominante y la presentación espontánea.<sup>(14)</sup>

La CPR de la infancia o hereditaria afecta con más frecuencia a varones y suele aparecer súbitamente,<sup>(13,35)</sup> mientras que la forma del adulto o adquirida es más frecuente y la edad de presentación es entre los 35 y los 80 años de edad y aparece con igual frecuencia en ambos sexos;<sup>(36,37)</sup> se describe sobre todo asociado a diabetes mellitus de larga evolución y habitualmente complicada con microangiopatía<sup>(36)</sup>.

### **Etiopatogenia:**

Un hallazgo interesante es que las lesiones aparecen ante traumatismos superficiales; después de los cuales el tejido conectivo de las papilas dérmicas se hace necrobiótico y luego es eliminado a través de la epidermis cuya continuidad se ha interrumpido.<sup>(4,17,38,39)</sup> Las lesiones pueden producirse experimentalmente con traumatismos superficiales en individuos susceptibles sin embargo no es posible hacerlo ante lesiones profundas.<sup>(1,37,40)</sup>

Otra teoría sobre la etiopatogenia propone que son desórdenes asociados a una queratinización anormal en la cual la colágena está alterada de manera secundaria.<sup>(38)</sup> Herzinger et al, mediante estudios de inmunohistoquímica, demostraron que en la CPR se elimina colágeno tipo IV, lo que va a favor de que derive de la membrana basal. Recientemente se ha publicado un estudio de 12 pacientes con CPR donde en todos se demuestra mediante inmunohistoquímica una sobreexpresión del factor de crecimiento tisular-3, al que algunos autores confieren un importante papel en la patogenia de la enfermedad.<sup>(36)</sup>

Los mecanismos de la formación de las lesiones de la CPR pueden ser los siguientes: 1) en el estadio de desarrollo, la regeneración de la epidermis progresa entre las masas necróticas, la dermis reticular y entre los haces de colágena. 2) la epidermis regenerada hace la capa córnea más gruesa y como resultado, las

masas necróticas se levantan y las fibras de colágena se eliminan a través de los canales epidérmicos.<sup>(40)</sup>

### **Manifestaciones clínicas:**

La topografía de las lesiones predomina en áreas expuestas como las superficies extensoras de las extremidades, dorso de manos, cara y tronco, de manera característica sobre áreas de traumatismo coincidiendo con el rascado, la abrasión, lesiones de acné o picaduras de insecto.<sup>(1,7,14,18,29,30,41)</sup>

Se presenta como “pápulas” que en su inicio tienen el tamaño de la cabeza de un alfiler y llegan a medir de 5 a 10 mm, poseen una porción central cubierta de queratina que es difícil de desprender, lo cual puede dar lugar a sangrado, dejando al descubierto una zona umbilicada; la duración de cada pápula es de 6 a 8 semanas aproximadamente, es recurrente presentándose por brotes a lo largo de la vida y al involucionar dejan una mancha hipo o hiperpigmentada y/o cicatrices varioliformes<sup>(30,42)</sup>. El fenómeno de Köebner es característico y ha sido demostrado experimentalmente.

### **Enfermedades asociadas:**

Se ha descrito la presentación simultánea de CPR del adulto con DM, IRC, hemodiálisis, exposición UV, lepra lepromatosa, SIDA, hiperparatiroidismo, hiper e hipotiroidismo, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Down, hepatopatía, artritis reumatoide juvenil, dermatitis atópica, nefropatía IgA.<sup>(1,35,36,38,43,44)</sup> Pedregosa et al la han relacionado en dos pacientes con enfermedad de Hodking, mientras que Chae et al y Bong et al la observaron en pacientes con carcinoma periampular y metástasis hepáticas de carcinoma endometrial<sup>(35)</sup>; así como se ha reportado un caso de CPR en un paciente con adenocarcinoma hepático poco diferenciado metastásico de primario desconocido<sup>(36,45)</sup>. Debido a las asociaciones con neoplasias malignas algunos autores consideran que puede tratarse de un síndrome paraneoplásico mientras que otros rechazan esta posibilidad.

### **Histopatología:**

Las lesiones recientes pequeñas, no umbilicadas, revelan un área de colágeno necrobiótico muy basofílico en la dermis papilar. A medida que los haces de colágena necrobiótica se eliminan a través de una o varias perforaciones de la epidermis, ésta forma una depresión redondeada y la epidermis perilesional puede ser hiperplásica. <sup>(1,7,29,46,47)</sup>

Las lesiones antiguas umbilicadas, en las que gran parte del colágeno se expulsó, revelan acumulación de queratina paraqueratósica, colágeno basofílico y muchos núcleos picnóticos de células inflamatorias que constituyen el tapón visible. La epidermis de la base del tapón se atrofia y posee perforaciones verticales que dan paso a los haces colágenos basófilos provenientes de la dermis subyacente, en donde puede haber infiltrado linfocitario perivascular moderado. Cuando el colágeno alterado se agota, la epidermis se regenera y las perforaciones se cierran, dicha colágena se tiñe con Tricromico de Masson. <sup>(1,7,20,21,29,36)</sup>

Por microscopia electrónica Fretzin y cols demostraron que los espacios intercelulares suprayacentes a la capa basal se encuentran ensanchados y contienen haces de colágeno. La pared lateral del cráter muestra interrupción de la membrana basal y haces de colágeno en los espacios intercelulares de las capas espinosa y córnea. <sup>(29,30)</sup>

### **Diagnóstico:**

La presencia típica de lesiones queratósicas umbilicadas en áreas expuestas siguiendo a pequeños traumas, ya sea en niños con una historia familiar o adultos con DM o IRC, es muy indicativo de la enfermedad. <sup>(1)</sup>

Faver y cols describieron los siguientes criterios diagnósticos para la forma adquirida de la enfermedad: A) Hallazgos histopatológicos de eliminación de colágena necrótica basófila dentro de una depresión epidérmica en forma de copa. B) clínicamente pápulas umbilicadas con un tapón queratósico central, e C) inicio de las lesiones después de los 18 años. <sup>(1,33,35,40,48,49)</sup>

### **Diagnóstico diferencial:**

Histológicamente debe hacerse diagnóstico diferencial entre las 5 dermatosis perforantes y con granuloma anular perforante. <sup>(1,7)</sup>

### **Tratamiento:**

El tratamiento se basa fundamentalmente en prevenir el trauma local. Algunos pacientes notan una mejoría durante los meses de verano o resolución espontánea. Se han publicado resultados muy contradictorios al evaluar la acción de esteroides tópicos o intralesionales, tretinoína al 0.025% y 0.1% <sup>(7)</sup>, antibióticos, vitamina A oral e intramuscular, queratolíticos tópicos, <sup>(1,35,50)</sup> fotoquimioterapia con UVA. Bovenmeyer notó un decremento en el número de lesiones durante terapia con metotrexate a dosis de 25-35 mg semanales por un periodo de 10 meses <sup>(7)</sup>. El fenol al 0.5% con glicerina 10% y sorboleno en crema producen buenos resultados con resolución del prurito en 1 mes y las lesiones se reducen en número y tamaño en los siguientes meses. <sup>(37)</sup>

En el grupo de pacientes con CPR adquirida, el tratamiento irá encaminado a mejorar la enfermedad de base, instaurando medidas para disminuir el prurito como radiación UVB que actúa mediante la supresión de degradación de mastocitos y degradación del material pruriginoso <sup>(17)</sup>. Se han empleado tetraciclinas por su efecto inmunomodulador, antiinflamatorio, y por su efecto inhibitorio en las metaloproteinasas de matriz y en los leucocitos, mostrando buena respuesta a dosis de 100 mg dos veces al día de doxiciclina. El alopurinol a dosis de 100 mg/día ha mostrado buenos resultados en períodos de dos semanas a dos meses; se cree que actúa inhibiendo la xantina oxidasa disminuyendo así los radicales libres de oxígeno que causan daño del colágeno, además inhibe la glicosilación del colágeno que es la causante de la necrobiosis. <sup>(17)</sup> También se ha comprobado remisión clínica en estos procesos tras el trasplante renal y con los tratamientos empleados en la forma clásica de CPR.

## **ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA (EPS)**

### **Definición:**

Es una dermatosis probablemente determinada genéticamente, caracterizada por la expulsión de tejido elástico a través de canales epidérmicos, que se manifiesta clínicamente como “pápulas” umbilicadas en la piel agrupadas típicamente en patrones arciformes o serpiginosos <sup>(1,2,5,7)</sup>

### **Historia:**

Fue descrita por primera vez en 1953 por Lutz. En 1955 fue reconocida por Miescher, quien presentó un estudio histopatológico completo. En 1956 Gruneberg reportó 3 casos proponiendo el nombre de queratosis follicularis et follicularis serpiginosa. <sup>(7,25,52-54)</sup> Dammert y Putkonen en 1958 le dieron la denominación actual. <sup>(1,7,55-57)</sup> Haber en 1959 define las características clínicas de la enfermedad. <sup>(1)</sup> Mehregan en 1968 aporta 11 casos y revisa 90 pacientes descritos, asociando la EPS al síndrome de Down y a desórdenes del tejido conectivo <sup>(1,54)</sup>

### **Epidemiología:**

La mayoría de los pacientes descritos presentan una edad media comprendida entre la segunda década, aunque hay reportes de casos en niños. Se presenta con mayor frecuencia en sexo masculino en una proporción hombre-mujer de 4:1. <sup>(1,7,13,14)</sup>

### **Etiopatogenia:**

La causa de la EPS es desconocida, pero se ha propuesto un defecto genéticamente determinado del tejido elástico, caracterizado por la presencia de fibras elásticas de calibre grueso y con un patrón rugoso y ramificado <sup>(58)</sup>, que puede ocurrir aislado o más frecuentemente asociado con otras anomalías del tejido conectivo. Se han publicado casos de varios integrantes de una familia con

elastosis perforante serpiginosa lo que en cierta forma apoya la hipótesis de una base genética. <sup>(7,59)</sup>

Esta dermatosis ha sido asociado en pacientes con enfermedad de Wilson tratados durante mucho tiempo con D-penicilamina a dosis mayores a 2 gr/día. El mecanismo mediante el cual la D- penicillamina induce el daño de las fibras elásticas se desconoce. El cobre es un cofactor en la síntesis de elastina y su deficiencia inducida experimentalmente en animales, produce anomalías en el tejido elástico vascular. La D-penicilamina actúa como quelante del cobre y produce su deficiencia en la piel inhibiendo así a la lisil oxidasa dependiente de cobre, la cual se requiere para la producción de elastina. Otro mecanismo de daño de fibras elásticas de la D-penicilamina es un bloqueo directo de los precursores de los puentes aldehído de la elastina. <sup>(7,60)</sup>

#### **Enfermedades asociadas:**

La EPS aparece en asociación a desórdenes del tejido conectivo en un 26% de los casos, como pacientes afectados por síndrome de Down, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, pseudoxantoma elástico en su forma generalizada, síndrome de Rothmund-Thompson, acrogeria, síndrome de Marfan, cutis laxa <sup>(2,61)</sup>. Otras asociaciones poco frecuentes han sido con aneurisma congénito del polígono de Willis, esclerosis sistémica progresiva, o fracturas óseas patológicas, morfea. Han sido publicados 2 casos de EPS con extensa afectación cutánea y anomalías de las fibras elásticas en vísceras y rotura de los vasos, incluyendo la arteria tirocervical. <sup>(14)</sup>

#### **Manifestaciones clínicas:**

La topografía más frecuente es: región occipital, caras laterales de cuello, tronco y las extremidades inferiores, las lesiones tienden a ser simétricas. <sup>(1,23,62,63)</sup>

La lesión inicial es una “pápula” de color de la piel o eritematosa con una escama central que al removerse ocasiona sangrado. Las pápulas miden entre 2 a 5 mm de diámetro, pudiéndose disponer desde el inicio en la periferia de un círculo o tener distribución serpiginosa. Frecuentemente puede haber pequeñas lesiones

satélites formadas por pequeños grupos de pápulas o adoptar forma de anillos. Las lesiones a medida que involucionan dan lugar a cicatrices atróficas, reticulares o lineales, ligeramente hipopigmentadas. Puede existir prurito leve y se ha observado el fenómeno de Köebner. <sup>(1,23)</sup>

### **Histopatología:**

Los rasgos esenciales son la hiperplasia y la eliminación transepidérmica de tejido elástico. Se presenta una epidermis acantósica y se identifican canales transepidérmicos transfoliculares o para-foliculares estrechos, rectos, ondulados o en tirabuzón, a menudo rodeados en su porción inferior por epidermis proliferante que abraza la entrada a modo de tenaza. El segmento inferior de los conductos está ocupado por masas necrobióticas basófilas que consisten en una mezcla de células epiteliales degeneradas, núcleos picnóticos de células inflamatorias y fibras muy eosinofílicas que representan al tejido elástico afectado. La dermis superior revela un infiltrado crónico, y con frecuencia, sobre todo cerca del acceso a los canales, células gigantes multinucleadas. Con tinciones para fibras elásticas (Verhoeff Van Gieson) se aprecia con claridad el gran incremento en la concentración y el tamaño de las fibras elásticas en la dermis superior, y en particular en las papilas dérmicas pero a medida que migran, pierden su capacidad tintorial. <sup>(1,18,20,21,56,58,62)</sup>

Por microscopia electrónica se observan fibras elásticas en el intersticio y ocasionalmente entre los queratinocitos, algunos queratinocitos de la vecindad muestran cambios degenerativos como vacuolización, cambios mitocondriales y fragmentación de tonofilamentos. <sup>(7)</sup>

### **Diagnóstico:**

El cuadro clínico y su disposición en una distribución típica son altamente indicativos del diagnóstico, y se confirma con los hallazgos histopatológicos.

