

S. S. A.

A. M. A. L. A.

11212

8 Ley

CENTRO DERMATOLOGICO

DR. LADISLAO DE LA PASCUA

Prof. del Curso : Dr. Fernando Latapí

Directora : Dra. Obdulia Rodríguez

PRURIGO NODULAR HYDE

CORRELACION CLINICO - HISTOPATOLOGICA

DE LOS CASOS OBSERVADOS EN EL C. D. P.

DURANTE 25 AÑOS (1959 - 1984) Y

VALORACION DE 5 CASOS TRATADOS CON

TALIDOMIDA

TESIS DE POSTGRADO EN

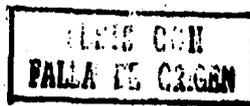
DERMATOLOGIA , LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

Dra. MARTA BEATRIZ QUESADA RAMIREZ

ASESORES : Dra. Dinora Bueno

Dr. Roberto Arenas

México, D.F.



1982 - 1984



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.

INDICE

	Pág.
I - INTRODUCCION	1
II - PRURIGO NODULAR DE HYDE :	3
1 - Historia	3
2 - Etimología	9
3 - Sinonimia	9
4 - Definición	11
5 - Etiología:	11
5.1 - Asociación con otros Padecimientos .	19
6 - Epidemiología	25
7 - Cuadro Clínico :	27
7.1 - Topografía	27
7.2 - Morfología	29
7.3 - Síntomas	32
8 - Anatomía Patológica :	37
8.1 - Microscopía electrónica	56
9 - Exámenes de Lab. y Gabinete	59
10 - Diagnóstico	61.
11 - Diagnóstico Diferencial	62
12 - Tratamiento :	68
12.1 - Convencionales	68

	Pág.
12.2 - Talidomida	74
13 - Pronóstico	81
III - OBJETIVOS	82
IV - MATERIAL Y METODOS	83
V - RESULTADOS	84
VI - PRESENTACION DE 5 CASOS TRATADOS CON TALIDOMIDA	91
VII - CONCLUSIONES Y COMENTARIOS	102
VIII - BIBLIOGRAFIA	108

INTRODUCCION

El Prúrigo nodular de Hyde, es una rara dermatosis de la que se tienen noticias desde el año de 1880, en que se realizó la primera descripción por Hardaway .

El motivo de realizar esta tesis surgió por dos motivos: el primero describir en casos mexicanos diagnosticados correctamente, las alteraciones mas frecuentes a nivel de histopatología y su correlación con los datos descritos en la literatura mundial .

El segundo punto presentar al igual que muchos otros - autores extranjeros, que la talidomida es un medicamento base, - en el tratamiento de estos pacientes. Hecho indiscutible a pesar de las dificultades para obtener el medicamento y su temido efecto teratogénico .

Esta interesante dermatosis, por sus lesiones escasas y pequeñas parecería muy sencilla. Sin embargo, el problema - empieza desde el momento que no se ha podido dilucidar aún la - causa de la enfermedad. Se han planteado múltiples teorías, e - involucrado una serie de padecimientos endógenos pero, hasta el momento todas siguen siendo una mera hipótesis .

La gran desesperación de estos pacientes causada por el intenso prurito, es bloqueado eficazmente por la talidomida. - Tratamiento desconcertante por desconocerse su manera de actuar aunque se supone lo hace a nivel central. Es por todo esto que nació la firme proposición de recopilar los datos más completos y actualizados posibles sobre este tema de Prúrigo nodular de Hyde.

PRURIGO NODULAR DE HYDE

HISTORIA :

Hardaway (1850-1923), realiza la primera descripción de esta rara enfermedad en un caso del sexo femenino en San - Luis, en los Estados Unidos de Norteamérica en el año de 1880,- reconociéndole con el nombre de " Tumores Múltiples de la piel Asociados con Prurito " ^{2, 9, 28} . El estudio histológico de es- te caso fue realizado con los avances de su tiempo por Heitzman- ⁹, sin embargo, parece que Janston en 1899, fue el primero, en hacer una descripción neurohistopatológica ^{10, 65} .

En 1893, Kaposi, le identifica con el nombre de " Acné Urticata " ⁹ .

Posteriormente Vidal, lo describe mas bien como una- forma de liquen crónico simple, y basado en el intenso prurito de estos pacientes le llama " Prúrito Ferox ", término que fue -- aceptado por Brocq en el año de 1902, expresando también, sus - relaciones con el liquen plano, y clasificándole dentro del Prúri- go de Hebra, como una variedad o modalidad de expresión de di- cha dermatosis ² .

Besnier basado en la morfología de las lesiones le conoce con el nombre de " Prúrigo de Grandes Pápulas " ² . Por esa misma época, diferentes autores proponen diversos nombres, unos como una variante de otras dermatosis, otros confundiéndolo con diversas entidades y otros tratando de proporcionarle un nombre propio adecuado ² .

Así tenemos a Laitier quien le llama Liquen Obtuso -- Crónico o Diseminado . Kreibich, le conoce con el nombre de -- " Urticaria perstans papulosa " .

Unna, propone el nombre de " Eczema callosum verrucosum " . Arhens, le da el término de " Callosum verrucosum nodulare " , que más tarde es cambiado por Fabry proponiendo entonces el de " Neurodermatitis Nodulosa " ² .

Morrant Baker, le llama " Urticaria perstans verrucosa " . Hubner, le identifica como " Tuberosa cutis pruriginosa " ² .

Schamberg y Hirschler en el año de 1906, describieron dos casos de aspecto similar pero, en pacientes de raza negra ⁹ , y le llaman " Tumores Múltiples en la Piel de los Negros Asociados a Prurito " ² .

White en 1907 le llamó " Liquen Obtuso Córneo : un raro tipo de liquenificación " ² .

Nevins Hyde (1840-1910), siendo Profesor de Dermatología del " Rusch Medical College " , en 1908 describe un caso en Chicago. Y propone en su Tratado de Dermatología el nombre de PRURIGO NODULARIS, al que Danier agrega el apellido-Hyde, mas que todo para evitar equivocaciones como las que habían existido hasta ese momento ^{2, 9} .

Pautrier para 1908 lo describe como una forma anormal de la liquenificación circunscrita nodular, basado en sus estudios de anatomía patológica ² . Esto fue adoptado por Brocq-y Picú en Alemania ² .

En este momento se desecha el término Urticaria, por no tener nada que ver con ésta ² .

Jackson en 1909 le da el nombre de " Múltiples Tumores Asociados a Prurito " ² .

Zeisler, describió dos casos más en 1912, llamándole por el mismo nombre de Morrant Baker ² . Isaac, lo describe con el nombre de " Liquen ruber verrucoso " . A diferencia

de Kreibich y Morrant Baker, Baun la denomina " Urticaria -- perstants ". Huet menciona que han sido muchas las dermatosis que se han confundido con el Prúrigo nodular verdadero, y como ejemplo menciona al Liquen obtuso córneo con una evolución e histopatología diferente. Este autor propone a que todos acepten el término en forma definitiva de " Prúrigo nodular de Hyde " ² .

En vista del gran desacuerdo existente para su clasificación y etiología, Jhonston y Rasch la incluyen en el gran grupo de los Prúrigos, por su clínica e histopatología ² . Herxheimer, basado en sus estudios la considera como Neurodermatitis ² . - Brill la llegó a considerar como una forma papulosa especial de -- muy diversas dermatosis, como por ejemplo : del liquen plano, -- de la neurodermatitis, de la sífilis y otras. Pick la considera como una verdadera " Neurodermatitis Atópica " pero, en forma de Prúrigo ² . Este autor es apoyado en 1951 por Shaffer y -- Beurman, pero la consideran una variante ² , y que no es mas -- que una forma exagerada y focal del liquen simple crónico ¹⁰ .

Hyman y Erger en 1951, vuelven a mencionar según -- ellos las variantes de la neurodermatitis incluyendo entidades como : el Prúrigo gravis (Prúrigo de Hebra), Prúrigo ferox, Prú

rigo mitis ² . Sutton, en base a lo ya dicho por los autores anteriores, supone que en uno de sus pacientes presentó el Prúrigo nodular de Hyde, debido a la concurrencia de Dermatitis atópica y del liquen simple crónico ² .

Pillsbury la considera y estudia como una forma de liquen simple crónico ² . Otros autores la mencionan como liquen simple crónico con dos formas de manifestación morfológica : una la común, en forma de placa y la segunda en forma de nódulos, — que equivale a Prúrigo nodular ⁶⁷ .

Por lo tanto continúa la confusión de términos, sobre todo en aquellos que no aceptaban la terminología propuesta con su nombre actual, y la siguen considerando como de tipo mórbido o una variedad del liquen plano ² . Dupont, como Pautrier debido a sus cambios histológicos le llama " Liquenificación Circunscrita nodular crónica " ¹⁶ .

Gay Prieto y colaboradores debido a la presencia de — los mastocitos a nivel histológico, creen se pueda tratar de una verdadera " Mastocitosis " ² . Gay Prieto, también le llamó igual que Brocq, Pautrier y Dupont ²² . Ciertos autores lo mencionan como forma atípica del liquen plano ²² .

Para 1982 Cañizares, la continúa mencionando como —
una variante pruriginosa y crónica del líquen simple crónico y que
morfológicamente semeja a las lesiones del líquen plano hipertró-
fico ⁷ .

ETIMOLOGIA :

Del latín : Prurire : sentir, dar comezón ⁹ .

SINONIMIA :

- Variedad Prúrigo ferox del Líquen Simple Crónico (Vidal) .
- Modalidad clínica del Prúrigo de Hebra (Brocq) .
- Prúrigo de grandes pápulas (Besnier) .
- Líquen obtuso córneo o diseminado (Lallier - Brocq) .
- Urticaria perstants (Baun) .
- Urticaria perstants papulosa (Kreibich) .
- Urticaria perstants verrugosa (Marrant Baker) .
- Líquen ruber verrugoso (Unna) .
- Acné urticata (Kaposi) .
- Eczema callosum verrucorum nodulare (Ahrens) .
- Neurodermatitis nodulosa .
- Tuberosa cutis pruriginosa .
- Obtuse papeln (Brill) .
- Urticaria nodular (Neisser) .
- Prúrigo nodular de Darier .
- Prúrigo nodular de Hyde y Darier .
- Queratosis verrugosa (Weidenfeld) .

- Liquenificación circunscrita nodular crónica
(Brocq - Pautrier - Dupont) .
- Liquen córneo hipertrófico .
- Polineuritis nodular crónica alérgica .
- Liquenificación Macropapulosa (I Congreso Iberoamericano en Río de Janeiro en 1950) .
- Prúrigo exudativo numular (Howell) 9, 16, 22, 32a, 32a1, 47 .

Antes de presentar una definición clara y completa de este padecimiento, es necesario revisar la definición del término Prúrigo. Se entiende como prúrigo a un síndrome reaccional de la piel que se caracteriza por pápulas más prurito. Se han agrupado con este nombre un conjunto heterogéneo de afecciones, en donde en ocasiones no ha sido establecido en forma clara la causa del prurito y no se sabe con exactitud si el prurito es el que precede a las lesiones, o son las lesiones las que preceden al prurito ⁷⁰ . Ciertos autores mencionan que este término de " prurigo " debería estar reservado para ciertas entidades como citan - por ejemplo las parasitosis y el prúrigo por insectos pero, pese a esto se designan con este término ciertas entidades que no responden a la definición como por ejemplo el Prúrigo solar, el prúrigo gravídico y el mismo prúrigo nodular ⁷⁰ .

DEFINICION

Es un síndrome raro, pruriginoso, de evolución crónica y por brotes, caracterizado por nódulos, generalmente múltiples o solitario y que, se ubican en forma diseminada sobre las superficies extensoras de los miembros o con tendencia a la generalización.

Es de causa desconocida, predomina en las mujeres y en ciertos casos se demuestra relación con padecimientos de origen endógeno. No existe tratamiento definitivo ^{2, 9, 14, 26, 59}.

ETIOLOGIA

La causa es desconocida. Se han descrito múltiples postulaciones de los probables factores etiológicos ^{2, 9, 12, 13}.

Desde un principio se le ha atribuido un papel al stress emocional, Duperrat en 1959 al hacer sus contribuciones sobre dicha dermatosis, con los conocimientos de su tiempo, expresó: " Le facteur constitutionnel émotif est certain ... " (El factor de constitución emocional es verdadero ") ⁴⁷.

Antes y después de Duperrat, muchos otros lo mencionan en base a las experiencias de sus casos, aunque otros la mencionan mas bien, como un factor contribuyente o perpetuante de la dermatosis, relacionándola particularmente con la angustia y la ansiedad ², 25, 41, 54, 59 .

Pick la menciona en relación a manifestaciones de origen tóxico ⁹ , acusando en especial a la constipación crónica ² .

Pautrier la refiere como una variedad de neurodermatitis, particularmente basado en sus hallazgos histopatológicos, de ahí el nombre de Liquefificación circunscrita nodular crónica ⁹ , y hace notar el hecho de que se presenta en mujeres nerviosas ² . Ormsby y Montgomery apoyan a Pautrier y además vuelven a señalar como posibles factores etiológicos el tóxico y el trófico ² .

Civate hace notar que pueda corresponder a un fenómeno de hipersensibilidad ⁹ , y se apoya en las observaciones efectuadas por Haxthausen ² . Este autor encontró cutirreacciones positivas en todas las pruebas que realizó en sus pacientes de Prúrigo nodular, con gramíneas, que son de la familia de las plantas herbáceas y que, florecen durante la estación de primavera - ⁹, 54 .

Bernewits en 1928, observa que las crisis de intenso prurito de estos pacientes se desencadenaba con la luz del sol ⁹,
54

Martínez Pérez y Aguilera Maruri apoyan a la Teoría -
Alérgica ^{55, 65}, y la llegaron a considerar como una polineuri-
tis cutánea nodular crónica alérgica ^{9, 13}, explicando que se --
trataba de una neuritis alérgica de ciertas terminaciones del sis-
tema nervioso periférico ⁶⁵.

Quiroga y Herraiz Ballesteros en el año de 1943 lo atri-
buyen a los inhalantes ⁵⁴. Entre otros autores, Perelman y --
Barroeta, tratan de apoyar esto último en dos pacientes del sexo
femenino de 43 y 53 años de edad, que mostraron positividad a --
los inhalantes de la lana y de la seda ⁵⁴.

Borrie en 1967 expresa que "esta condición parece --
ser referida como escoriaciones neuróticas" ⁴⁷.

Shaffer y Beerman en 1951 la consideran como una va-
riedad del liquen simple crónico ⁴⁷.

Wells y otros autores llegaron ha describir casos en --
conjunto con neurodermatitis en forma de placas, y a la variedad

nodular, que corresponde al prúrigo nodular ⁴⁷, como una forma atípica basada en su relación cutáneo-neural ²⁵.

Así pues en la clínica existe mezcla de dos entidades — como placa, el liquen simple crónico y los nódulos equivaldría al prúrigo nodular de Hyde ⁶⁷. Wells ejemplificó ésto en una de sus publicaciones en una paciente del sexo femenino ⁴⁷ con 77 años de edad que presentaba prúrigo nodular y neurodermatitis ⁴⁷.

Actualmente son bastantes los autores que se inclinan — hacia el fondo de la atopia que poseen estos pacientes, y que, en su mayoría coinciden con una historia personal y/o familiar de neurodermatitis principalmente ⁶⁷.

En recientes publicaciones Iijima, Braun-Falcó y Miyachi y colaboradores, han realizado estudios acerca de esto último. Los dos primeros autores presentan 33 casos con su diagnóstico bien comprobado de prúrigo nodular, el que iniciaron a través de una picadura de insecto, que fue certificado por medio de intradermorreacciones con los extractos de los insectos y en la que, a su vez aluden fines terapéuticos ^{48, 65, 72}.

Los segundos autores nos presentan 24 casos de los cuales, 13 fueron del sexo femenino y el resto del masculino ^{48, 72},

cuyas edades de todos los pacientes oscilaron entre los 12 y 79 años de edad. Dieciséis (66.6 %) de sus casos presentaron atopia, personal y/o familiar .

En base a sus estudios se atreven a sostener que en estos pacientes existe el fondo atópico en su patogénesis, y que, la sensibilidad en cada caso es diferente y buscan la posibilidad de que exista un factor individual de hipersensibilidad 45, 48, 65, 67, 72 . Existe pues, una piel predispuesta para dar un patrón de respuesta 67 .

En Japón la incidencia de atopia en la población general es del 18.5 % y para aquellos que presentan historia personal y/o familiar es del 34.6 % 48, 72 .

Iijima y Miyachi hacen la observación que esta dermatosis ocurre más en los atópicos debido a que ellos son mucho más sensibles a la picadura de insectos y a muchos otros estímulos que les provoca el rascado, siendo el blanco del prurito la piel, permitiendo así el intenso rascado y la aparición de las lesiones nódulo-queratósicas 48, 72 .

Pezzarosso encuentra en varios casos de Prúrigo nodular de Hyde antecedentes de asma bronquial, aumento de veloci

dad de eritrosedimentación y eosinofilia, y los postula como verdaderos estigmas de diátesis atópica ⁶⁵ .

En 1971, Domonkos describe a estos pacientes : " ffsicamente y psíquicamente exhaustos " ⁴⁷ .

Por ese mismo año Fitzpatrick y colaboradores apoyan la Teoría de Trauma Crónico, citándolo como debido a un trauma local de repetición ^{14, 15, 47} .

Esta es otra de las teorías fuertemente apoyada por un buen número de autores, la que, conlleva al rascado persistente y por resultado final aparecen las lesiones nódulo-queratósicas ³ ⁶² .

Adame, Rodríguez y León ponen de ejemplo dos casos : un hombre y una mujer, de 72 y 32 años de edad, en los que se desarrolla el prúrigo después de un severo golpe traumático ³ . — En un estudio realizado en la Clínica Mayo sólo dos de 14 pacientes desarrollaron la dermatosis, uno después de una herida cortante y el otro en un sitio que había sido de venopunción ⁴⁵ .

Becker y Obermayer han señalado que todos estos pacientes presentan pronunciadas manifestaciones de inestabilidad—

neurocirculatoria. Por lo que consideran a la entidad como de origen neurogénico ² .

Netherton expresa que esta dermatosis iniciaría de la alteración a nivel de las glándulas sudoríparas ² .

Gay Prieto y colaboradores le dan importancia etiológica a la presencia de mastocitos por sus hallazgos histológicos ², 65 .