**Diagnóstico diferencial:**

Clínicamente el granuloma anular, poroqueratosis de Mibelli, sarcoidosis anular, lupus vulgar y tiña corporal, deben ser considerados. Histológicamente la colagenosis perforante reactiva y la enfermedad de Kyrle deben considerarse diagnóstico diferencial. <sup>(1,7)</sup>

**Tratamiento:**

Existe una gran lista de tratamientos recomendados, siendo la mayoría de ellos ineficaces y con muy bajos niveles de evidencia, incluyendo formas mecánicas como electrocoagulación con legrado y dermabrasión. Entre las modalidades físicas se han referido buenos resultados mediante crioterapia con nitrógeno líquido que promueve la formación de ampollas a través de las cuales se elimina el tejido elástico; también se han empleado rayos X y luz ultravioleta, vitamina E, corticoesteroides tópicos y sistémicos, yodo tópico, metotrexate, alquitrán de hulla, ácido salicílico, vitamina A, griseofulvina, sulfato de zinc, antibióticos tópicos y sistémicos, fenol, mercurio amoniacado, vioformo, arsénico sistémico, vitamina D2, bismuto; Tazaroteno 0.1% en gel aplicado en las lesiones una vez al día, con mejoría completa a los tres meses <sup>(1,7,17)</sup>; Imiquimod crema aplicado diario por seis semanas y luego tres veces a la semana y reporte de mejoría completa a las diez semanas el cual se cree que estimula la respuesta Th1 y la presentación antigénica, con una mayor eliminación de las fibras elásticas; la isotretinoína a dosis de 0.5/mg/kg por día por seis semanas ha mostrado buen resultado; el láser ablativo de CO2 Er:YAG, los cuales promueven la neocolagenización. <sup>(17)</sup>

## **DERMATOSIS PERFORANTE ADQUIRIDA (DPA)**

### **Sinonimia:**

Dermatosis perforante de la enfermedad renal, enfermedad perforante adquirida, hiperqueratosis folicular urémica. <sup>(1,64,65)</sup>

### **Definición:**

La dermatosis perforante adquirida ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM) y/o insuficiencia renal crónica (IRC) en diálisis, esta variedad tanto clínica como histológicamente puede compartir hallazgos con cualquiera de las 4 dermatosis perforantes primarias, incluso puede haber combinación entre ellas y actualmente sabemos que corresponde a las formas presentes en adultos de cualquiera de las dermatosis descritas previamente. <sup>(31,32,65-67)</sup>

### **Historia:**

Desde 1982 surgieron publicaciones de pacientes con enfermedad renal, principalmente diabéticos en diálisis, que presentaban enfermedades con eliminación transepidérmica, en cuyo historial médico llamaba la atención la existencia de prurito importante, la afectación general y la edad, ya que en su mayoría eran adultos. Dichos pacientes fueron catalogados como CPR, foliculitis perforante o enfermedad de Kyrle. Aunque clínicamente correspondiera con una de las dermatosis perforantes primarias, histológicamente podía no hacerlo, viendo que había muchas semejanzas en común entre estos casos y decidiendo catalogarlos como una entidad diferente a la que se denominó Dermatitis perforante Adquirida. <sup>(1,13,68)</sup>

Rapini y cols definieron esta dermatosis en 1989 como la dermatosis perforante acontecida en adultos y concomitante a enfermedades sistémicas, sin especificar el material dérmico eliminado. <sup>(17,69,70)</sup> Actualmente se acepta que seguramente un gran número de casos publicados como cualquiera de las 4 dermatosis perforantes primarias pudieron corresponder en realidad a una dermatosis perforante adquirida. <sup>(23,70)</sup>

### **Epidemiología:**

La enfermedad inicia en la adultez y afecta ambos sexos, principalmente en pacientes con DM y falla renal crónica secundaria a la misma, aunque se ha visto también en IRC ocasionada por nefropatía obstructiva y glomerulonefritis. <sup>(13,71)</sup>

Afecta entre el 5- 10% de los pacientes que se encuentran en diálisis en norte América. Razón por la que actualmente se considera la más frecuente de las dermatosis perforantes debido al importante número de pacientes nefropatas. <sup>(16,37,38,72,73)</sup>

### **Etiopatogenia:**

La etiología se desconoce, pero el prurito y rascado intensos son hallazgos comunes en los antecedentes de los pacientes. <sup>(11)</sup>

Se han propuesto algunas teorías que tratan de explicar la patogénesis de esta dermatosis:

- 1) Debida a la influencia de la vasculopatía diabética y la hipoperfusión de las estructuras dérmicas <sup>(17,67,69,72,74,75)</sup>
- 2) Al papel de la actividad de degradación de las metaloproteinasas de matriz que ocasionan la formación de canales transepiteliales con pérdida de la cohesión de las uniones interqueratinocitos, ocasionando como resultado la eliminación transepidérmica de fibras de colágena y elastina, algo que apoya lo anterior es el incremento de los niveles de metaloproteinasas en pacientes diabéticos. Tanto el trauma epidérmico como condiciones hipoxicas también pueden incrementar las metaloproteinasas de matriz; Kawakami demostró una sobreexpresión del TGF-B3 que es un importante modificador de la activación de las metaloproteinasas. <sup>(74,76)</sup>
- 3) Patterson propone que esta dermatosis es un evento secundario a microtrauma debido a rascado y prurito crónicos. <sup>(22,47,74,75,77)</sup>
- 4) Anormalidad adquirida de fibras elásticas y de colágena, así como la disregulación en el metabolismo de la vitamina A o D. <sup>(67,75,78)</sup>
- 5) La fibronectina es una glucoproteína de alto peso molecular que se encuentra en la matriz extracelular y media interacciones entre las células y el substrato extracelular. Se ha visto que se acumula en el suero y se deposita en la dermis,

proponiéndose que estimula la migración epitelial, proliferación y eliminación transepidérmica. <sup>(3,75)</sup>

6) Es posible que la DM y la IRC inducen cambios en el tejido conectivo de la dermis superficial que ocasiona que sea reconocido como un agente extraño y de esta manera desencadenar la respuesta de eliminación transepidérmica, mediante la participación tanto de la inmunidad humoral como de la celular. <sup>(22,79)</sup>

7) Puede deberse a la acumulación de sustancias pruritogénicas pobremente dialisables como la hidroxiapatita que ocasionan esta respuesta de eliminación transepidérmica. <sup>(69)</sup>

Cualquiera que sea la etiología el primer cambio cutáneo en pacientes con falla renal puede ser el microdepósito de sustancias dérmicas degradadas, lo que resulta en una reacción inflamatoria local y degradación del tejido conectivo. Los mediadores de inflamación relacionados pueden inducir hiperplasia epidérmica y promover la activación de células inmunocompetentes. La penetración focal de dichas células inflamatorias a la epidermis acantósica, acompañada por una disolución de la membrana basal e incremento de los espacios intercelulares, podría facilitar una vía final común de liberación transepidérmica de los depósitos dérmicos degradados. <sup>(67,78,79)</sup>

### **Manifestaciones clínicas:**

Las lesiones se localizan en las superficies flexoras de las extremidades inferiores, pero también pueden presentarse en el tronco, cuello, cara y raras veces piel cabelluda.

Cuando se asocia a diálisis las lesiones aparecen pocos meses después del inicio de la misma a pesar de que algunos pacientes tienen historia de prurito de larga evolución. <sup>(1,65,80)</sup> Las lesiones a menudo se asocian a prurito severo y/o rascado crónico y consisten en pápulas foliculares de entre 2-10 mm que con frecuencia poseen un tapón queratósico central (Noble y cols.), el número de lesiones varía de algunas pocas a numerosas y pueden coalescer para formar placas

verrugosas, simulando cualquiera de las 4 dermatosis perforantes primarias y presentan fenómeno de Köebner. Son crónicas y curan al cabo de meses sin producir cicatrices importantes.<sup>(13,40,65,67,70,81)</sup>

### **Enfermedades asociadas:**

La DPA se ha observado en asociación con condiciones sistémicas como: diabetes mellitus y/o falla renal secundaria a DM o debida a uropatía obstructiva y nefrosis hipertensiva<sup>(1,82)</sup> en tratamiento o no con diálisis; enfermedades hepáticas, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, SIDA, tuberculosis, aspergilosis, dermatitis atópica, herpes zoster en resolución, escabiasis, anormalidades en el metabolismo de vitamina A, falla cardiaca,<sup>(14)</sup> carcinoma hepatocelular recurrente,<sup>(11)</sup> linfoma, carcinomas periampulares,<sup>(13,37)</sup> uso de gefitinib por carcinoma epidermoide pulmonar.<sup>(83)</sup>

### **Histopatología:**

La histología puede simular cualquiera de las 4 dermatosis perforantes primarias. En las lesiones pequeñas, el cuadro histológico es similar al de la foliculitis perforante, con la perforación situada en el infundíbulo del folículo piloso; en las más grandes, las perforaciones suelen situarse en la base de la invaginación folicular. Cuando no se identifican estructuras foliculares el cuadro puede ser indistinguible de la CPR, con características de prurigo nodular sobreagregadas.<sup>(1,9,20,21)</sup>

La lesiones “tempranas” muestran áreas de acantosis leve a moderada, con una depresión epidérmica que contiene queratina paraqueratósica, fibras de colágena y/o elastina y células inflamatorias; en la base de la acantosis presentan degeneración vacuolar de la capa basal y agregados de linfocitos, histiocitos y polimorfonucleares.<sup>(56,67,71,7)</sup> Se observan canales transepidérmicos estrechos que se extienden a las paredes laterales o a la base de las zonas acantósicas, ocupados por queratina, células inflamatorias degeneradas y fibras eosinofílicas.<sup>(44,67,79,84)</sup>

Las lesiones “intermedias” muestran acantosis marcada, canales transepidérmicos bien desarrollados ocupados por queratina, células inflamatorias, y componentes de tejido conectivo alterado; la dermis periférica presenta edema e infiltrado inflamatorio. <sup>(79)</sup>

El estadio “tardío” presenta focos bien circunscritos de queratina paraqueratósica laminar y células inflamatorias degeneradas en una depresión epidérmica cupuliforme. Acantosis moderada y la dermis circundante presenta edema, vasodilatación, fibroblastos y melanófagos.

Por microscopia electrónica se observan amplios espacios intercelulares sobre la capa basal que contienen fibras de colágena. Hay ausencia de la lámina basal únicamente en la base de las lesiones; la distribución de las fibras colágenas y elásticas es normal y los cambios inflamatorios son mínimos.

En las lesiones tempranas las fibras elásticas alteradas y el infiltrado inflamatorio se observan inmediatamente por debajo de la membrana basal, puede observarse exocitosis de PMN. En las lesiones tardías la discontinuidad de la membrana basal es aparente en la zona vecina a los canales transepidérmicos, las fibras de colágena de morfología normal eventualmente llenan la dermis papilar y se pueden identificar dentro de los canales, así como fibras elásticas, fragmentos y organelos celulares.

### **Diagnóstico:**

El cuadro clínico de lesiones queratósicas en adultos con diagnóstico de DM y/o IRC en tratamiento o no con diálisis, con histología de cualquiera de las dermatosis perforantes primarias o combinación de ellas, son suficientes para realizar el diagnóstico de dermatosis perforante adquirida.

### **Diagnóstico diferencial:**

Los hallazgos clínicos e histológicos pueden simular una de las 4 dermatosis perforantes clásicas. <sup>(13,82)</sup> La asociación de la DPA con trauma superficial puede confundirse con la colagenosis perforante reactiva, sin embargo podemos diferenciarlas por la mayor duración de las lesiones de la primera. <sup>(31)</sup> Otro hallazgo

para poder diferenciar a la DPA de las entidades primarias es su importante asociación con prurito. <sup>(77)</sup>

**Tratamiento:**

Diferentes tratamientos se han reportado con resultados variables como emolientes, esteroides tópicos e intralesionales, <sup>(38)</sup> UVB (para control de prurito) <sup>(40,85)</sup>, PUVA (tiene un efecto directo en los fibroblastos o en la cadena de polipéptidos en la molécula de colágena) , retinoides tópicos y sistémicos ( disminuyen la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno) <sup>(4,14,17)</sup>, antihistamínicos, alopurinol, crioterapia, doxiciclina 100 mg/ día durante 28 días <sup>(72,74,78)</sup> 2) (13).