Huet insiste en los hechos ciertos de que la enfermedad es electiva del sexo femenino y que aparece en la edad media de la vida, y lo relaciona con problemas ginecológicos un poco más frecuente, y cita los casos que presentó Brocg ² . Lo que hace pensar en el factor glandular endócrino, especialmente el ovárico aunque esto ayer y hoy no ha podido ser comprobado ² .

Cordonnier y colaboradores demostraron la positividad en estos pacientes con las intradermorreacciones con los antígenos microbianos (principalmente el estafilococo y el estreptococo), y observaron que tras la infiltración intralesional con 0.1 cc al 1/10 de vacuna antiestreptocócica se observaban efectos terapéuticos ⁶⁵ .

Dupont dice que esto es un proceso sistematizado del —
propio sistema nervioso, un auténtico simpatoma y que, debería —
ir junto a las neoformaciones del Von Recklinghausen 16, 65 .

ASOCIACION CON OTROS PADECIMIENTOS

Con respecto a la relación o asociación que existe entre otros padecimientos y el prúriga nodular de Hyde, hasta el momento ninguno ha sido comprobado con certeza, en parte quizás por la rareza de la enfermedad que no permite en muchos casos establecer una casuística .

Se ha relacionado sobre todo con alteraciones endócrinas ginecológicas, y con problemas endócrinos testiculares ¹³ .

Los tres pacientes presentados por Brocq, todas fueron del sexo femenino y se asociaron dos a cáncer cérvico-uterino intraepitelial grado IV y uno a fibromas uterino ^{2, 65} .

En el año de 1970 Sierra Ocaña, describe un caso femenino quien desde los 11 años de edad presentó lesiones clínicas e histológicas de prúriga nodular. Como antecedente había nacido con hemangioma cavernoso de los genitales externos a nivel de la vulva, el que posteriormente le fue extirpado. Sin embargo, este mismo caso años más tarde presenta un proceso renal grave y diabetes mellitus y, meses antes de su padecimiento de piel recibió un gran choque emocional al que ella le atribuía sus lesiones

65 . Aunque la idea de la exposición de su caso era la de apoyar a Brocg, en relación a los desórdenes ginecológicos, vemos que este caso tenía asociados otras enfermedades que se han mencionado en la literatura, que quizás actuarían como perpetuantes de su dermatosis 65 .

Por otro lado también se ha visto la asociación a la enteropatía al gluten y síndrome de malabsorción secundario a varias patologías digestivas como se describen a continuación en los casos publicados 65 .

Wells en 1962 describió la asociación con el síndrome de malabsorción y esteatorrea, en 6 casos, los que secundariamente presentaron anemia e intolerancia a alimentos como el germen de trigo, avena y la cebada 47 .

En 1967 Howell hace la publicación de dos casos, una mujer blanca de 53 años de edad, con diagnóstico de colitis, que desarrolla un síndrome de malabsorción con anemia secundaria. Y otro caso en un hombre blanco de 68 años de edad, que tras el diagnóstico de úlcera péptica duodenal se somete a intervención quirúrgica y posteriormente desarrolla síndrome de malabsorción y enteropatía al gluten. En ambos el aspecto clínico e histológico

co fue compatible con prúrigo nodular y la biopsia intestinal mostró atrofia de las vellocidades intestinales. Ambos casos desarrollaron poco después las lesiones de prúrigo nodular al establecer los diagnósticos de las alteraciones de vías digestivas ^{32a, -} 32a1, 47 .

McKenzie, Stubbing y Elvy en 1976 refieren que la asociación de sus casos con la enteropatía al gluten, no debe de considerarse fortuita, sino, como otra face dentro de esta misma enfermedad. Ha sido bien documentada la incidencia familiar de la enfermedad celíaca por Mylotte y colaboradores (1974). Expresan que por el momento no es posible establecer la liga genética que existe, entre el prúrigo nodular y la enfermedad celíaca en base a sus casos y datos recopilados, como sucede con la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca pero que, los estudios deben de continuar ⁴⁷ . Miyachi e Iijima recalcan estos mismos estudios de McKenzie y colaboradores como posible causa ^{24, 47, 48} .

Hudson, Black y Whimter y diversos autores en 1978, presentaron en sus publicaciones diez casos con diagnóstico comprobado de prúrigo nodular, y mencionan que sólo en dos casos, se demostró la coexistencia del síndrome de malabsorción que fueron comprobados clínica e histológicamente ^{24, 34, 48} . Con-

esto ya no apoyan tanto su relación con esta enfermedad ^{24, 34, -}
48 .

Recientemente Rock, Wilkinson y Ebling hacen mención en base a dos casos, que en el futuro pueda ser excluído ésta asociación a la enteropatía al gluten y el prúrigo nodular de Hyde ⁵⁹ .

Otro grupo de autores tratan de demostrar su asociación con la uremia, como tenemos a Greer quien en 1975 en su publicación menciona la recopilación de tres casos y en la que, uno de ellos, la enfermedad renal se descubre posterior y las lesiones de la dermatosis. El autor refiere que en los pacientes que son sometidos a la hemodiálisis pudiera ser coincidencia o una verdadera relación . Sin embargo, él mismo aclara que sus casos ya tenían las lesiones antes de realizar la hemodiálisis pero, aconseja la vigilancia de estos pacientes hemodializados, en busca de más casos de prúrigo nodular, ya que, esta forma es única para demostrar la verdadera asociación ²⁶ .

Jorezzo, Gatti y Smith y otros autores en 1981 presentan tres casos más que estuvieron relacionados con la uremia ^{37,}
57 .

Otras asociaciones descritas están, a la alza de coleste

rol a la que posteriormente le aparecen las lesiones de la piel, como lo menciona Lynne y colaboradores en 1974 en una mujer blanca de 63 años de edad ^{44, 57} .

Hudson y Black en 1976, describen un caso del sexo femenino de 31 años de edad a la que se le asoció hipolactasia, y referen que en otra publicación anterior se le relacionó con hepatitis granulomatosa ³³ .

Fernández en un caso de presentación en México, de una mujer de 63 años de edad describe su relación con la diabetes mellitus ¹⁹ . Sin olvidar el caso del Dr. Sierra ⁶⁵ .

Hidson, Lawlor y Wacks en 1982 mencionan un caso del sexo femenino de 63 años de edad que presentaba osteoartritis ³¹ .

Mass y Connolly en 1982 describen una rara asociación de prúnigo nodular de Hyde y penfigoide buloso, en una mujer blanca de 63 años de edad, quien posteriormente desarrolla lesiones -bulosas, unas coincidiendo en las lesiones nódulo-queratósicas, -semejando una forma subclínica. Hacen mención de dos casos -más en la literatura. Patofisiológicamente tratan de dar una explicación de esta rara asociación :

1.- La actividad del penfigoide se detecta a través de la inmu

nofluorescencia .

- 2.- Su presentación subclínica es detectada a través de la separación dermoepidérmica que se estimula a partir de la producción de las lesiones del prúrigo nodular .
- 3.- Algunas lesiones bulosas coinciden sobre los nódulos del prúrigo nodular ⁴⁴ .

Ha sido mencionada su asociación con la enfermedad de Boeck ¹⁸ .

Abramowitz en 1942 describió un caso femenino con hipertensión arterial que se detectó 2 años después de sus lesiones de la piel ¹ .

Por otro lado, vemos que se han comunicado casos sin ninguna asociación con otros padecimientos ^{38, 51, 52, 68} .

EPIDEMIOLOGIA

EDAD : Este padecimiento se presenta generalmente entre la tercera y quinta década de la vida ^{9, 41}, con promedio de 40 años de edad, y como promedio del cuadro ya diagnosticado a los 48,5 años de edad ¹⁴. Pocos autores la citan de la quinta década en adelante ⁷. Grasa y colaboradores y otros autores en Europa citan edades como de 10 y 13 años, aunque poco frecuente — 25, 59 .

SEXO : La mayoría de los casos reportados han sido del sexo femenino, con una relación establecida de 9 : 1 ^{9, 25}. En algunas casuísticas la relación es semejante y en otras predomina el sexo masculino ²⁵ .

FRECUENCIA ESTACIONAL : Se señala que estos pacientes empeoran mucho (crisis del prurito), durante el otoño ⁴¹. Por los casos comunicados en la literatura, se ha mencionado que estos pacientes provienen más de un clima tropical o cálido, no existe nada hasta el momento que lo compruebe .

RAZA : En un principio se creyó que esta enfermedad era más frecuente en los pacientes negros ², esto no se ha comprobado—

a través de las múltiples publicaciones, ya que al igual se puede ver en mestizos, asiáticos o blancos, citamos como ejemplo el caso de Abramowitz de una mujer residente en Estados Unidos de Norteamérica, Rusa y de ascendencia Judía ¹ .

OCUPACION : La gran mayoría suelen dedicarse a las labores del hogar, aunque debemos tomar en cuenta que el padecimiento predomina en mujeres .

CUADRO CLINICO

TOPOGRAFIA : Es una dermatosis generalmente diseminada — 2, 9 , que se caracteriza por afectar con más frecuencia las extremidades tanto las superiores como las inferiores 2, 9, 18, — 19, 32a, 41, 49, 50 . También se puede encontrar comprometido el tronco 2, 9, 14, 15, 19, 32a, 65 . Los casos muy extensos son raros ² . La dermatosis es bilateral con tendencia a — la simetría 18, 59 . Esta dermatosis la podemos encontrar en localizaciones aisladas, como son los brazos ⁹ ; la piel cabelluda ² ; los muslos; dorso de manos y de los pies ^{1, 9} ; en regiones glúteas ^{9, 59} y en la cara, en la frente y las mejillas ^{9, 65} . Localizaciones menos usuales son el cuello, la nuca y las axilas-32a .