Ha habido algunos casos con reporte de desaparición espontánea ante el control de la insuficiencia renal, posterior a transplante renal o interrupción de la diálisis, sin embargo la mayoría de los casos persisten durante años a menos que sean tratados. <sup>(74)</sup>

**FIGURA 1:**

**PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE DERMATOSIS PERFORANTES REACTIVAS**

	<b>COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA</b>	<b>ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA</b>	<b>ENFERMEDAD DE KYRLE</b>	<b>FOLICULITIS PERFORANTE</b>	<b>DERMATOSIS PERFORANTE ADQUIRIDA</b>
<b>Incidencia</b>	Muy rara	Rara	Rara	Más frecuente *	Frecuente
<b>Edad</b>	Infancia/adultos	Jóvenes/adultos	Jóvenes/adultos	Todas las edades	Adultos
<b>Morfología</b>	Pápulas umbilicadas 0.5-1cm. Fenómeno Köebner (+)	Pápulas eritematosas pequeñas serpiginosas. Köebner (-)	Pápulas foliculares y parafooliculares en placas Köebner(+)	Pápulas foliculares eritematosas. Köebner (-)	Pápulas con tapón queratósico. Köebner (+)
<b>Topografía</b>	Cara y extremidades	Principalmente en cuello	Cuello, tronco y axilas, No palmas ni plantas	Brazos, antebrazos y muslos	Extremidades inferiores, zonas flexoras
<b>Evolución</b>	recurrente	Persistente	Crónico	Remisiones y exacerbaciones	Persistente, mientras no se controle problema de base
<b>Asociación</b>	DM, nefropatía, endocrinopatías	IRC, síndrome de Down, Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta	Alteraciones hepáticas	Psoriasis, acantosis nigricans	DM, IRC, diálisis
<b>Localización folicular</b>	No	Usualmente no	Ocasional perforación parte inferior del folículo	Siempre, perforación del infundíbulo	Ocasional, perforación en infundíbulo piloso
<b>Defecto primario</b>	Focos subepidérmicos de colágeno alterado por traumatismos que actúa como cuerpo extraño	Presencia de fibras elásticas gruesas en dermis superficial, actúan como irritantes mecánicos	Alteración de la queratinización, formación de tapones que inducen una reacción granulomatosa	Tapones hiperqueratósicos en unidades foliculares y pelo retenido por irritante primario	hiperqueratosis folicular y perforación por prurito crónico y rascado secundario
<b>Histología</b>	Trayectos verticales y eliminación transepidérmica de colágeno degenerado	Ttrayectos estrechos intraepidérmicos y eliminación de fibras elásticas eosinofílicas	Tapones cornificados foliculares o extrafoliculares en invaginaciones epidérmicas, ausencia de colágeno y elastina	Tapones orto y paraqueratósicos compactos, e infiltrado inflamatorio mixto.	Hallazgos similares a los de foliculitis perforante, colagenosis perforante reactiva, enfermedad de Kyrle y prurigo nodular

Modificado de <sup>19, 81,86, 87</sup>

\* es controversial pues algunos autores reconocen a la enfermedad de Kyrle como la más frecuente

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

¿Cuál es la frecuencia y correlación clínico patológica de las dermatosis perforantes en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua “ en el periodo comprendido de 1955 a 2010?

Las dermatosis perforantes reactivas son enfermedades poco frecuentes que forman parte del grupo de las dermatosis por eliminación transepidérmica. El diagnóstico se realiza mediante estudio histopatológico demostrando la eliminación de fibras colágenas, elásticas o de material queratósico.

Es necesario sobre todo cuando se presentan en edad adulta la búsqueda de otras enfermedades asociadas principalmente enfermedad renal en tratamiento o no con diálisis.

## **JUSTIFICACIÓN**

La incidencia exacta de dichas entidades se desconoce a pesar de que el fenómeno histológico común de eliminación transepidérmica fue descrito desde 1954 por Pinkus y de que el primer caso de dermatosis perforante fué publicado por Kyrle en 1916.

Se reportan como un grupo de dermatosis que dentro de su baja incidencia se ven sobre todo en pacientes con antecedente de enfermedad renal en tratamiento o no con diálisis, cuando se trata de pacientes en edad adulta; y cuando se presentan en edad pediátrica no se observa tal asociación. Por lo anterior se espera que sea más frecuente encontrar dichas dermatosis en servicios de Nefrología y clínica de Diálisis peritoneal. Sin embargo en dichos servicios ni en dermatología existen estudios de prevalencia de este grupo de dermatosis; razón por la que surge la inquietud de conocer este dato en el Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” y al mismo tiempo buscar con que frecuencia se piensa en estos padecimientos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Estimar la frecuencia de las dermatosis perforantes del total de biopsias registradas de 1955 a 2010 en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” a través del estudio histopatológico del total de biopsias enviadas.

### **Objetivos secundarios**

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades perforantes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

Se seleccionarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico histológico de enfermedad de Kyrle, elastosis perforante serpiginosa, colagenosis perforante reactiva, foliculitis perforante, dermatitis perforante adquirida. De todas las biopsias recibidas en un periodo de 55 años (1955 a 2010). De cada uno de ellos se obtuvieron los siguientes datos: número de expediente y de estudio histológico, sexo, edad, descripción clínica, tiempo de evolución y diagnóstico clínico de envío.

Revisaremos las laminillas correspondientes teñidas con tinción de rutina (HyE) y con tinciones especiales para fibras colágenas (Tricromico de Masson o Gallego) y fibras elásticas (tinciones Verhoeff Van Gieson o Reyes Mota)

Las características histológicas a considerar son las siguientes <sup>(17)</sup>:

1. Enfermedad de Kyrle: Invaginación epidérmica con tapón de queratina con paraqueratosis, restos celulares y de neutrófilos
2. Colagenosis perforante reactiva: Invaginación epidérmica en forma de copa con tapón de queratina, restos celulares y de neutrófilos, fibras de colágeno con orientación vertical en la base de la lesión con tricrómico de Masson positivo
3. Foliculitis perforante: Destrucción folicular con queratina y restos celulares, infiltrado inflamatorio mononuclear o mixto perifolicular.

4. Elastosis perforante: invaginaciones epidérmicas en forma de copa con restos celulares y fibras elásticas degeneradas en la dermis que son más evidentes con la tinción argéntica.

### ***DISEÑO***

Se propone un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

### ***Criterios de inclusión***

Biopsias y expedientes de pacientes con diagnóstico histológico de enfermedad de Kyrle, elastosis perforante serpiginosa, colagenosis perforante reactiva, foliculitis perforante, dermatitis perforante adquirida.

### ***Criterios de no inclusión:***

Biopsias con diagnóstico histológico diferente a la entidad de estudio.

## **VARIABLES Y CRITERIOS DE EVALUACION**

### ***VARIABLE INDEPENDIENTE***

Biopsias de Enero de 1955 a Diciembre del 2010

### ***VARIABLE DEPENDIENTE***

Biopsias con resultado histopatológico de enfermedad de Kyrle, elastosis perforante serpiginosa, colagenosis perforante reactiva, foliculitis perforante.

### ***VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO***

Sexo.

Edad en años.

Topografía.

Morfología.

Evolución.

Síntomas.

Diagnóstico de envío.

### ***Tiempo y lugar***

Se revisaran los estudios histopatológicos del servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” del periodo comprendido de 1955 a 2010.

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central para análisis de resultados, determinando las frecuencias simples sobre los datos clínicos e histológicos del grupo de estudio, con el programa SPSS versión 19.

La correlación clínico-patológica se refiere a la asociación positiva entre el diagnóstico clínico de envío y el histopatológico. Se calificará la presencia o ausencia de dicha correlación.

### ***RECURSOS***

#### **MATERIALES**

Microscopios de luz, registros y laminillas del laboratorio de dermatopatología del Centro Dermatológico Dr. “ Ladislao de la Pascua”. Programa SPSS, computadora.

#### **HUMANOS**

Dra. Margarita Ortiz Avalos. Investigador Principal

Dra. Gisela Navarrete Franco. Investigador Responsable

Dra. Maribet González González. Investigador Asociado

Histotecnólogo: José Alberto Castillo Naranjo. Investigador Asociado

## **RESULTADOS**

### **FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE ENFERMEDADES PERFORANTES**

De un total de 74,454 biopsias registradas en 55 años, periodo comprendido entre 1955-2010: 9 correspondieron a diagnóstico de enfermedades perforantes; que representa una prevalencia de 1 caso por cada 10,000 biopsias (0.0001).

Los años en los cuales se reportaron dichos diagnósticos se evidencian en las **tablas 2 y 3**

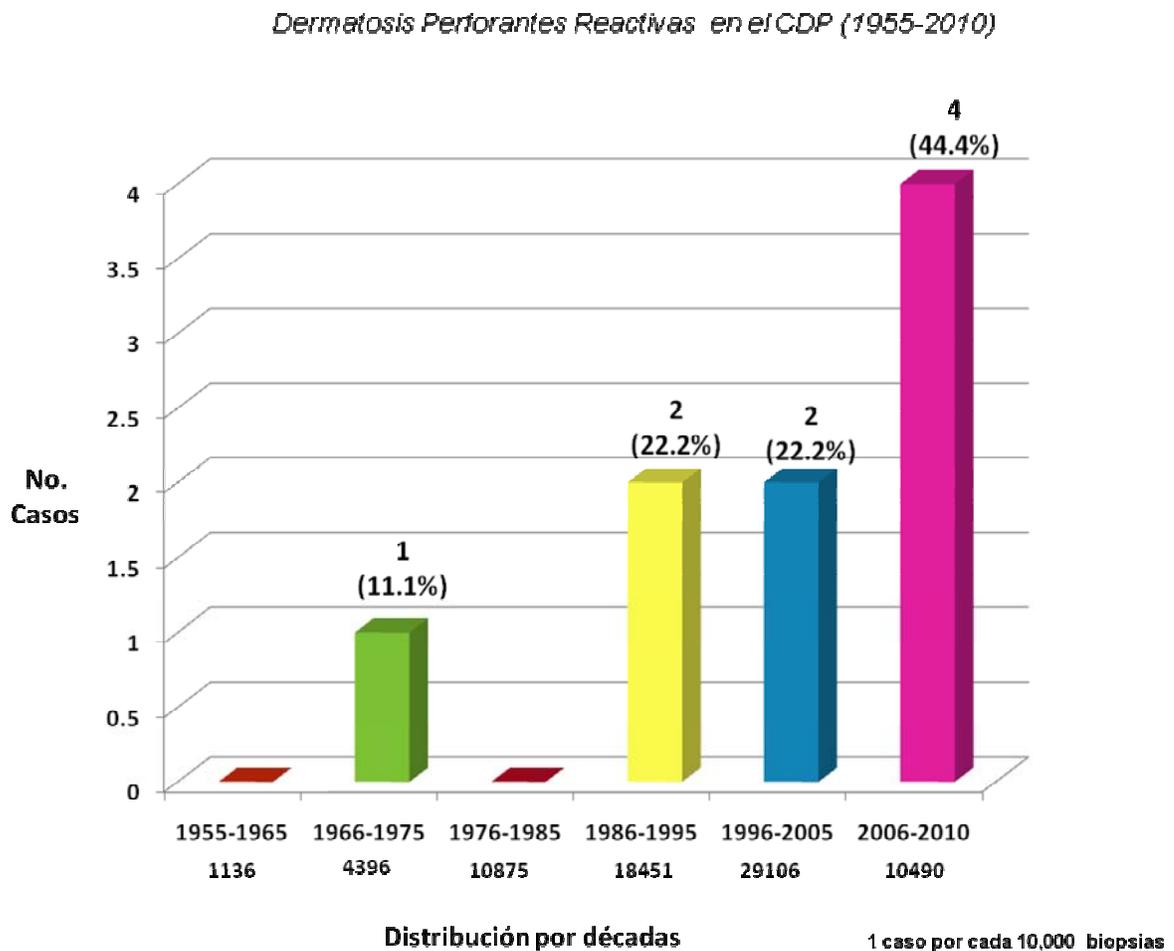
**Tabla 2: Años en los que se diagnosticaron casos de Dermatitis perforantes.**

<b>Año</b>	<b>Casos</b>
1970	1
1992	1
1994	1
1996	1
2000	1
2006	1
2007	1
2009	1
2010	1

**Tabla 3: Distribución e incidencia de casos por décadas**

<b>Década</b>	<b>No. Biopsias</b>	<b>Número de casos</b>	<b>de</b>	<b>Incidencia x 10,000</b>
1955-65	1136	0		0
1966-75	4396	1		2
1976-85	10875	0		0
1986-95	18451	2		1
1996-2005	29106	2		0.6
2006-2010	10490	4		3

**Grafica 1: Distribución de casos de dermatosis perforantes por décadas**



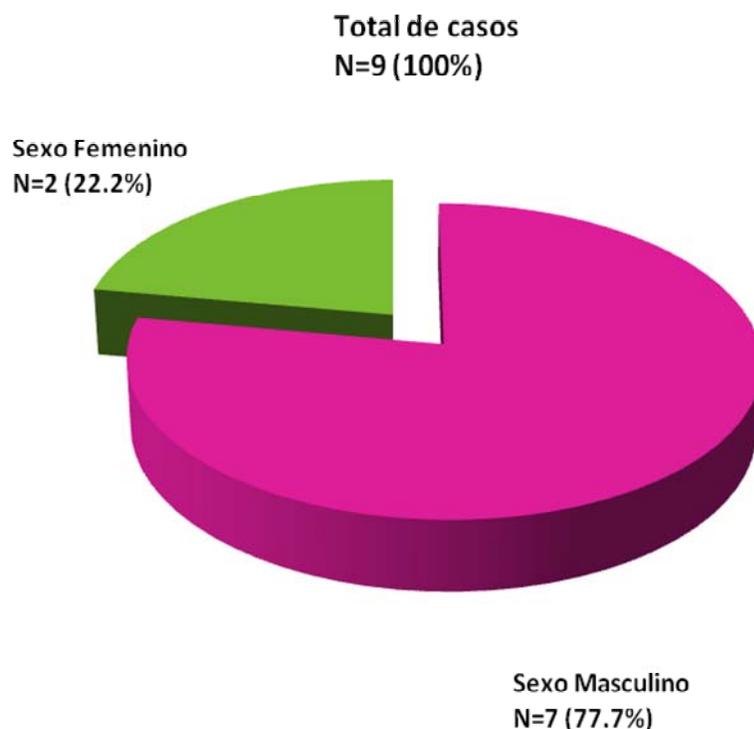
## **DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS**

### **Sexo**

De los 9 pacientes reclutados con diagnóstico histológico de enfermedades perforantes, 7 (77.7%) fueron del sexo masculino y 2 del sexo femenino (22.2%) (Gráfica 2).