Respeto las palmas de manos, plantas de los pies y las mucosas 2, 9, 14, 26, 59 .

En algunos casos en mujeres se ve un ligero predominio de las lesiones iniciales a nivel de los miembros superiores — para luego diseminarse 14, 15, 18, 19, 51 .

Algunos autores se atreven a decir que el orden en que

sigue después de iniciar en los miembros superiores son las piernas, el tronco, la cadera y la espalda ^{14, 15} . Otros, citan en base a sus casos, un orden invertido, mencionando que primero - afecta la cara y que luego le siguen los miembros superiores, los inferiores, el tórax y el abdomen ⁶⁵ . Las caras que suelen afectar son las de extensión ^{1, 2}, especialmente en las áreas de antebrazos y las piernas ^{1, 9} .

Varios autores han observado a diferencia de las mujeres, en los hombres las lesiones predominan en los miembros inferiores y que, de éstos el segmento más afectado son las piernas ^{1, 19, 32a1} , siguiendo la afección de los miembros superiores y el tronco ^{32a1} .

Una región corporal poco afectada es la piel cabelluda. Existen pocos casos en la literatura en donde los pacientes tienen esta topografía . Como un ejemplo : Grasa y colaboradores -- presentan un caso que tiene lesiones en las zonas parieto-occipitales ²⁵ .

Aunque las zonas flexoras son más respetadas, hay casos en las que se pueden involucrar ¹ .

TOPOGRAFIA



Fig. 1: Localización Frecuente: Piernas.

(CORTESIA DRA. NAVARRETE).

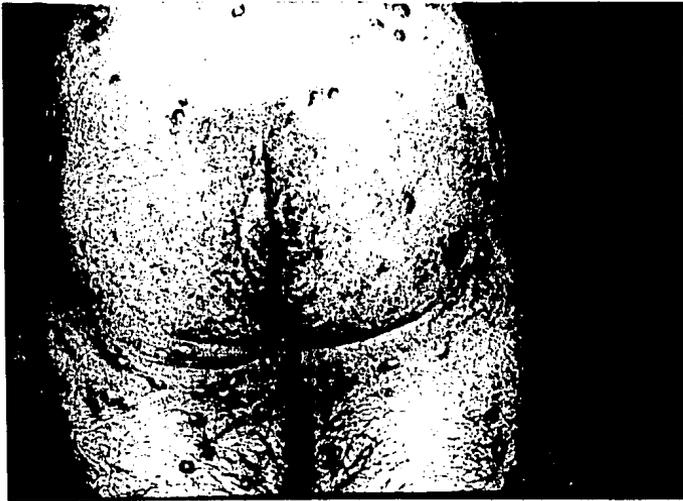


Fig. 2: Localización Infrecuente: Regiones Glúteas.

(CORTESIA DRA. NAVARRETE).

MORFOLOGIA : Es una dermatosis de aspecto monomorfo cons-
tituida por :

Nódulos : 2, 9, 14, 15, 19, 22, 26, 41, 50, 59, 65 . Volumino-
sos, que desde un principio pueden ser únicos o múltiples ²⁶ , la
mayoría de los autores mencionan que el número de los nódulos -
varía de 10 a 12 ó de 15 a 20 lesiones en un mismo paciente ^{9, 59} .
Esto puede ser, variable, como un caso mencionado en la literatu-
ra en donde llegó a desarrollar más de 100 nódulos en toda la su-
perficie corporal ⁹ .

La regla general es que en un inicio se ven de 1 a 2 nód-
ulos ⁹ .

El tamaño es variable, en un principio son pequeñas y
a medida que evolucionan van creciendo hasta alcanzar un tamaño
entre 0,5 a 3 cms de diámetro ^{2, 50, 59} . Algunos autores dis-
tinguen el tamaño a través de comparaciones subjetivas, en la que
el nódulo va del tamaño de una lenteja hasta el de una cereza, gar-
banzo o almendra ⁹ . Son hemiesféricos ^{2, 9, 22, 50} , se di-
ce que una vez establecida la lesión elemental de este padecimien-
to, persiste por años sin cambiar su aspecto, puede variar entre
15 a 25 o más años o permanecer así indefinidamente ^{2, 8, 9, -}

18, 31, 45, 50, 51 .

Con respecto a su forma de agrupación siempre se les ha descrito como aisladas e independientes entre sí ^{2, 9}, coincidiendo así la gran mayoría de las publicaciones ^{2, 9, 59} .

El color es variable, según el estadio de evolución en que se encuentra el nódulo. En un inicio la piel que lo cubre es color normal o ligeramente rosado o rojo ^{2, 9, 59}, luego va hacia el grisáceo amarillento o café hasta un tono oscuro ^{2, 9} . - Entre más vieja es la lesión es más pigmentada ⁵⁹ .

Las lesiones son bien limitadas, se rodean a veces de zonas con diferente grado de liquenificación difusa ^{2, 19, 67}, de pigmentación ^{2, 9, 67}, son secas y escamosas ^{2, 67}, escoriadas ², a veces ligeramente eritematosas ⁹. También se menciona que la piel que les rodea tiene una pigmentación difusa y -- que la piel intermedia entre los nódulos siempre es normal ⁵⁹ .

Las lesiones en un inicio son lisas y brillantes, salientes y elevadas sobre la piel normal, de consistencia firme al tacto, coriáceas, de una superficie que poco a poco se hace verrugosa, fisurada o surcada, escoriada y cubiertas de costras hemáticas que se ven de apariencia húmeda, a veces se hacen confluen-

tes 2, 9, 19, 26, 50, 59 .

Están cubiertas de escamas que cada vez se hacen más pigmentadas, son muy adherentes a la lesión, dándole este aspecto córneo 2, 9, 59 .

Existe un grado variable de liquenificación difusa en -- las lesiones, y en algunos casos se ve desde el estado de eczema hasta la liquenificación 9, 62 .

Su inicio es rápido y con el rascado insistente rápidamente se transforma en los nódulos típicos 2 .

Se han descrito casos en donde el nódulo aparece en -- medio de pequeñas placas de liquenificación difusa, así como también en el centro de ronchas urticarianas de tamaño muy variable que desaparecen rápidamente 2, 59 .

Según mencionó Brocg en algunos casos después de escoriadas los nódulos, llegan a exudar una serosidad blanquecina -- que inducida por el rascado continuo lleva a la impetiginización, -- apareciendo entonces pústulas encima de la lesión o a su alrededor llegando a sentarse el nódulo sobre una base muy eritematosa o inflamatoria 2 .

MORFOLOGIA

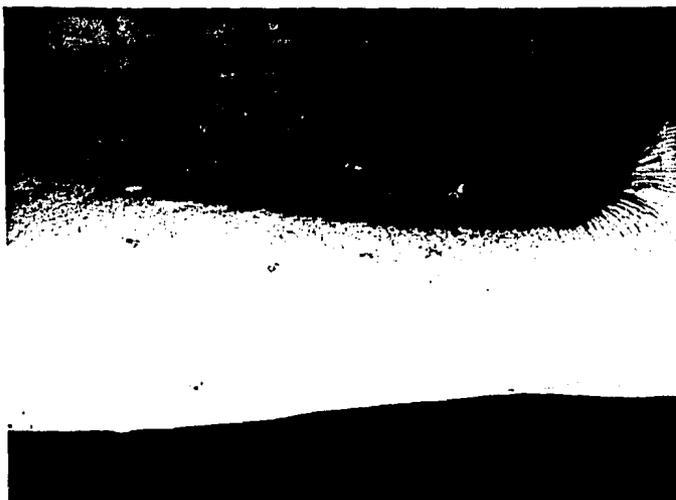


Fig. 3: Inicio: Rosadas, superficie lisa,
poco escoriadas y piel entre lesiones
normal.
(CORTESIA DR. ARENAS).

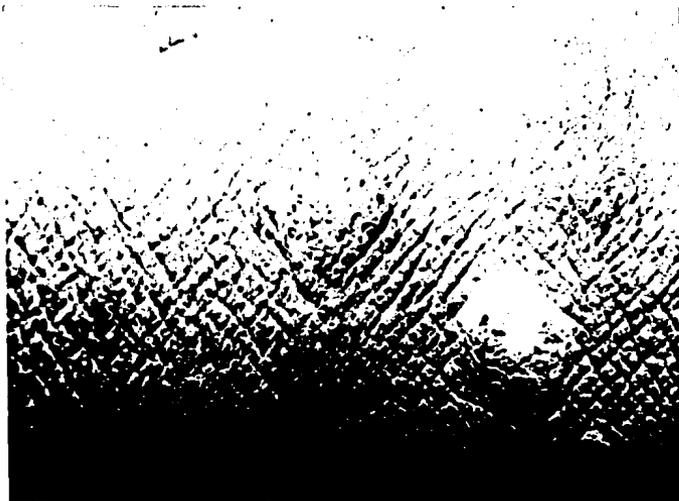


Fig. 4: Período de Estado: Oscuras, queratósicas,
escamosas y liquenificación.
(CORTESIA DR. ARENAS).