## Gráfica 2: Distribución por Sexo

*Dermatitis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

:

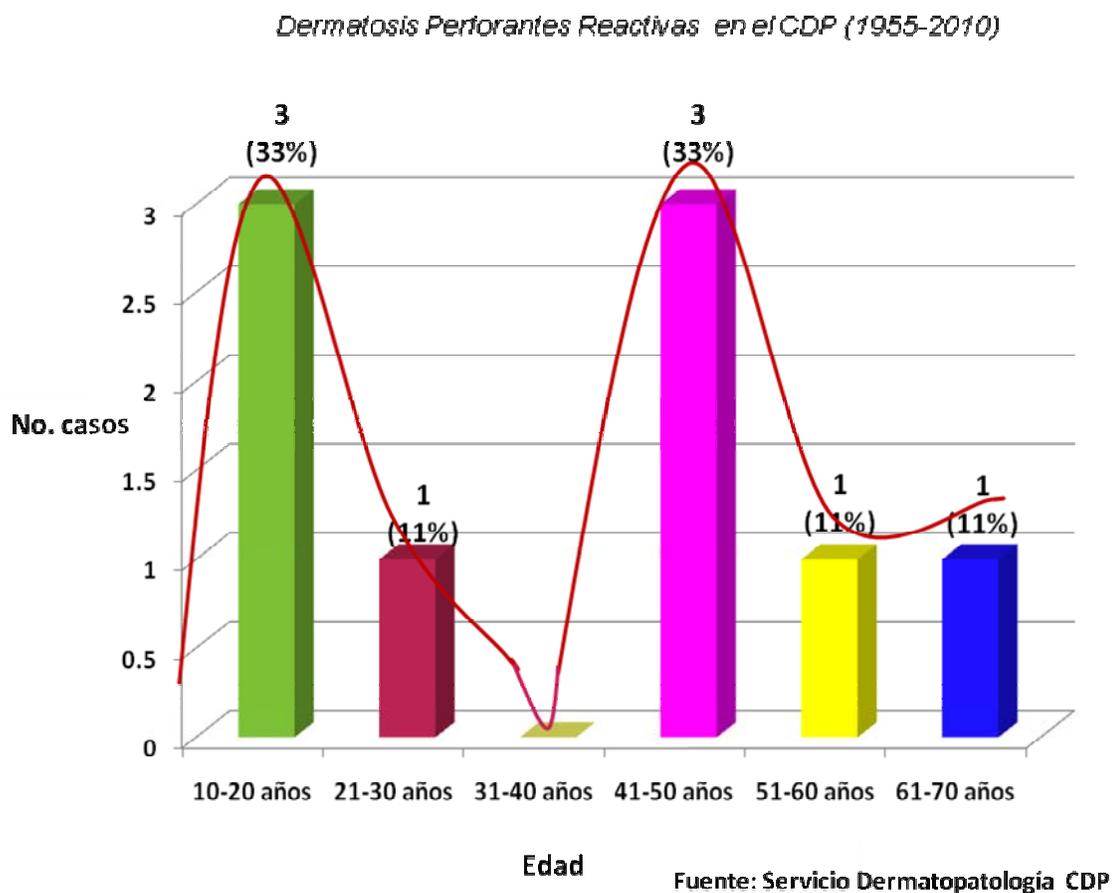
### **Edad**

La edad de presentación de las dermatosis perforantes correspondió a la reportada en la literatura, pues se obtuvieron 2 picos de edad, el primero entre los 10 y 30 años con 4 (44.4%) casos y el segundo comprendido entre los 41 y 70 años con 5 (55.5%) casos (**tabla 4, gráfica 3**).

**Tabla 4: Edad de presentación**

Edad	No. Casos (n=9)
10-20 años	3 (33.3%)
21-30 años	1 (11.1%)
31-40 años	0
41-50 años	3 (33.3%)
51-60 años	1 (11.1%)
61-70 años	1 (11.1%)

**Grafica 3: Casos por Grupo de Edad**

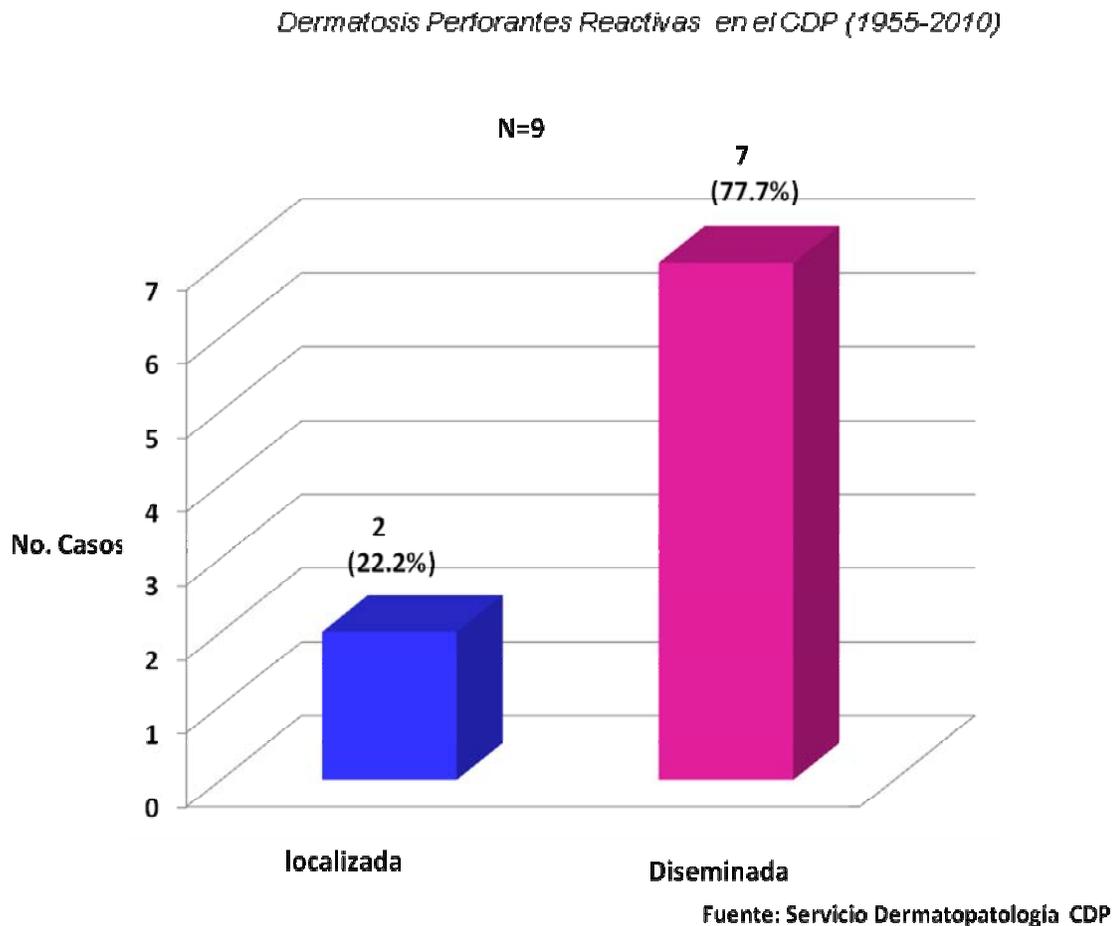


## **CARACTERISTICAS CLINICAS**

### **Topografía**

Con respecto a la topografía 7 pacientes presentaron lesiones diseminada a extremidades superiores inferiores y tronco y en 2 pacientes las dermatosis fue localizada. Por lo que los datos coinciden con lo reportado en la bibliografía. (gráfica 4)

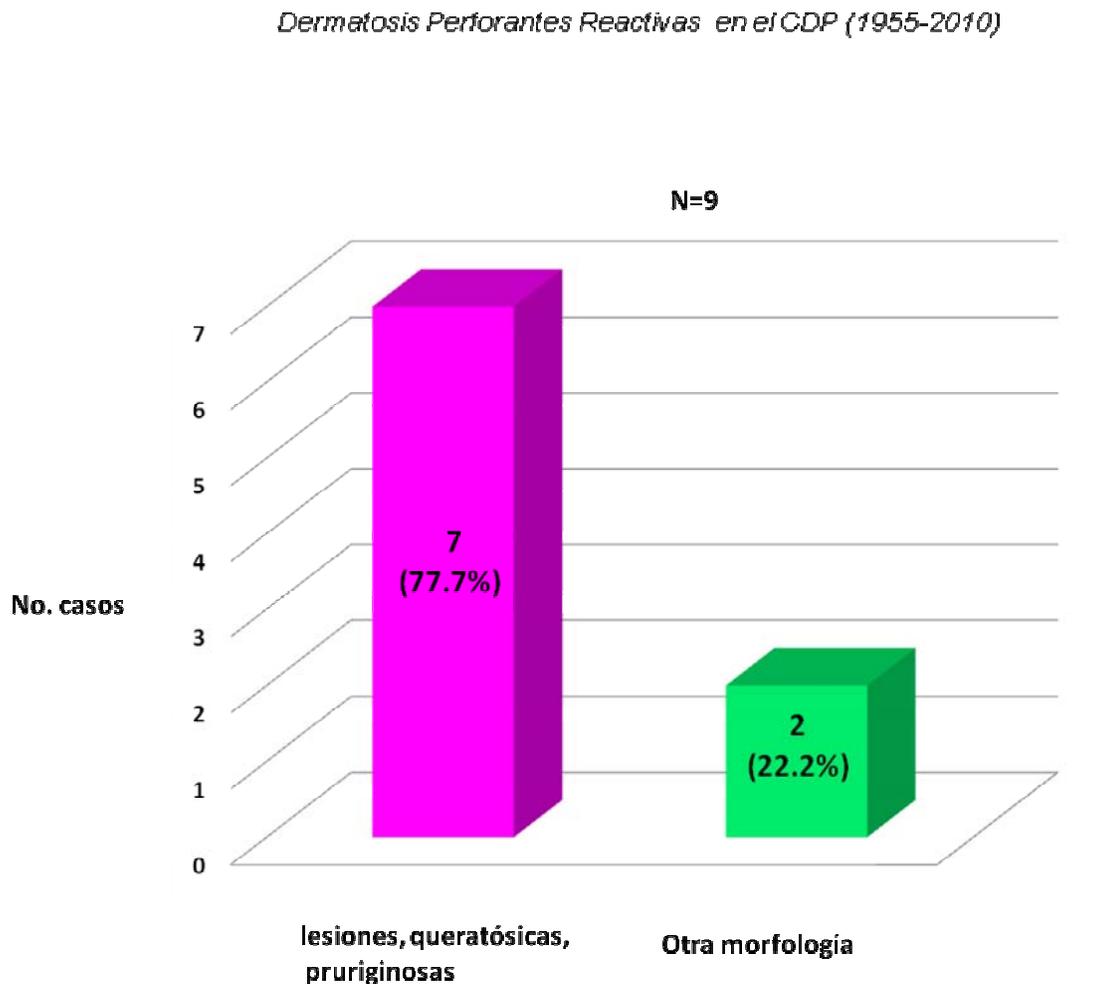
**Gráfica 4: Topografía de la Dermatitis**



### **Morfología**

La morfología fue similar en 7 casos, pues se describieron como lesiones de aspecto papular o nodular, eritematosas o color marrón con centro queratósico y presencia de escama fina en la superficie, en un caso que se describió como una dermatosis localizada se presentó como una lesión de aspecto verrugoso y el segundo caso localizado se presentó como lesiones eritematoescamosas. **(Gráfica 5)**

**Gráfica 5: Morfología de las Lesiones**



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

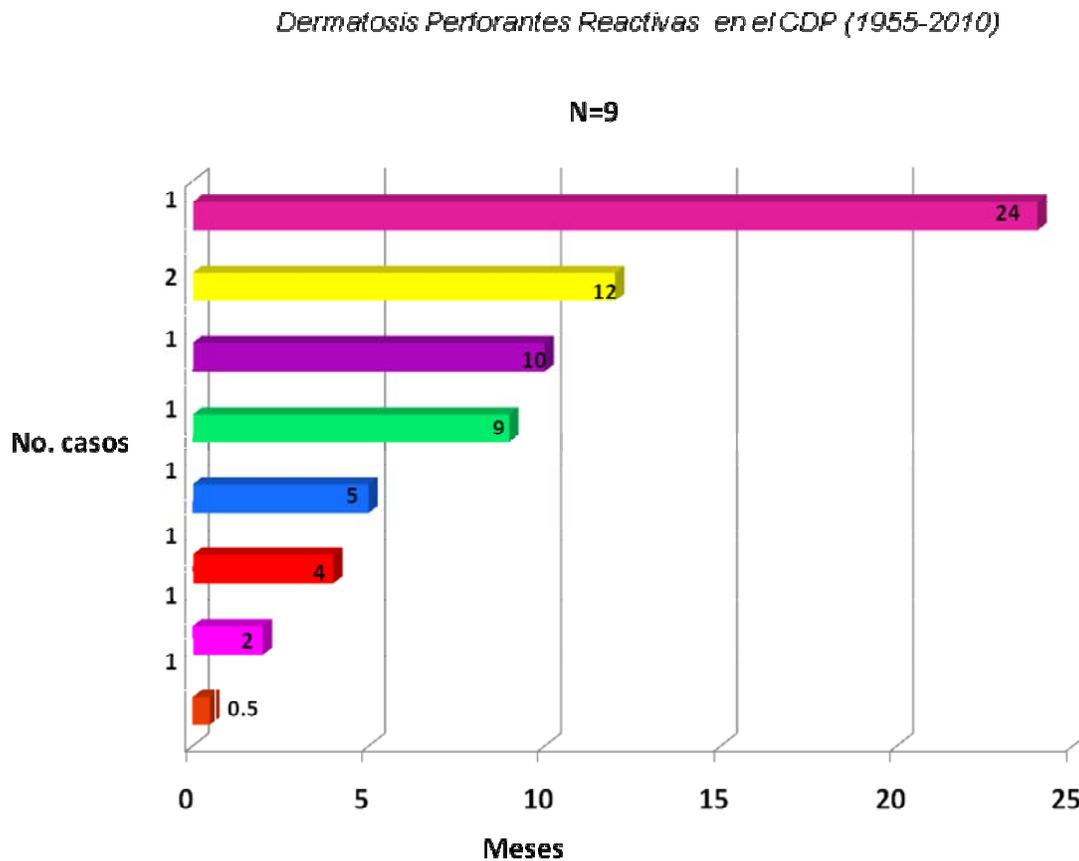
**Tiempo de evolución**

Con respecto al tiempo de evolución se obtuvo una media de 7.3 meses con un rango de 0.5-24 meses (**Tabla 5, gráfica 6**)