Brocq también señaló la posibilidad, que en algunas lesiones elementales se convertían en pústulas grandes, o sea, del tamaño del nódulo, pero en forma espontánea, en donde no intervenía para nada el rascado ² . Huet confirmó esto último en algunos de sus casos ² . Otros autores citan la presencia de vesículas ¹⁹ .

Howell y colaboradores mencionan que sus casos con diagnóstico clínico e histológico de prurigo nodular de Hyde presentaban variables morfológicas en su inicio. Estos iniciaban con manchas hiperpigmentadas que eran sumamente pruriginosas y que posteriormente evolucionaban hacia una fase eczematosa -- mucho mas pruriginosa, que luego iban sufriendo liquenificación formando los nódulos que se iban diseminando en varias zonas debido al intenso prurito ^{32a-32a1} .

SINTOMAS :

Principio : En estadíos iniciales hay edema y enrojecimiento ⁶⁷ , y casi de inmediato sigue el prurito, dato clave junto a la lesión elemental .

Este prurito es intenso, violento, desesperante ^{2, 9,-}

en forma de intolerable crisis 2, 9, 14, 15, 26, 41, 65, 67 .

Es el rascado el tiro en gatillo para que de una manera relativamente rápida aparezcan las lesiones como lo describió -- Huet 2 . La respuesta de la piel es la expansión lateral y el en grosamiento 67 .

Hay exacerbaciones diurnas y nocturnas que llegan a in volucrar a la piel aparentemente sana 2, 34 . Sus paroxismos nocturnos son los más penosos pues son aún, más frenéticos 9 .

El prurito no es igual de intenso para todas las lesiones 2 . Predominará en las zonas en donde exista más liqueni ficación y queratosis. Se mencionan períodos de calma muy re lativos 9 , y ciertos autores hacen una demarcación del tiempo - para las crisis del prurito que puede ir de minutos hasta 1 ó 2 ho ras 9, 59 pero, como es en brotes y persistente se hace intole rable para la vida de estos pacientes 2, 9 .

Algunos llegan a mutilarse sus lesiones ya sea, con cu chillo o navajas de afeitar, para tratar de mitigarlo 9, 25 . Es ta situación constituye un mayor peligro en aquellos que cursan - con una grave depresión y otros trastornos psíquicos serios que los inducen hasta el suicidio 2 .

Hasta el momento sólo existe un único caso donde el prurito nunca se presentó, fue publicado por Darier y Roberti ^{2, 9} .

El rascado conlleva a que las lesiones crezcan hasta el tamaño que generalmente tienen y las oscurece, es esto lo que sigue permitiéndolo un círculo vicioso de :

PRURITO = LESIONES NODULO-QUERATOSICAS = MAS PRURITO

 MAS LESIONES NODULO-QUERATOSICAS ²

Fuera de las exacerbaciones que por su evolución continúan el prurito hay factores exógenos y endógenos que son capaces de perpetuar, acelerar o incrementar éste, como tenemos : - las emociones, la ansiedad, la angustia, la tensión, la fatiga, las menstruaciones y la menopausia que permiten la persistencia en la piel de las lesiones ^{2, 9, 17} .

Hasta el momento pese a las teorías y hallazgos establecidos se desconoce el ¿Porqué ? del prurito ¹⁰ .

PERIODO DE ESTADO : Aquí se forma la lesión típica que es el nódulo. La duración no es descifrable e inician una regresión y/o aparente involución, en la que al desaparecer dejan una man_

cha hiperpigmentada o cicatriz discrómica, intercalando a su vez con lesiones recientes, otras más antiguas o en etapa de aparente regresión ², 59 .

El fenómeno de K^oebner ha sido reportado tras la picadura de los insectos y algún trauma local y/o mordedura de la -- sanguijuela ⁴⁵ .

Existe reacción ganglionar que frecuentemente es constante pero, en grado muy leve. Sin obviar que hay casos en donde es muy pronunciada ² .

No se han reportado casos con curación espontánea ² .

Cortés nos da como otra contribución a esta dermatosis una clasificación de las formas clínicas tomando como base -- el grado de intensidad y gravedad y la divide en :

- A - Ligeras .
- B - Circunscritas .
- C - Generalizadas ⁹ .

Hay que tomar en cuenta en estos pacientes otras causas de prurito, externas o endógenas, de las cuales ya algunas se han mencionado anteriormente .

CAUSAS EXTERNAS :

AGENTES CONTACTANTES

PICADURA POR INSECTOS

QUEMADURAS

ESTEATOSIS 17, 26

ENFERMEDAD BILIAR OBS

TRUCTIVA :

- Intrínseca
- Extrínseca
- Inducida por drogas

FALLA RENAL CRONICA

LINFOMAS

LEUCEMIAS

CAUSAS INTERNAS :

POLICITEMIA RUBRA VERA

TUMORES SOLIDOS

SINDROME CARCINOIDE

HIPOTIROIDISMO E

HIPERTIROIDISMO

DIABETES MELLITUS

PARASITOSIS

REACCIONES OCULTAS A

DROGAS 17, 37

ANATOMIA PATOLOGICA

Las alteraciones histológicas son de gran importancia - en esta interesante dermatosis, en la que los autores afirman que son los cambios neurales los que le dan la identidad como tal, al prurigo nodular de Hyde ², 10, 14, 15, 20, 47, 58, 59, 60, 65, - 67, otros le dan mucha importancia al patrón vascular anormal, sin rechazar del todo el papel del patrón neural pero, sin considerarlo como exclusivo ^{10, 14, 15, 25, 62, 65}.

Sólo uno propone el papel principal a los cambios anormales a nivel de las glándulas sudoríparas, hecho que no todos -- han corroborado ².

Toda biopsia de piel de estos pacientes debe de pasar - por tres procedimientos :

- 1.- Hematoxilina y Eosina : en ciertos casos con esta simple técnica es capaz de dar los datos más importantes de esta entidad .
- 2.- Tinciones especiales con impregnaciones de plata, tricrómicas o azul de metileno modificado .
- 3.- La microscopía electrónica : en donde se visualizan los -

cambios más finos que se han encontrado en dicha dermatosis 10, 33, 34, 42, 65, 67 .

En relación a los hallazgos neurohistológicos la mayoría resumen tres cambios principales ; a continuación breve reseña histórica de los mismos 10 .

1.- Hiperplasia de la Fibra Nerviosa : Pautrier 1934; Jalowy - 1935; Liebner y Kovacs - 1936 ; Jeltakow - 1940 ; Watrin y Legait - 1946 ; Martínez Pérez y Maruri - 1949, 1950 ; Iijima - - 1951 ; Dupont - 1953 ; Von Thie's - 1955 10 .

2.- Proliferación de las Células de Schwann : Pautrier - 1934 Watrin y Legait - 1946 ; Martínez Pérez y Maruri - 1949, 1950 10 .

3.- Neuomas / Schwannomas : Pautrier - 1934 ; Watrin y Legait - 1946 ; Martínez Pérez y Maruri - 1949, 1950 ; Iijima - - 1951 10 .

Joanston en el año de 1899 fue quizás, el que hizo la primera descripción de los cambios neurohistológicos 10, 65 .

Civatte describió la superposición de las dos lesiones - mas llamativas dentro del nódulo 9 . Las alteraciones epidér-

micas como lo es la liquenificación tan importante (mal llamada Liquenificación Gigante de Civatte), se traduce histológicamente por la gran acantosis existente que llega a cubrir la lesión dérmica esencial del padecimiento ^{2, 9} . El infiltrado subpapilar, si gue a los vasos neoformados por la acción inflamatoria. La naturaleza de este proceso varía según la edad y la intensidad del padecimiento ⁹ . En dermis se describe la presencia de un gran número de histiocitos, polimorfonucleares y a veces plasmocitos o eosinófilos ⁹ . La presencia de los polimorfonucleares signi fica la aparición de nuevas lesiones, o de recaídas o que se aveci nan las crisis de intenso prurito, por lo que él menciona que se deberían de usar como indicadores de esto ^{9, 12} . El infiltrado aparece con las lesiones vasculares pero, no daña o invade a los nervios ¹² .

Pautrier, gran dermatólogo de Estrasburgo fue el que dio las más grandes y completas contribuciones de su tiempo en el aspecto histológico. Se basó en 15 casos que logró reunir entre los suyos y de otros autores contemporáneos, y tomando en cuenta lo raro del padecimiento, fue un número considerable. Apo yó que el substratum de la dermatosis son las lesiones dérmicas y que son las que darán luego secundariamente a las epidérmi

cas, que variarían entre caso y caso dependiendo de la intensidad y antigüedad de las lesiones, que en todas la imagen es característica ^{2, 9} .

Esta reactiva proliferación neural es diferente al liquen hipertrófico y la del crónico simple ³⁴ . Utilizando técnicas de anilinas se ven los cambios neurales que han confirmado Jalowy, Jeltakow, Walter y Legait ^{2, 10} .

Las alteraciones a nivel de la epidermis son : una gran hiperqueratosis con alteraciones córneas, paraqueratosis de gran espesor, densa, homogénea, como en " bloque " que alterna con la granulosa a la inversa, que muestra afinidad acidófila y que sugiere que estas serían dadas por el rascado ^{2, 65} . El cuerpo mucinoso de la capa córnea es irregular, con depresiones muy superficiales y en donde se alojan a veces voluminosos tapones córneos, redondeados o copuliformes que se entrecruzan, son separadas por voluminosas agudas aristas. La hiperqueratosis es voluminosa, con evidente estrato lúcido que se ve como una banda ancha y clara ² .