**Tabla 5: Evolución en meses y número de casos**

<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	<b>Casos (n=9)</b>
0.5	1 (11.1%)
2	1 (11.1%)
4	1 (11.1%)
5	1 (11.1%)
9	1 (11.1%)
10	1 (11.1%)
12	2 (22.2%)
24	1 (11.1%)

Gráfica 6: Tiempo de evolución de las Lesiones (meses)



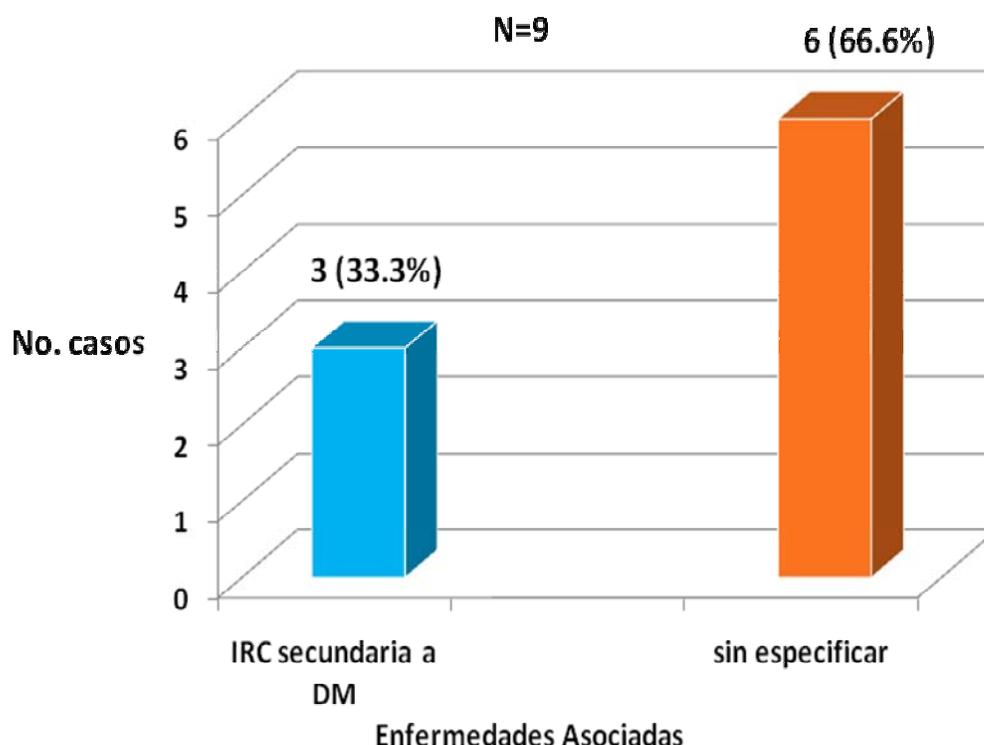
Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

### Asociaciones

En 3 pacientes se encontró registro en el expediente de asociación a otra enfermedad, y en los 3 casos fue a Diabetes Mellitus II descontrolada e insuficiencia renal crónica secundaria. (gráfica 7)

### Gráfica 7: Enfermedades Asociadas

*Dermatosis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

#### **Datos histológicos**

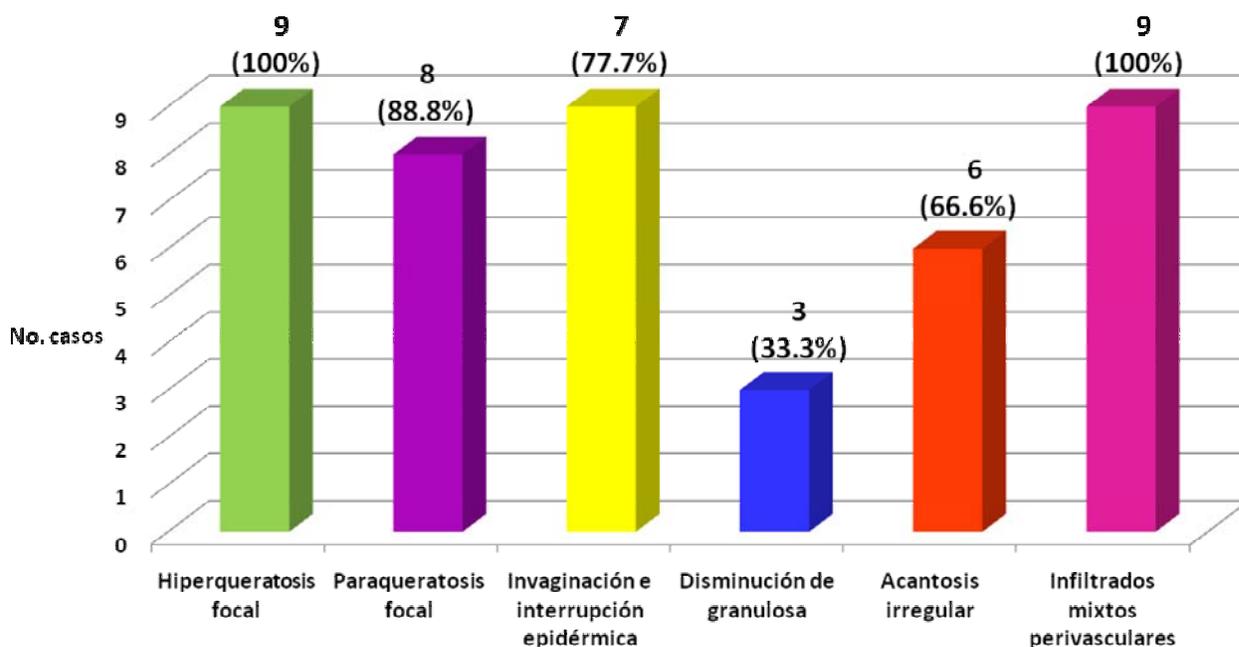
En la revisión de las descripciones histológicas y de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina los hallazgos encontrados fueron: hiperqueratosis focal que corresponde a la presencia del tapón queratósico descrito; paraqueratosis focal; invaginación e interrupción o disolución epidérmica que representa el hallazgo más característico pues traduce la evidencia de la eliminación transepidérmica y que en un solo caso estuvo presente a nivel de folículo piloso lo que confirmó el caso de foliculitis perforante; disminución de la granulosa en los casos que se confirmaron como enfermedad de Kyrle, acantosis irregular que circunscribe a la zona de eliminación. En dermis superficial y hasta la media se observó un infiltrado de leve a moderado predominantemente perivascular mixto. (tabla 6, gráfica 8)

**Tabla 6: Hallazgos histológicos**

HALLAZGO	NO. CASOS (n=9)
Hiperqueratosis focal (tapón queratósico)	9 (100%)
Paraqueratosis focal	8 (88.8%)
Invaginación e interrupción epidérmica	9 (100%)
Disminución de granulosa	3 (33.3%)
Acantosis irregular	6 (66.6%)
Infiltrados mixtos perivasculares	9 (100%)

**Gráfica 8: Hallazgos histológicos**

*Dermatitis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



### **Tinciones especiales**

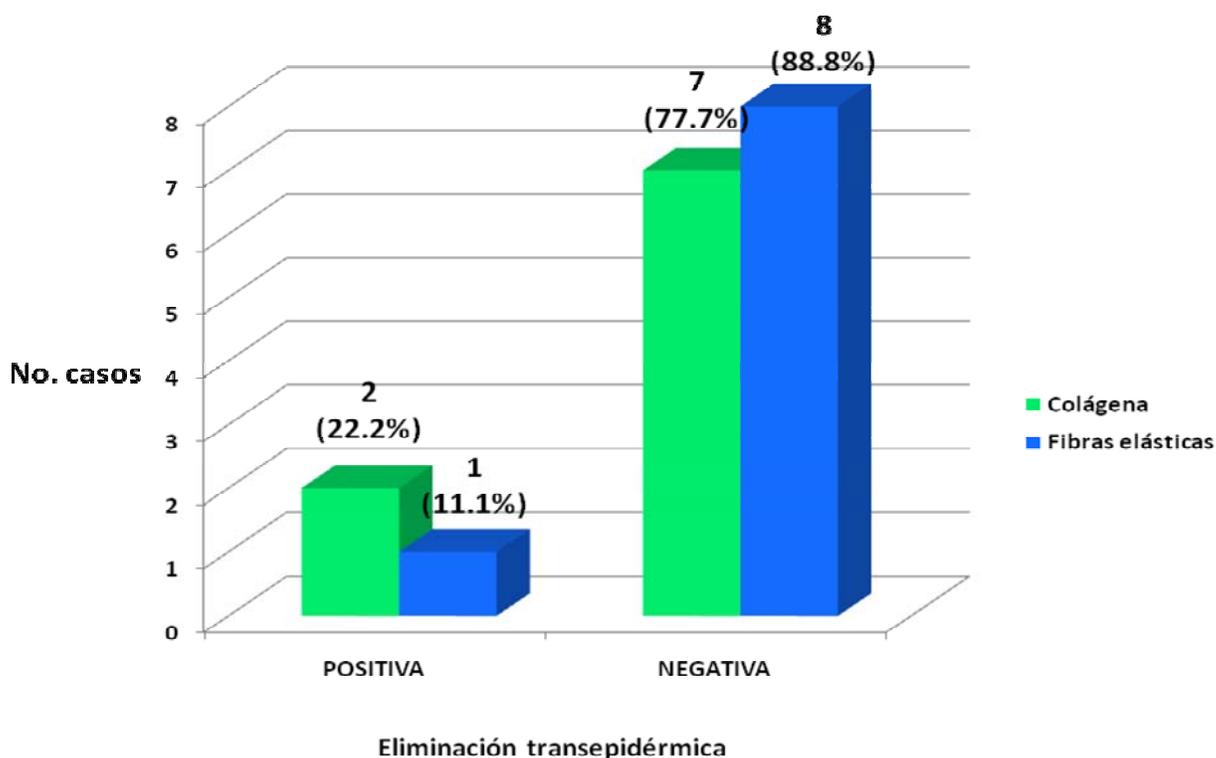
De las tinciones realizadas a las biopsias para valorar eliminación transepidermica de fibras de colágena (tricromico de Masson o Gallego) fueron positivas 2 (22.2%) biopsias, mientras que las tinciones para fibras elásticas (Verhoeff Van Gieson o Reyes Mota) fueron positivas para eliminación transepidermica en 1 (11.1%) biopsia. Las 7 (77.7%) laminillas restantes fueron negativas para ambas tinciones. (Tabla 7, gráfica 9)

**Tabla 7: Tinciones especiales y porcentaje de positividad**

TINCIÓN	POSITIVA	NEGATIVA
Tricromico de Masson o Gallego	2 (22.2%)	7 (77.7%)
Verhoeff Van Gieson	1 (11.1%)	8 (88.8%)

**Gráfica 9: Tinciones especiales**

*Dermatosis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



### **Diagnóstico histológico**

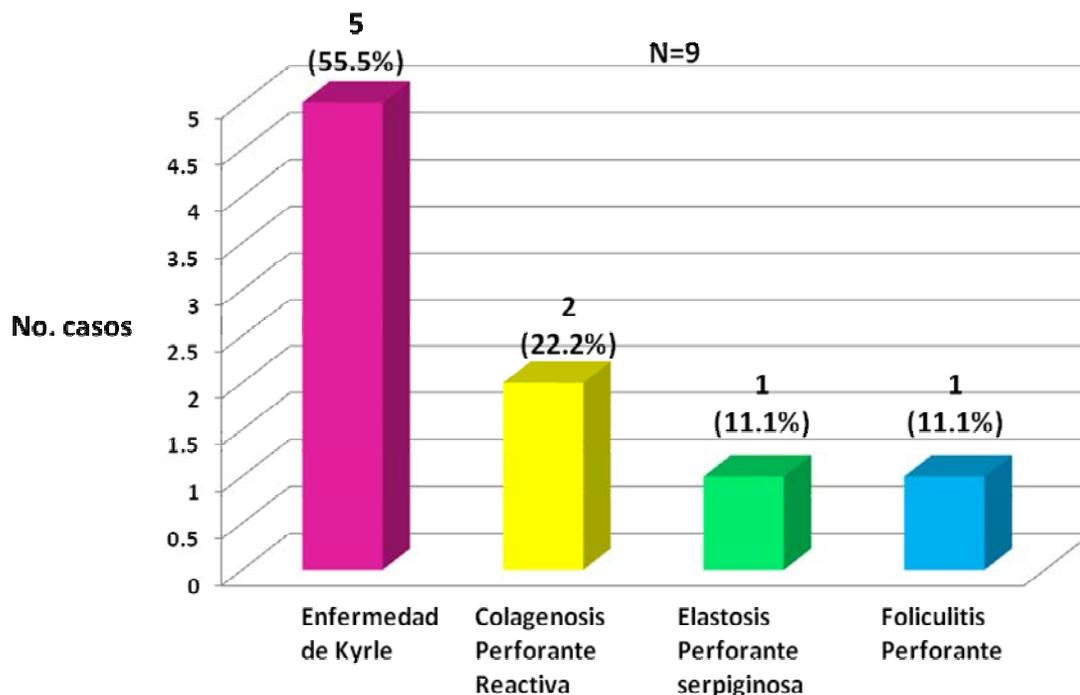
Realizando la evaluación de los hallazgos encontrados con tinción de rutina y con tinciones especiales, por histología las dermatosis perforantes encontradas se pueden clasificar en orden de frecuencia de la siguiente manera: 5 casos como enfermedad de Kyrle, 2 casos de colagenosis perforante reactiva, 1 caso de elastosis perforante serpiginosa y 1 caso de foliculitis perforante. **(tabla 8 y gráfica 10)**