La hiperacantosis presenta prolongaciones de los procesos interpapilares muy variables en forma y tamaño, delimitan

do las altas y estrechas papilas ^{2, 9, 65} .

Sólo en un caso se ha observado una gran pústula intraepidérmica, llena de polimorfonucleares, lo que sugiere que era - causada por el rascado, no se le ha dado mucha importancia ² .

A nivel de la unión dermoepidérmica se ha descrito ocasionalmente la presencia de irregularidad en la cabeza papilar y - los espacios interpapilares pero, por regla general son normales ² .

Pautrier describió los cambios dérmicos en 3 partes, - usando tinciones tricrómicas para evidenciar los cambios neurales :

1.- La forma de agrupación del infiltrado es en forma de focos, sea poligonales o en badas anchas, es circunscrito a la dermis su superficial y media, casi hasta las glándulas sudoríparas. Esta -- forma de agruparse en focos y como bandas va en relación a la -- antigüedad e importancia de la lesión ² . El tipo de células es en gran parte de linfocitos e histiocitos y en poca cantidad los -- mastocitos y plasmocitos y excepcionalmente una muy leve eosi-- nofilia. No se observaron los polimorfonucleares ^{2, 12, 53} .

También se describió la destrucción del colágeno dentro del infiltrado que se transformaba a manera de fibrillas, formando un débil retículo que ya no servía de sostén a los elementos. En la periferia este colágeno estaba condensado en gruesas bandas, pocas esclerosadas con fibrocitos, pocos histiocitos, mastocitos y eosinófilos. La elastina se describe como en troncos, fragmentada o completamente destruída ^{2, 53}.

2.- Los vasos son tortuosos y dilatados con un endotelio muy voluminoso y turgente ^{2, 53}. Sus lesiones son superficiales e importantes por zonas, con aspecto angiomatoso leve. Pautrier aclaró que las células de langhans mencionadas por Civatte, no eran mas que una endovascularitis trombosante, y no le prestó ninguna importancia, considerándola ocasional ².

3.- La gran hiperplasia nerviosa, como un neuroma verdadero - estaba dentro y fuera del infiltrado ^{2, 12, 65}. Esta hiperplasia neural preterminal se refiere a los troncos y no sólo a las terminales o fibrillas ⁶⁰. Esta proliferación nerviosa se distribuía apelonada en ovillos ²², o en ramificaciones ¹⁰, como minúsculos neuomas, e insiste que estas alteraciones son las desencadenante del prurito y hacen que las lesiones sean bien circunscritas siendo básico esto, ya que tiene semejanza a una lique

nificación vulgar 22, 53 .

Están mezcladas entre el colágeno, cortadas en diferentes direcciones, lo que le proporciona una gran variedad de imágenes ² . Estas inician en la papila, su cantidad es mayor que el normal y se encuentran encapsuladas y no organizadas, a nivel de la unión dermoepidérmica terminando como las cerdas de un cepillo sin tocar la epidermis 10, 67 . La vaina de schwann tiene células hipertrofiadas y leve esclerosis perinerviosa, que semejan los nervios del sistema cerebroespinal 2, 53 .

Siguiendo el trayecto de estas fibras nerviosas hasta la capa basal, vemos que están separadas ambas por una delgada banda de colágena ² .

Las células de Merckel-Ranvier son normales en cantidad ² .

Pautrier opinó que era la primera vez que el prurito es directamente proporcional a estas anomalías nerviosas tan características ² .

Rasch observó al corte de un nódulo una hiperqueratosis acentuada, con una intensa acantosis, elongación de los proceo

sos interpapilares y espongiosis intraepidérmica ^{9, 25, 67} . En la dermis el infiltrado estaba formado por linfocitos, mastocitos, plasmocitos y eosinófilos ⁹ . Otros autores coinciden en la hiperplasia pseudoepiteliomatosa ^{19, 25, 42, 59, 65} .

Winkler describió al corte de una lesión elemental una evidente espongiosis epidérmica ^{9, 25} . Describió un infiltrado dérmico sólo de linfocitos y con mayor disposición perivascular - ⁹ .

Allen señala que la proliferación nerviosa e inflamación perineural es la responsable del prurito y a diferencia de Pautrier mencionó que el tejido elástico se conserva sin alteraciones ² .

En 1949 Martínez Pérez y Aguilera Maruri describen - 5 fases en la presentación de los cambios neurohistológicos con - tinciones usando la técnica de Bielschovsky-Gross y de Cajal ⁶⁵ .

- 1 - Fase 1 de Irritación o Estímulo : Hay aumento en número y grosor de neurofibrillas, con probable hiperplasia ^{25, - 34, 42, 65} . Existen pocas modificaciones en el tubo ner- vioso ⁶⁵ .
- 2 - Fase 2 : Debido a que se van engrosando las neurofibri-

llas, los haces se van apretando y son substituídos por fibras degeneradas, monstruosas, con desaparición de un tanto por ciento de ellas ^{25, 34, 65} .

Estas a su vez alternan con fibras regeneradas (neuro -- mas) ^{25, 65} . Existe mayor cantidad de núcleos en las células de schwann ⁶⁵ .

- 3 - Fase 3 Avanzada : Existe gran hiperplasia de núcleos de las células de schwann, con abundante neoformación de -- conectivo fibroso interlobular ⁶⁵ . Hay gran degeneración de cilindroejes originando los estuches vacíos con restos neurofibrilares ^{25, 65} .
- 4 - Fase 4 del Infiltrado : Es un infiltrado inflamatorio inespecífico en la dermis que va de leve a moderado ^{3, 42, 65 67} . Primero es muy rico y extenso y va disminuyendo a medida que avanza la lesión. Las células se integran al tejido conectivo proliferando, propio de la cronicidad . Desaparecen los eosinófilos y los polimorfonucleares. Los plasmocitos se substituyen por elementos fijos formados - de fibras ⁶⁵ .
- 5 - Fase 5 Grado Máximo : No existen restos de cilindroejes o estructuras de troncos, transformados por neoformación

de células de schwann y tejido conectivo. La degeneración de los cilindroejes es indefinida. Las fibras no regeneran y si las hay son tardías ⁶⁵. En los folículos pilosos son más ricas las inervaciones nerviosas y en las zonas de epidermis normal son inervados normalmente ^{10,65}. Se han descrito a estos nervios como más gruesos y no queda claro, si el material neural del folículo se encuentra aumentado o prevalece la degeneración ¹⁰. No se han encontrado cambios neurales en las arteriolas, músculo - erector del pelo y glándulas ecrinas ¹⁰.

En 1951 Shaffer y Beerman dan importancia a la hiperqueratosis e hiperacantosis, a la vasodilatación en el corion y el infiltrado perivascular y la proliferación del tejido conectivo ⁶².

Iijima en ese mismo año confirma la hiperplasia y observa la formación de neuromas y schwannomas ^{36, 65}.

Gómez Orbaneja y García Sanz en 1952, vieron el desarrollo de fibras nerviosas, la espongiosis y el infiltrado linfocitario perivascular, perifolicular, periglandular - sebáceo y perinervioso troncular ^{2, 25}. Ellos no observaron el aspecto schwanniano ⁶⁵.

Dupont en 1953 usando igual técnica que Martínez y Maruri, describen a las fibrillas anastomosadas en una delicada red a nivel de dermis, describiendo los componentes nerviosos papilares 16, 65 .

Von Thie's en 1955 se refiere a la proliferación de los nervios vegetativos y su engrosamiento inhabitual de sus terminaciones periféricas y las células intersticiales (que no son vistas en la neurodermatitis), y que le da la individualidad como entidad al prurigo nodular de Hyde 58, 65 .

Apoiado por Rodríguez Pérez con el uso de un método especial y la microscopía electrónica, menciona que el daño neural severo del componente vegetativo en sus fibras terminales -- pueda ser debida al prurito y que esto se debe de tomar en cuenta 20, 65, 69 .

Gay Prieto y Jaqueto en 1964 describen que al iniciar la lesión el pigmento melánico encharca las lesiones y que son indicadores de actividad, y que al avanzar habrá menos cantidad de pigmento, con melanófagos en dermis y cerca de la membrana basal 2, 10, 58, 65 . Schamberg y colaboradores describen que esta pigmentación de la capa basal, está aún en la piel sana y que

persistirá aún después del tratamiento y en lesiones en regresión². Estos son propio de cualquier dermatosis crónica y que es un fenómeno genérico con respuesta de elementos pigmentarios —
¹⁰. Gay Prieto y Jaqueto observan la abundancia de eosinófilos en dermis, dicen que los histiocitos tienen actividad macrofágica y que las células de schwann tienen relación genética con los melanocitos ¹⁰.

Schamberg, Hirschler, Gay Prieto y colaboradores vieron mastocitos en dermis, estos se encuentran en las lesiones activas, con probable relación a la actividad o función no clara, con respecto al prurito. Estos no se vieron en otro sitio. Proponen que el prurigo nodular es una enfermedad de toda la piel ².

Doyle y colaboradores en 1979 en 14 casos encuentran en 8, mastocitos y basófilos y otros datos histológicos ya mencionados. Describen el aumento de mitosis a nivel vascular ^{14,15}. Ellos defienden el papel probable de los mastocitos epidérmicos — y el patrón vascular de la lesión, no dándole tanta importancia al papel de las alteraciones nerviosas ^{14, 15}.