**Tabla 8: Diagnóstico Histológico**

<b>DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO</b>	<b>NO. CASOS (N=9)</b>
Enfermedad de Kyrle	5 (55.5%)
Colagenosis Perforante Reactiva	2 (22.2%)
Foliculitis perforante	1 (11.1%)
Elastosis perforante serpiginosa	1 (11.1%)

**Gráfica 10: diagnóstico histológico**

*Dermatosis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

### **Diagnóstico de Envío**

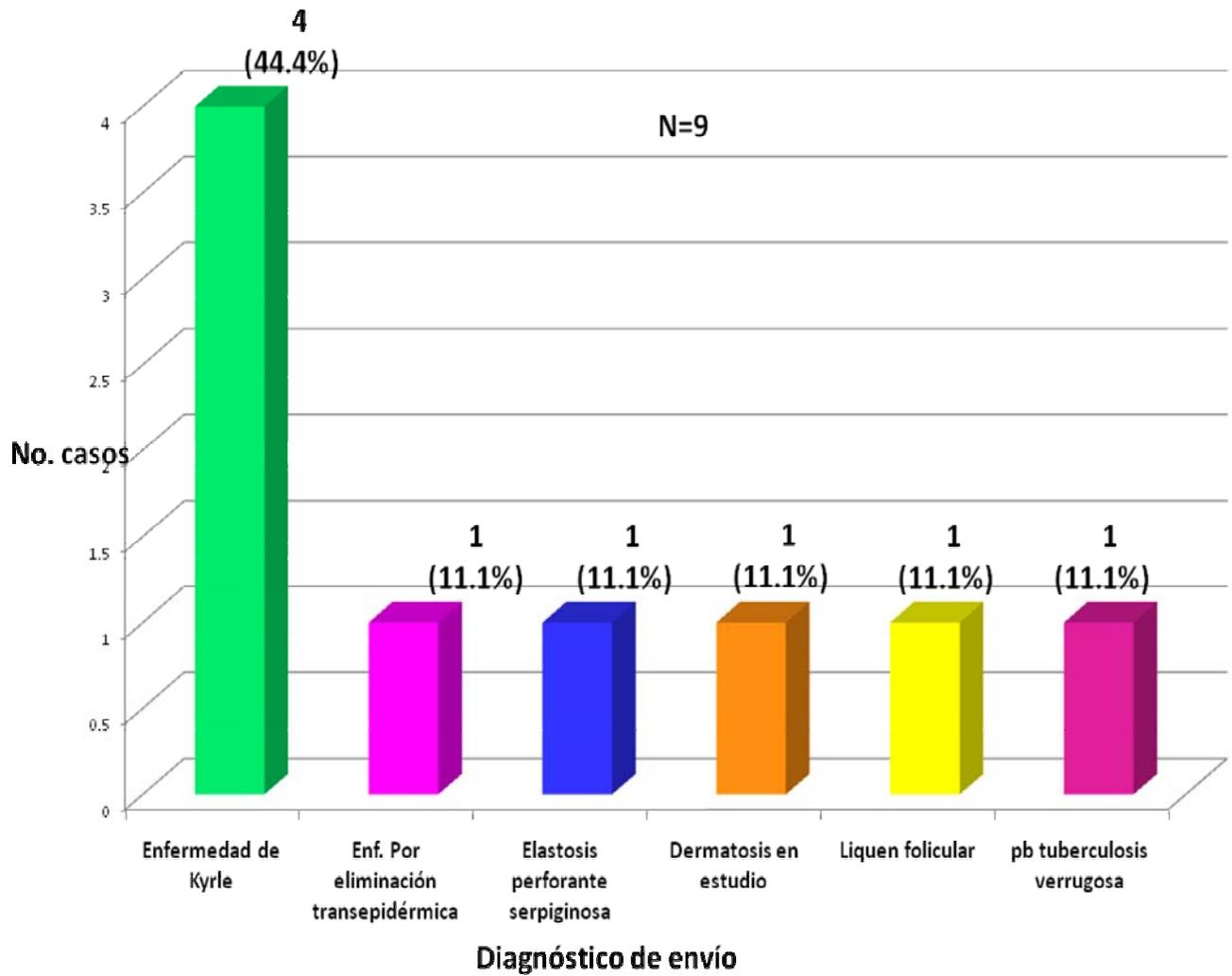
De los 9 casos reportados histológicamente como enfermedades perforantes, 4 fueron enviados con diagnóstico clínico de enfermedad de Kyrle, 1 como elastosis perforante serpiginosa y otro como probable enfermedad por eliminación transepidérmica. En los otros 3 casos se consideraron otros diagnósticos como liquen folicular, dermatosis en estudio y probable tuberculosis verrugosa (en uno de los casos localizados). (**tabla 9, grafica 11**) Con los datos previos obtuvimos una correlación clínico patológica del 66% (**gráfica 12**)

**Tabla 9: Diagnóstico de envío de las biopsias diagnosticadas por histología como enfermedades perforantes**

<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>NO. CASOS (N=9)</b>
Enfermedad de Kyrle	4 (44.4%)
Enf. Por eliminación transepidérmica	1 (11.1%)
Elastosis perforante serpiginosa	1 (11.1%)
Dermatosis en estudio	1 (11.1%)
Liquen folicular	1 (11.1%)
Probable tuberculosis verrugosa	1 (11.1%)

### Gráfica 11: Diagnóstico de envío

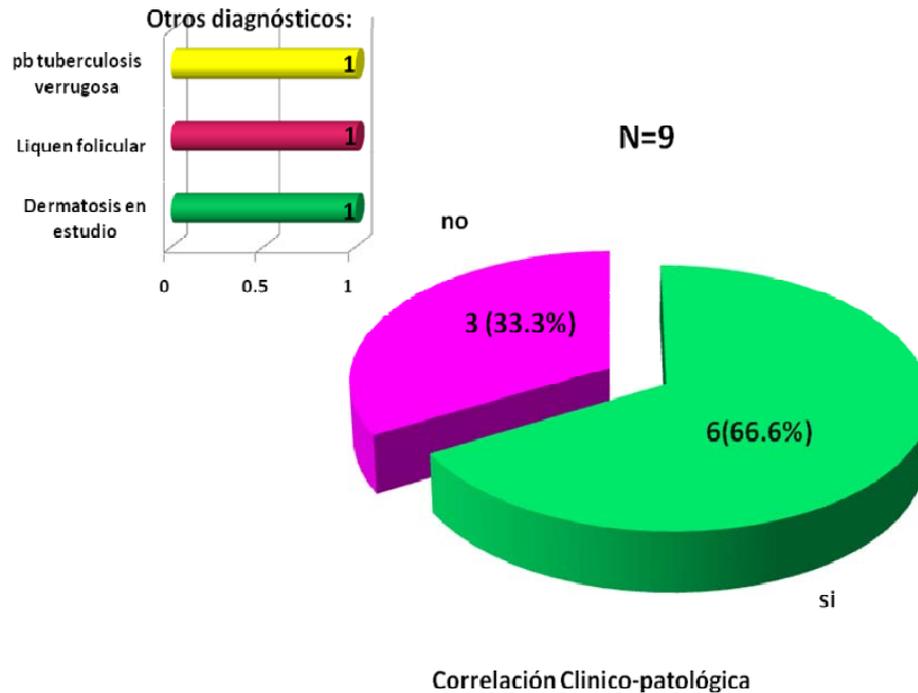
*Dermatitis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

### Gráfica 12: Correlación clínico-patológica (66%)

*Dermatosis Perforantes Reactivas en el CDP (1955-2010)*



Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

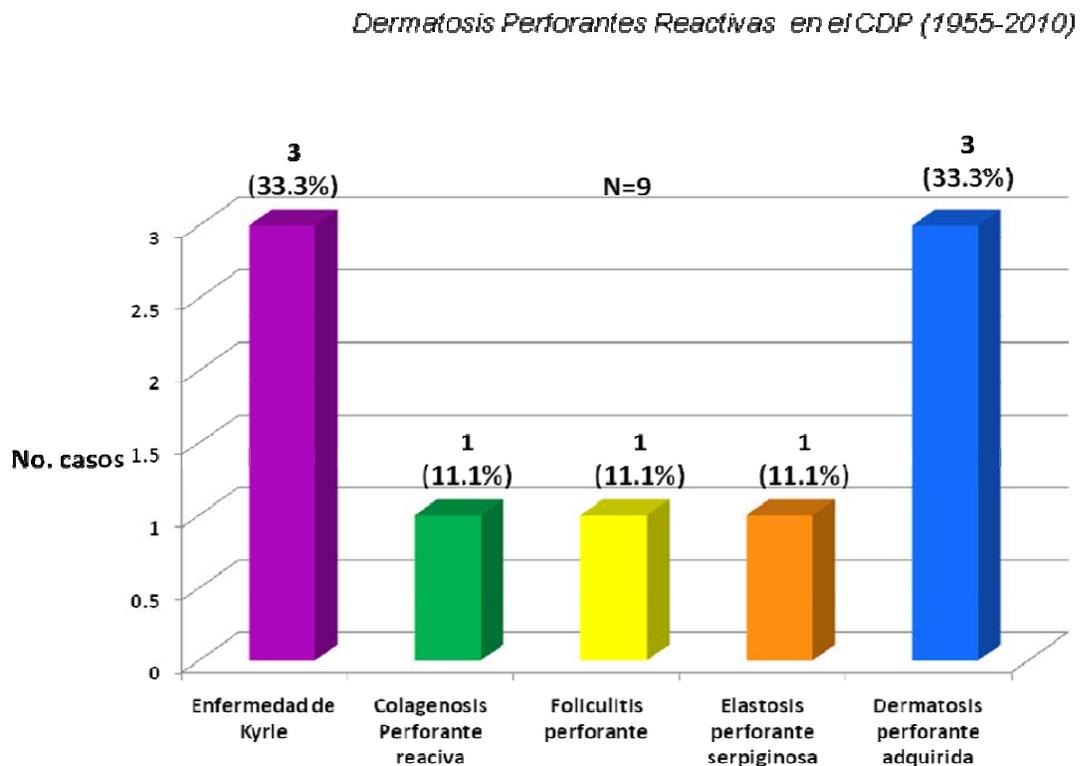
#### **Diagnóstico definitivo**

Con los resultado previos y realizando una correlación clínico-patológica, recordando que 3 de los pacientes presentaba el antecedente de falla renal secundaria a Diabetes Mellitus y que recientemente se reconoce un quinto tipo de enfermedad perforante llamada “enfermedad perforante adquirida” que por histología puede simular cualquiera de las 4 enfermedades inicialmente descritas y que las características clínicas de presentarse en adultos con insuficiencia renal crónica hacen que se cataloguen en este rubro a los pacientes, podemos decir que los diagnósticos definitivos quedan como se muestra en la **tabla 10. (gráfica 13)**

**Tabla 10: Diagnóstico definitivo por correlación clínico-patológica**

<b>DIAGNÓSTICO FINAL</b>	<b>NO. CASOS (N=9)</b>
Enfermedad de Kyrle	3 (33.3%)
Colagenosis Perforante reactiva	1 (11.1%)
Foliculitis perforante	1 (11.1%)
Elastosis perforante serpiginosa	1 (11.1%)
Dermatitis perforante adquirida	3 (33.3%)

**Gráfica 13: Diagnóstico definitivo**



**Diagnóstico Definitivo**

Fuente: Servicio Dermatopatología CDP

## **DISCUSIÓN Y COMENTARIOS**

Del total de biopsias (74,454) realizadas en 55 años (1955-2010) en el Servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” obtuvimos 9 casos correspondientes a enfermedades perforantes reactivas, que representa 1 caso por cada 10 000 biopsias, lo que nos señala una baja frecuencia de estas entidades en nuestro Centro, lo cual se justifica por el hecho de que es una Institución donde únicamente se atiende consulta externa de Dermatología y si recordamos que en algunas series de casos se ha publicado que hasta en un 90% de estos pacientes presentan asociación con enfermedades sistémicas como: Diabetes mellitus e insuficiencia renal, resulta lógico el hecho de que sean pocos los casos que en estas condiciones acuden a nuestro Centro. Esto también explica que en nuestros casos la asociación con Diabetes mellitus y nefropatía fue baja a diferencia de lo publicado en la literatura. Por otro lado, es importante destacar que los resultados obtenidos son de acuerdo a la escasa información clínica proporcionada en algunos casos.

Con respecto al análisis de los datos epidemiológicos de nuestro estudio encontramos similitud con lo descrito en la literatura.

Desde el punto de vista clínico solo llama la atención que en un paciente la morfología correspondió a una lesión verrugosa y en otro a una placa eritematoescamosa, datos que no han sido descritos por otros autores.

Se dice que estas enfermedades son de larga evolución, sin embargo en nuestros pacientes no fue mayor a 2 años.

El mayor porcentaje de casos se diagnosticaron en las últimas décadas, lo que nos hace pensar que se debe como en muchas otras entidades al mayor conocimiento de las mismas tanto clínica como histológicamente.

Con respecto a la clasificación actual en 5 grupos que incluye: la Enfermedad de Kyrle, Elastosis perforante serpiginosa, Colagenosis perforante reactiva, Folliculitis perforante y Dermatitis perforante adquirida; consideramos que son adecuados los 3 primeros grupos ya que el tipo de material eliminado es lo que da el nombre específico a cada entidad como en el caso de la Elastosis perforante serpiginosa

donde se eliminan fibras elásticas, la Colagenosis perforante reactiva que es positiva para eliminación de fibras de colágena y la Enfermedad de Kyrle en la que se elimina material queratósico negativo para tinciones especiales de fibras elásticas y colágena. Mientras que en la foliculitis perforante para realizar el diagnóstico se toman en cuenta la presencia de interrupción de la pared de folículos y tinciones para fibras elásticas y colágena negativas, hallazgos que pueden observarse incluso en la enfermedad de Kyrle. Del mismo modo para el diagnóstico de Dermatitis perforante adquirida se consideran el inicio en edad adulta y la asociación a Diabetes Mellitus y nefropatía, sin embargo todas las dermatosis perforantes reactivas se pueden presentar en este grupo etario y con estas asociaciones.

Por todo lo anterior pensamos que lo más adecuado es que los casos de dermatosis perforantes reactivas se clasifiquen de acuerdo al tipo de material eliminado.

En nuestro estudio la correlación clínico-patológica fue del 66%, lo que nos indica que sí se piensa en estas dermatosis perforantes reactivas.

## **CONCLUSIONES**

- Las dermatosis perforantes reactivas son entidades poco frecuentes en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” (1 caso por cada 10 000 biopsias)
- Para tener un diagnóstico correcto es necesario demostrar la eliminación transepidérmica de fibras elásticas, de colágena o material queratósico utilizando las tinciones especiales correspondientes y además realizar una adecuada correlación clínico-patológica.
- Se confirma que se tiene conocimiento de estas enfermedades sobre todo en las últimas décadas, ya que obtuvimos una correlación clínico-patológica del 66%.
- Es importante recordar la asociación de las dermatosis perforantes reactivas con enfermedades sistémicas, por lo que se debe estudiar de manera integral a estos pacientes.

## **ICONOGRAFÍA**

### **ENFERMEDAD DE KYRLE**



**a) Cortesía: Dra Gisela Navarrete Franco**



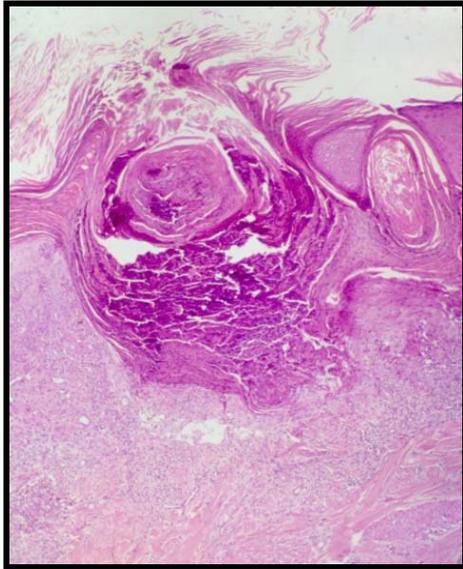
**b) Cortesía: Dr Miguel A. Domínguez**



**c) Cortesía: Dr. Miguel A. Cardona**

**Fig 1. Enfermedad de Kyrle. Clínica: a)** Lesiones características de aspecto “papular” y “nodular” **b)** superficie queratósica. **c)** presencia de fenómeno de Köebner.

**ENFERMEDAD DE KYRLE. IMAGEN HISTOLÓGICA**



a) Se observa una depresión e interrupción epidérmica con eliminación de abundante material queratósico. (H&E10x)



b) Tinción para fibras elásticas negativa (H&E40x)

**Cortesía: Dra Gisela Navarrete Franco**

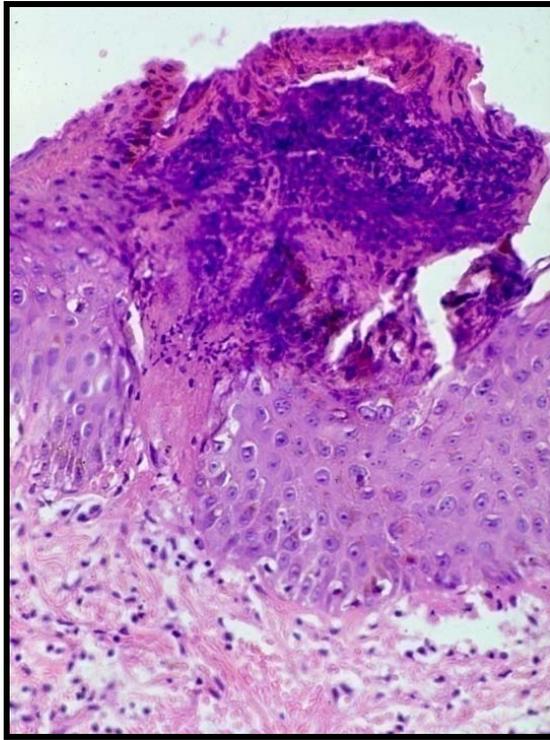
### **ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA**



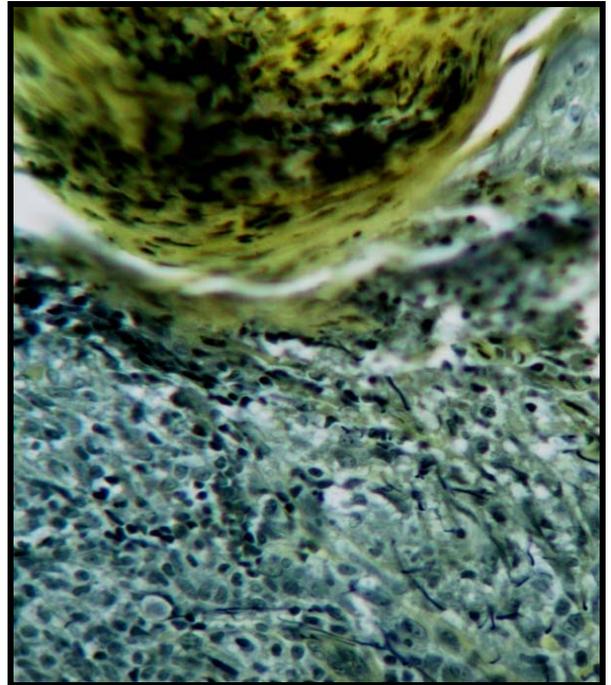
**Fig 3. Dermatitis perforante serpiginosa.**  
**Clinica:** eritema y escama fina que confluyen en una placa mal circunscrita y presencia de manchas residuales hiperpigmentadas de forma figurada.

**Foto cortesía: Dra Gisela Navarrete Franco**

**ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA. IMAGEN HISTOLÓGICA**



**a)** Presencia de importante hiperqueratosis paraqueratósica. Disolución epidérmica que forma un trayecto en el que se observa eliminación de material eosinófilo. **(H&E10x)**



**b)** evidencia de eliminación transepidérmicas de fibras elásticas **(H&E40x)**

**Cortesía: Dra Gisela Navarrete Franco**

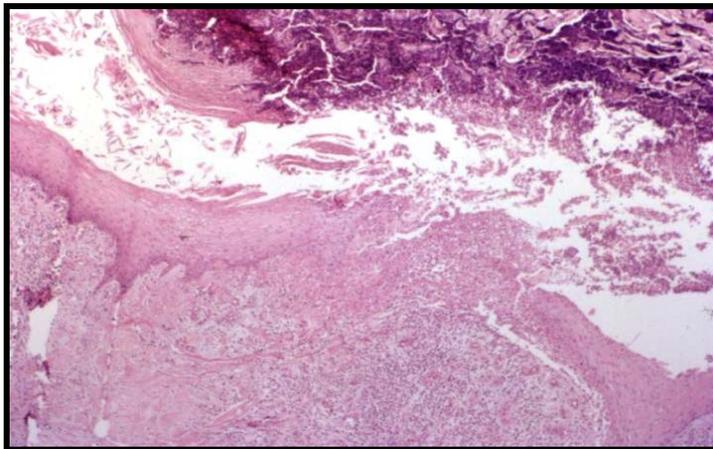
## **COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA**



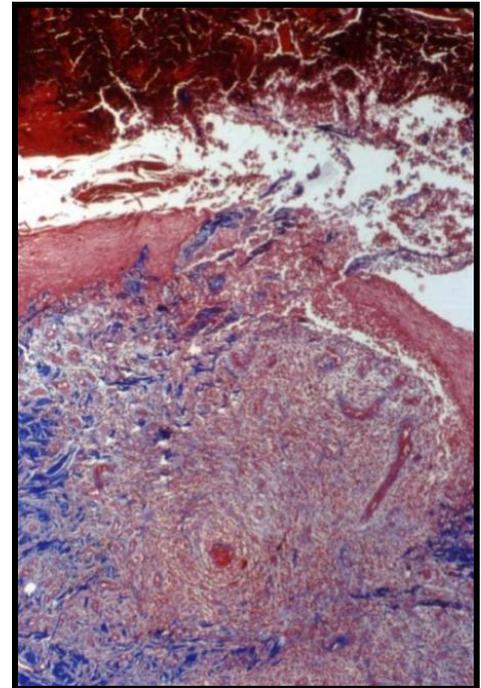
**Fig 5: Colagenosis Perforante Reactiva. Clínica:** Lesiones aspecto “nodular” violáceas que forman una placa.

**Cortesía: Dr. Fermin Jurado Santa Cruz**

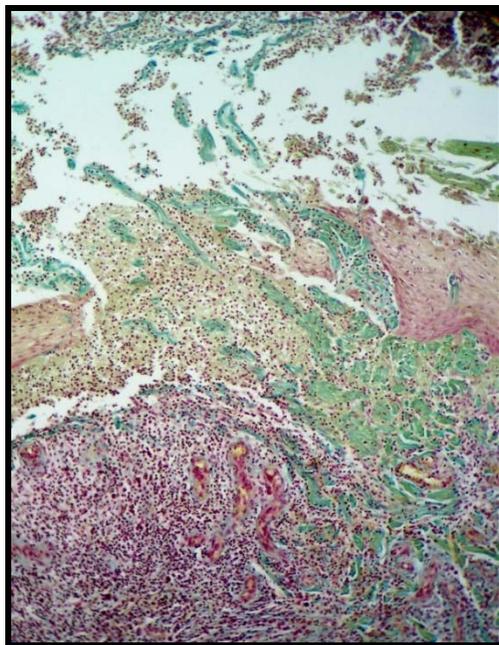
**ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA. IMAGEN HISTOLÓGICA**



a)



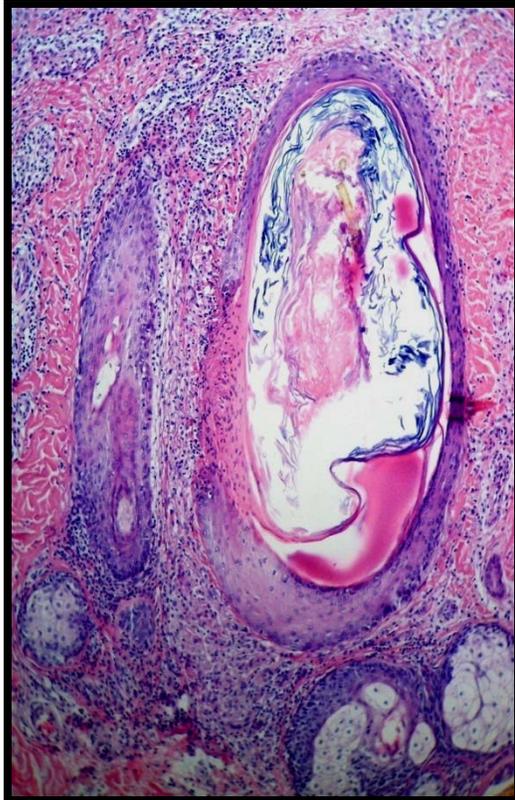
b)



c)

**Fig 6: a)** Se muestra un tapón de queratina e interrupción de la epidermis con presencia de eliminación de material eosinófilo **b)** Evidencia de eliminación transepidérmica de fibras de colágeno con tinción de Tricromico de Masson. **c)** tinción para fibras elásticas negativa  
**(H&E 10x) Foto cortesía: Dra Gisela Navarrete Franco/Dr. Fermin Jurado Santa Cruz**

**FOLICULITIS PERFORANTE REACTIVA**



**Fig 7: Folliculitis Perforante Reactiva. Imagen histológica: a)** Se muestra un folículo piloso con interrupción de la continuidad de su pared, rodeado de un infiltrado inflamatorio. **(H&E 10x)**  
**Foto cortesía: Dra Gisela Navarrete**