Gay Prieto y colaboradores en 1959 mencionan que las alteraciones tienen su inicio en focos inflamatorios y a veces co—

mo signos irritativos ⁶⁵ . Dicen en 1964 que hay afección al -- componente somático, y aumento de las células de schwann al lado de fibras nerviosas intactas, quizás como previo a la degeneración ^{58, 65} . Unos autores dicen que en piel aparentemente sana no existen alteraciones nerviosas y en esto coinciden la mayoría pero, otros mencionan haber encontrado hiperplasia y degeneración hasta en piel sana ^{2, 10} .

Diversos autores citan que este componente vegetativo resiste más la degeneración, incluso en los últimos estadios en donde hay retoños de actividad. Surge pues, la interrogante que si la persistencia de la reacción progresiva del vegetativo terminal es la que da el prurito, presumiendo su papel en la percepción neuronal como queda demostrado experimentalmente ⁵⁸ . Schamberger y colaboradores observan también que la hiperplasia es -- previa a la degeneración en todos los estadios de las lesiones y -- aún en las que están en tratamiento ² .

Martínez Baez describe la fibrosis rodeando al infiltrado y aclara que la hiperplasia nerviosa es irregular ^{9, 19} .

Weddell y Miller en 1962 describen el recambio acelerado epidérmico (vistos en el liquen simple crónico y psoriasis)

10, 25 . Algunos han establecido que el índice epidérmico eccede al 25% del tiempo promedio de la capa basal a la descamativa normal ⁶⁷ . También hay recambio acelerado de las células de schwann, que junto con el infiltrado producen los schwannomas — 10, 59 .

Cowan en 1964 aporta datos de los cambios neurales, — ya referidos ⁴⁷ . Waggener en 1966 habla del neuroma-like que son el apotonamiento de las fibras nerviosas ⁶⁰ .

Braun-Falcó en 1967 observa que las fibras nerviosas — se disponen en laxa red dentro del infiltrado (neuomas) ⁶⁵ . — De manera experimental O'Daly e Imaeda en 1967, Dyck en 1968 y Runne y Orfanos, concuerdan en que el trauma del rascado origina la proliferación y degeneración neural y que a mayor prurito hay mayor alteración neural ⁶⁰ .

Sierra Ocaña por los años 70s propone que los cambios neurales deben constituir un criterio primordial para el diagnóstico ⁶⁵ .

En 1975 Feurman y colaboradores basan sus hallazgos neurales en lo anterior ^{3, 20, 25, 61} . No han visto los tubos vacíos de schwann ^{20, 61} . También que los elementos forma-

dores de fibra nueva, los axones edematosos y distróficos, así como las bandas de Bugner no se consideran significativas en los cambios neurales ²⁰ .

Grasa y colaboradores en 1983 en 7 casos mencionan que entre más crónico es el caso hay degeneración mucinosa de la colágena y homogeinización semejando un tejido cicatrizal ²⁵ .

Hagen y Werner mencionan que estos cambios neurales son vistos en pacientes postirradiados ²⁰ . Butge's sugiere que la relación neural es post-inflamatoria ²⁰ .

Runne y Orfanos dicen que todos estos hallazgos pueden falsear debido al abuso de medicamentos antipruriginosos, sedantes y analgésico pues cambian su ultraestructura nerviosa, llevándole a un estado subclínico ⁶⁰ . Dicen que la vaina axónica protege del infiltrado pero, este no es el que da sus alteraciones ⁶⁰ . Estos autores hablan de células con prolongaciones o en araña, cuyo papel no es claro y que parece tener propiedades secretorias ⁶⁰ . Piensan que los nódulos son muy sensibles al prurito y son verdaderas "Islas de Prurito" de origen neural ⁶⁰ . Estas distinguen al prúrigo nodular de otros prúrigos ^{2, 9, 10, 25, 58, 59, 60} .

La mayoría coincide que las lesiones primitivas dérmicas son las más importantes para el diagnóstico y que, las epidérmicas vienen a ser un acto secundario al trauma del rascado ^{2,-} 9, 65 . Se desconoce el ¿Porqué? con seguridad de los cambios neurales y además hablan de relación causa-efecto por los cambios vasculares o asociados cutáneos 10, 25, 65 .

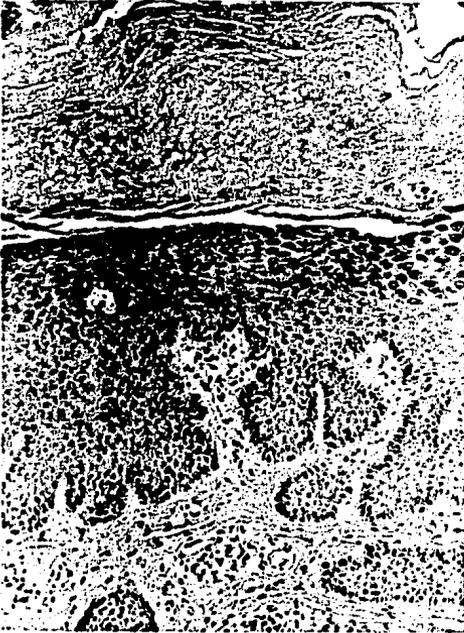


Fig. 5: HIPERPLASIA
EPIDERMICA, VASO
DILATACION EN DERMIS
PAPILAR, INFILTRADO
INFLAMATORIO CRONICO
EN DERMIS SUPERFICIAL.
(H/E 20X).



Fig. 6: HIPERPLASIA
EPIDERMICA, VASO
DILATACION, INFIL
TRADO INFLAMATORIO
CRONICO Y FIBROSIS.
(GALLEGO 20X).

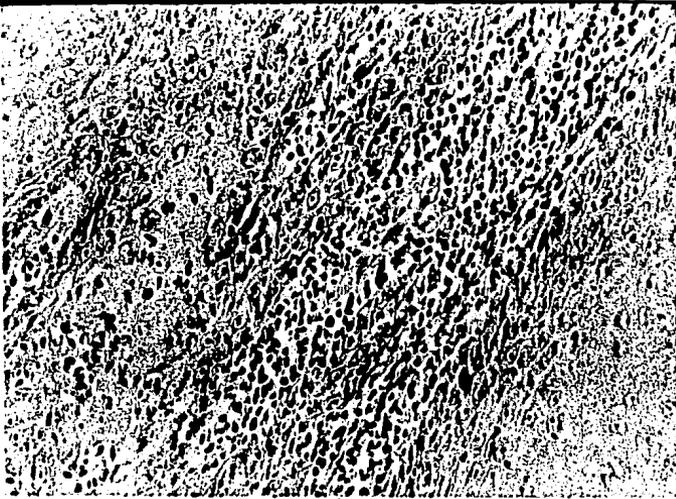


Fig. 7: INFILTRADO DE LINFOCITOS, HISTIO
CITOS Y EOSINOFILOS.
(H/E 40X).

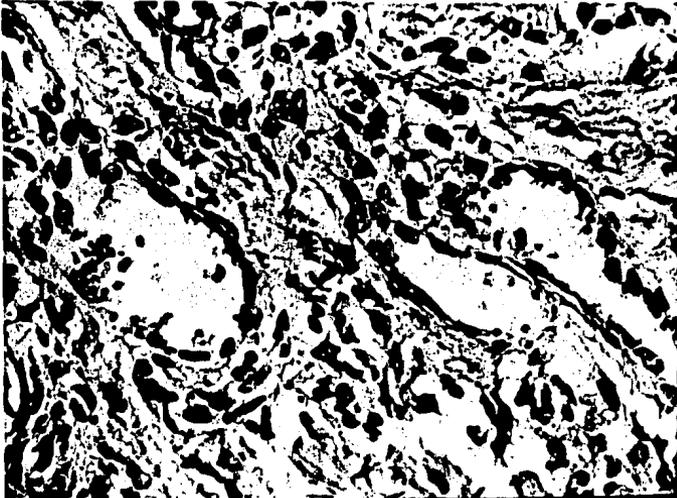
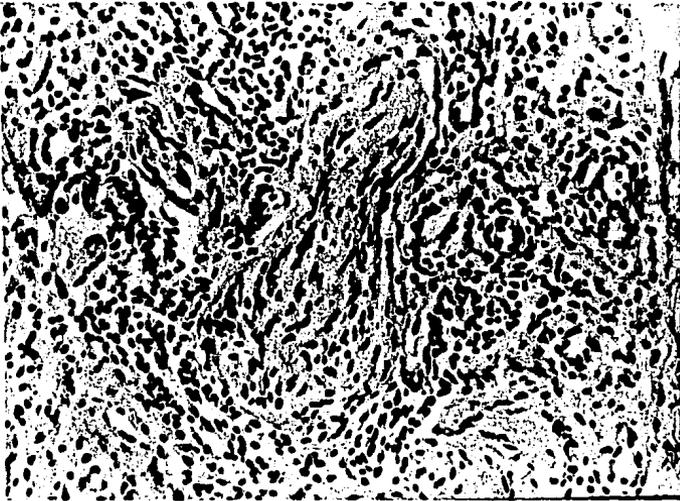


Fig. 8: VASODILATACION.
(TRICROMICA DE MASSON 40X).



**Fig. 9: FIBRAS NERVIOSAS, INFILTRADO
DE LINFOCITOS E HISTIOCITOS
ALREDEDOR (H/E 40X).**

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Los detalles observados mediante su uso son que las células de la capa basal tienen parcialmente grandes vacuolas paranucleares, que a veces dividen estructuras de la membrana ⁴⁰.