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1) Santamaría V; Cervantes A, Barrios E; Dematosis con eliminación transepidérmica clásicas. Artículo de revisión; Rev Cent Dermatol Pascua 2002; 11 (1): 40-48
- 2) Fujimoto N, Akagi A, Tajima S. Expression of the 67-kDa elastin receptor in perforating skin disorders, British Journal of Dermatology 2002; 146: 74-79
- 3) Bilezikçi B , Demirhan B, Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure: a possible pathogenetic role for fibronectin, JEADV, 2003; 17:, 227–249
- 4) Patterson J. Progress in the Perforating Dermatoses, Arch Dermatol 1989; 125: 1121-1123
- 5) Bayoumi A, Gaskell S, Marks R., Development of a model for transepidermal elimination. Br Journal Dermatol 1978; 99: 611
- 6) Cohen R, Aurebach R; Acquired reactive perforating collagenosis; J. Am Acad Dermatol 1989; 2(1): 287-9
- 7) Patterson J, Richmond V, The perforating disorders; J Am Acad Dermatol 1984; 10: 561-581
- 8) Serradilla M. Lesiones papulosas queratósicas en paciente diabética con insuficiencia renal crónica, Rev Clin Esp 2002;202(10):567-8
- 9) Miller M, Naik N, Nousari C, Degenerative Diseases and Perforating Disorders, En: Elder D, Lever's Histopathology of the Skin; Philadelphia USA; Lippincot Williams & Wilkis ed. 10 2009: 380-97
- 10) Blaustein A, Lozano G, Dermatosis con eliminación transepidérmica; Piel 1998; 13: 83-92
- 11) Lee YS, Vijayasingam S, Tan Y, Acquired perforating dermatosis associated with recurrent hepatocellular carcinoma; Int J. Dermatol 1996, 33: 743-745
- 12) Patterson J, Brown P, Ultraestructural changes in acquired perforating dermatosis, Int J Dermatol 1992; 31 (3): 201-205
- 13) Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B, Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases , JEADV 2006, 20 , 679–

688

- 14) Sehgal V, Jain S, Thappa D; Perforating Dermatoses: A review and report of four cases; *The Journal of Dermatology*, 1993; 20: 329-340
- 15) Antunes S, Mota M, collagenosis reactiva perforante asociada a insuficiencia renal crónica e diabetes mellitus; *Med. Cut. I.L.A* 1988;16: 413-416
- 16) Robinson L, DiGiovanna J; Cutaneous manifestations of end-stage renal disease; *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:975-86
- 17) Arredondo MA, Londoño A, Restrepo R., Enfermedades con eliminación transepidérmica, *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008; 16 (3):185-195
- 18) Shivakumar V, Okade R, Familial Kyrle's disease: a case report , *Int. J. Dermatol* 2007, 46, 767 –769
- 19) Meyer H, Kyrle Disease, *Arch. Dermatol* 1962:544-545
- 20) Weedon D. Trastornos de la maduración y queratinización epidérmica En: Weedon D. *Piel patología* Madrid, España, Marban 2002 tomo I: 113-5
- 21) Mackee Ph, Granulomatous, necrobiotic and perforating dermatoses En: McKee Ph, Calonje E. *Granter S, Pathology of the Skin*, Philadelphia USA; Elsevier, Ed 3, 2005:328-337
- 22) Marurice R, Nylw G, Acquired perforating dermatosis and diabetic nephropathy – a case report and review of the literature, *Clinic Exper Dermatol* 1997; 22: 291-294.
- 23) Nair B, Sarojini P., Basheer A. Reactive perforating collagenosis, *British Journal of Dermatology* 1974; 91: 399
- 24) Igarashi A, Ishibashi Y, Otsuka F, Kyrle Disease Associated with Sarcoidosis and Renal Failure; *Int J.Dermatol* 1991; 30: 211-12
- 25) Lebwohl et al; The perforating diseases; *J.Am Acad Dermatol*; 1990; 23(2): 296-298
- 26) Rubio F, Herranz P, Robayna G, Perforating folliculitis: Report of a case in an HIV-infected man; *J. Am Acad Dermatol* 1999; 40: 300-302
- 27) Sotillo L, Yebra I, Camacho F, Folliculitis perforante; *Med Cut I.L.A* 1983; 11:107-110

- 28) Lee H, Two cases of reactive perforating collagenosis arising at the site of healed herpes zoster; *Int J Dermatol* 2001; 40: 191-192
- 29) Velázquez E, Marín E, Vidal A; Colagenosis perforante reactiva: comunicación de un caso; *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004; 13 ( 3):154-157
- 30) Mendoza MI, De Alba L, Colagenosis perforante reactiva; *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, 1992; 1(1):38-40
- 31) Rapini R, Herbert A, Drucker C, Acquired Perforating Dermatitis. Evidence for Combined Transepidermal Elimination of Both Collagen and Elastic Fibers; *Arch Dermatol* 1989; 125: 1074-1078
- 32) Briggs P, Fraga S; Reactive perforating collagenosis of diabetes mellitus; *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 521-3
- 33) Kawakami T, Saito R, Acquired reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus: eight cases meet Favre's criteria; *Br. J Dermatol* 1999, 140: 521-524
- 34) Boeck K, Mempel M; Acquired Perforating Collagenosis in a patient with carcinoma of the Prostate; *Arch Derma Venereol* 1997; 77: 486-87
- 35) Ruiz R, Sánchez M, Melguizo B., Colagenosis perforante reactiva y carcinoma de colon *Rev Clin Esp* 2002;202(5):298-302
- 36) Marrero M., Nagore E. Castejón P., Colagenosis perforante reactiva adquirida. Dos casos en pacientes diabéticas, *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:589-593
- 37) Satchell A, Crotty K, Lee S., Reactive perforating collagenosis: A condition that may be underdiagnosed, *Australasian Journal of Dermatology*, 2001 42, 284–287
- 38) Kim JH, Kang WH; Acquired Reactive Perforating Collagenosis in a Diabetic Patient with Pulmonary Aspergillosis; *cutis* 2000; 66: 425-429
- 39) Theile S, Schneider L. Reinhold K. Acquired perforating collagenosis: is it due to damage by scratching?, *Br J Dermatol*, 2001; 145, 169±192
- 40) Yanagihara M, Fujita T, Shirasaki A, The pathogenesis of the transepithelial elimination of the collagen bundles in acquired reactive perforating

- collagenosis; J Cutan Pathol 1996; 23: 398-403
- 41) Mehregan A, Schwartz O; Reactive Perforating Collagenosis; Arch Derm 1967; 96: 277-282
- 42) Bank D., Cohen Ph, Kohn S; Reactive perforating collagenosis in a setting of double disaster: Acquired immunodeficiency syndrome and the end-stage renal disease; J. Am Acad Dermatol 1989; 21: 371-4
- 43) Tay YK, Weston W, Aeling J, Reactive perforating collagenosis in Treacher Collins syndrome; J Am Acad Dermatol 1996; 35:982-3
- 44) Chae K, Park Y, Cho S, Reactive perforating collagenosis associated with periampullary carcinoma; Br J Dermatol, 1998; 139:548-550
- 45) Bong J, Fleming C., Kemmet D. Reactive perforating collagenosis associated with underlying malignancy, Br J Dermatol 2000, 142:390-391
- 46) Fretzin D, Douglas W; Light and Ultrastructural Study of Reactive Perforating Collagenosis
- 47) Beck H, Hagdrup H, Jensen N; Adult, acquired reactive perforating collagenosis. Report of a case including ultrastructural findings; J Cutan Pathol 1988; 15: 124-128
- 48) Brinkmeier T, Schaller J, Herbst R; Successful Treatment of Acquired Reactive Perforating Collagenosis with Doxycycline; Acta Der.Veneoreol 2002; 82: 393-4
- 49) Fernández F, Martín R, Muñoz D, Colagenosis Perforante Reactiva, Actas Dermosifiliogr 1999; 90: 455-459
- 50) Faver I, Daoud M, Su D, Acquired reactive perforating collagenosis, J Am Acad Dermatol 1994; 30:575-80
- 51) Chang P, Fernández V, Acquired perforating Disease associated with chronic renal failure, Int. J Dermatol 1992; 31(2): 117-118
- 52) Hitch J, Raleigh N, Elastosis Perforans Serpiginosa; Arch Dermatol 1958; 73-87
- 53) Mehregan A, Elastosis Perforans Serpiginosa; Arch Derm 1968; 97:381-391
- 54) Schmaroth J, Kellen P, Grieve T, Elastosis Perforans serpiginosa in a

- patient with Renal Disease; Arch Dermatol 1986; 122: 82-84
- 55)Ritchie E, Elastosis perforans serpiginosa; Arch Dermatol 1960; 82: 178-81
- 56)González C, Díaz R, Lesiones circinadas en el cuello; piel 1991; 6: 390-2
- 57)Rasmussen J; Disseminated Elastosis Perforans Serpiginosa inf four mongoloids, Br. J. Dermatol; 1972,86:9
- 58) Diaz F, Evole M, Chaume A, Elastosis perforante serpiginosa asociada a síndrome de Down e ictiosis ligada al sexo. Tratamiento con ácido 13-cis retinoico; Med. Cut. I.L.A. 1989; 17: 209-214
- 59)Langeveld W, E; Toonstra J; Van Vloten W; Familial Elastosis Perforans Serpiginosa; Arch Dermatol 1993; 129: 205-207
- 60)Sahn E, Maize J, Garen P., D-penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in a child with juvenile rheumatoid arthritis; J Am Acad Dermatol 1989; 20:979-88
- 61)Kirsch N, Hukill P; Elastosis Perforans Serpiginosa Induced by Penicillamine; Arch Dermatol 1977; 113:630-635
- 62)García I, Peteiro C; Pápulas queratósicas cervicales; Piel; 1996: 210-212
- 63)Lewis K, Bercovitch L, Dill S; Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes; J Am Acad Dermatol 2004;51:1-21.
- 64)Yuzuk S, Trau H, Stempler D, Reactive Perforating Collagenosis; Int J. Dermatol 1985; 24:584-586
- 65)Chang P, Fernández V, Acquired perforating disease: report of nine cases, Int J Dermatol 1993; 32;874-876
- 66)Asensio M, Martínez A, Arnaiz J, Calcifilaxis sistémica y enfermedad perforante adquirida en paciente urémico; Med Cut. I.L.A 1990; 18: 89-95
- 67)Hafttek M, Euvrard S, Kanitakis J, Acquired perforating dcrmatosis of diabetes meliitus and renal failure: Further ullrastructural clues to its pathogenesis. J Cutan Pathol 1993; 20: 350-355.
- 68)Rapini R, Hebert A, Drucker C; Acquired perforating Dermatitis, Arch Dermatol 1989; 125: 1074-1078
- 69)García I. Grasa MP, Carapeto F., Dermatitis perforante adquirida por un

- paciente diabético, *Piel*. 2008;23(7):341-3
- 70) Wong K, Fryer J, Li M, Acquired perforating dermatosis in diabetes mellitus: An unusual case; *Australasian Journal of Dermatology* 1999; 40: 108–110
- 71) Abe R, Murase S, Nomura Y, Acquired perforating dermatosis appearing as elastosis perforans serpiginosa and perforating folliculitis, *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008; 33, 651–664
- 72) Morton C, Henderson I., Jones M. Acquired perforating dermatosis in a British dialysis population. *Br J Dermatol*, 1996; 135: 671-677
- 73) Chang P; Manifestaciones cutáneas en insuficiencia renal crónica; *Dermatol Rev Mex* 1991;35(4):218-222
- 74) Gönül M, Çakmak S, Gü U, Two cases of acquired perforating dermatosis treated with doxycycline therapy Acquired perforating dermatosis (APD), *Int J Dermatol* 2006; 45: 1461–1463
- 75) Morgan m, Truitt Ch, Taira J, Fibronectin and the Extracellular matrix in the perforating disorders of the skin; *Am J Dermatopathol* 1998; 20 (2):147-154
- 76) Kawakami T, Soma Y, Immunohistochemical analysis of transforming growth factor- B3 expression in acquired reactive perforating collagenosis, *Br J Dermatol* 2001; 144:197-199
- 77) Hinrichs W, Breuckmann F, Altemeyer P, Acquired perforating dermatosis: A report on 4 cases associated with scabies infection; *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 665-667
- 78) Rajeswaran C, Transepidermal elimination in diabetes mellitus, *Practical Diabetes Int* 2003; 20(9): 324–326
- 79) Patterson J, Brown P, Ultrastructural changes in acquired perforating dermatosis; *Int J. Dermatol*; 1992; 31 (3): 201-205
- 80) Crespo A, Sanz A, Ojeda A; Dermatitis perforante adquirida, tipo colagenosis perforante reactiva; *Actas Dermo-Sif*, 1994; 85(3): 117-120
- 81) Vazquez J, Redondo P, Sola M, Colagenosis perforante reactiva; *Actas Dermo-sif* 1991; 82(10): 653-656
- 82) Sánchez L, Garrido A, Manchado P; Pápulas hiperqueratósicas en

- paciente en hemodiálisis; *Piel*. 2007;22(9):448-50
- 83) Fernández M, Aldanondo I, González C, Dermatitis perforante por gefitinib, *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(3):208-11
- 84) Mihara M. Transepithelial elimination of elastic fibres in the regenerated human epidermis. *Br J Dermatol* 1984; 110: 547-554
- 85) Nightingale K, Acquired perforating dermatosis showing the Koebner phenomenon; *Br J Dermatol*, 1997;137: 467-468
- 86) Ramirez O, Enfermedad de Kyrle; *Med. Cut. I.L.A* 1986; 14: 143-145
- 87) Cunningham S, Walsh M, Fulton R; Kyrle's disease; *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:117-23