El estrato granuloso tiene grandes complejos intercelulares de desmosomas, que llegan a formar puentes cruzados en el espacio intercelular ⁴⁰. Hay dilatación del espacio intercelular de la capa basal y el espinoso, con fenómenos de acantolisis. Hay numerosas células de éstas con vacuolas que semejan mitocondrias y estructuras granulares polimorfas ⁴⁰.

No se ven melanocitos, ni células de Langerhans ⁴⁰. - Se han observado células de Merckel cerca de la capa basal con característicos gránulos electrodensos de 80 a 100 nm de diámetro ⁴⁰. Los gránulos de los mastocitos se observan cerca de la membrana basal ^{14, 15}.

A nivel de la dermis existe vasodilatación y edema, y el citoplasma del endotelio está electrodenso ⁴⁰.

Cada célula de schwann se rodea de numerosos axones entre 20 a 30 en diferentes diámetros ³⁴. Se observa aumento

del componente neural que puede ser normal, degenerativo y distrófico ¹⁰ . Tienen elementos formadores de fibras nuevas, -- que tienen apariencia normal pero desorganizada ⁶⁰ . Hay vacuolización del citoplasma de las células de schwann y fibras nerviosas y pierden su estructura mitocondrial ^{14, 15} , no tienen -- retículo endoplásmico y vacuolas membranosas, en otras son totalmente normales pero, aumentadas en número ²⁵ . Ciertos -- axones están edematosos, quizás como reacción inespecífica al -- daño y distróficos rodeados de bandas de Bugner ^{60, 61} ; tienen engrosamiento que varía de una estructura normal y neurotúbulos a tubos vacíos rodeados de células de schwann ²⁵ . Estos tubos vacíos son más evidentes en dermis superior ¹⁰ . No son más numerosas las células de schwann y fibrillas dentro del citoplasma ¹⁰ .

Muchos de estos axones no mielinizados están en zonas subepidérmicas con mitocondrias y gránulos de 80 a 100 nm de -- diámetro ⁴⁰ .

Algunos axones mielinizados tienen fragmentación focal de las capas de mielina y sus estructuras ^{14, 15} . La degeneración fibrilar no mielinizada varía según el corte, y se apreciaba en micras dispuestas como varillas, alargadas, como punti--

lleo aislado o en grupos ^{10, 25} y llega a ser tan extensa que a partir de la unión dermoepidérmica toma el plexo nervioso cutáneo, no influenciado por el infiltrado ¹⁰, estas fibrillas nunca llegan a ser intraepidérmicas ^{10, 25}.

La degeneración es menos pronunciada en dermis superior y media, en donde se ubica el infiltrado alrededor de nervios y aún menos en dermis profunda ^{10, 25}. La proliferación de axones y células de schwann son simultáneas ⁶⁰.

Existen otras células en íntima relación con la fibra nerviosa ¹⁰. Hay aumento de fibroblastos y a veces pasan por células de schwann ^{3, 42}, y están por debajo de la unión dermoepidérmica que se agregan a los schwannomas ^{10, 25}. Sólo hay un caso descrito con engrosamiento de la íntima arteriolar y hay casos descritos en la literatura con 2 meses y de 1 a 2 años con alteraciones neurales evidentes, a pesar de su corta evolución ²⁵.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Debido a la relación o asociación con otras entidades - deben realizarse los estudios de laboratorio y gabinete correspondientes .

Hay que realizar un estudio hematológico completo pues se reportan alza de la velocidad de eritrosedimentación y eosinofilia; bioquímica sanguínea debido a su asociación con la diabetes mellitus, y examen urinario debido a la relación con padecimientos renales que se acompañan de uremia 2, 19, 26, 33, 34, 37, - 44, 57, 65 .

Estudios de los factores inmunológicos como la IgE, - pueden apoyar el diagnóstico aunque, puede ser encontrado en -- otras dermatosis .

Por estudios de inmunofluorescencia se describen en - algunos casos depósitos granulares de IgG y fijación del complemento a nivel de la unión dermoepidérmica ⁴⁹ , otros describen la negatividad de las mismas ^{14, 15} . Se cita la posibilidad de asociación a enfermedades ampollasas ⁴⁵ . Las intradermoreacciones a base de extractos de insectos y antígenos microbianos y

pruebas de fotoparche 2, 9, 13, 45, 48, 54, 65, 67, 72 .

Se deben descartar problemas del sistema digestivo con estudios de tránsito intestinal o serie esofagogastroduodenal, bioquímica de la secreción gástrica o biopsia intestinal 32a, 32a1, - 34, 47, 48, 65 , aunque en este punto haya discrepancia de los au tores 34, 59 .

Cuando se sospeche de problemas de origen endocrino- lógico en sus diferentes variantes, un buen interrogatorio y un exa men físico dan las pautas necesarias a tomar 2, 13, 33, 65 .

Existe un estudio realizado por Sheskin y colaboradores utilizando el espectrómetro para medir ciertos metales como el - cobre, hierro y el zinc a partir de los nódulos, y de sus casos re visados mencionan que los niveles de zinc y hierro se elevan en - los nódulos al doble que los encontrados en la piel normal. Aún no está claro si estos niveles tienen relación con el estado de la enfermedad. Sin embargo, se sugiere que la elevación del zinc es directamente proporcional a la severidad de las lesiones 63 .

Se aconsejan estudios a nivel epidérmico 14, 15 , de - los apéndices 2, 14, 15 , de la vasculatura dérmica y sobre el - tipo de celularidad 14, 15 .

DIAGNOSTICO

Este se realiza por el aspecto objetivo de la morfología de las lesiones nodulares características, su predominio en extremidades en áreas de extensión, tendencia a la simetría, el prurito desquiciante, su mayor prevalencia en mujeres, alrededor de - la quinta década de la vida, su rebeldía al tratamiento 2, 9, 14, 15, 18, 19, 22, 41, 49, 50, 59, 62, 65 .

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Liquen Plano Hipertrófico : Afecta más los miembros inferiores y de estos la cara anterior de las piernas, o pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo. El prurito puede ser discreto, puede faltar o ser muy intenso. Son elevaciones redondas, agrupadas o aisladas que forman placas de pocos centímetros de diámetro, con disposición lineal, de color violáceo-rosa o café, irregulares, salientes, cubiertas de escamas adherentes con masas córneas grisáceas, con depresiones areolares en su superficie. En la histología hay hiperplasia epidérmica, con daño a las células basales, caída del pigmento y melanófagos en dermis superficial. El infiltrado es mononuclear predominantemente y esta unido en banda a la epidermis y a veces la invade. No hay cambios neurales evidentes 2, 9, 26, 42, 54, 59 .

Escoriaciones Neuróticas : Estos pacientes son concientes del daño que se hacen en la piel. La personalidad que predomina es la neurótica, tienen una reacción psicógena y el deseo imperativo de manipularse. Siempre en estos pacientes se debe descartar una piel atópica ³⁹ .

Borda en 19 casos describe que la edad es a partir de los 40 años

de edad. En general es excepcional antes o en la pubertad ⁶ . --
 El tamaño de la escoriación es de 0.5 cms. de diámetro, cubier-
 to de costras sanguíneas o melicéricas, sobre una base eritema-
 tosa ³⁹ . Sus antecedentes con el tiro en gatillo que dispara so-
 bre personas predispuestas. Los más frecuentes fueron : padres
 muy severos, desórden psicológico o psiquiátrico adyacente, ma-
 nifestaciones psicósomáticas. Se puede diferenciar desde el pun-
 to clínico, morfológico e histológico. La histología muestra una
 gran úlcera con leve infiltrado en su periferia, el resto de la piel
 es normal ^{6, 39} .

Liquen Obtuso Vulgar : Afecta las caras anteriores de las pier-
 nas. Son de lenta evolución. El prurito es poco e inconstante.
 Se presenta tanto en el hombre como en mujeres. Son lesiones
 salientes, hemiesféricas, irregulares, bien limitadas que se cu-
 bren de una capa córnea más gruesa. Se acompañan de liqueni-
 ficación circunscrita formando placas pruriginosas, de color tras-
 lúcido o rosado que no llegan a descamar. A la histología no se
 evidencían los cambios neurales ^{2, 9, 54} .

4 Queratoacantomas Múltiples o Solitario de Ferguson-Smith :

Son neoformaciones con tapón de queratina central, siendo menos
 evidente en las de tipo múltiples. Van de 1 a 3 cms. de diámetro

pero, pueden llegar a 5 cms. No hay prurito. La histología es parecida con respecto a la hiperplasia pseudoepiteliomatosa. En el resto hay atipia celular, disqueratosis, queratinización y no -- hay cambios neurales 26, 42 .

Cimiciasis : Las lesiones son pápulas y/o vesículas con costras hemáticas. Predominan en tronco y miembros. La histopatología muestra a veces espongirosis y engrosamiento de nerviecillos pero, de cambios diferentes al prurigo nodular 42 .

Prurigo solar : La variedad de grandes pápulas puede llegar a confundir. La histopatología muestra en epidermis acantosis -- moderada a expensas de procesos interpapilares, no hay excitosis. El infiltrado es crónico y perivascular no hay cambios neurales tan evidentes 42 .

Verruga Vulgar : Son neoformaciones verrugosas y asintomáticas. La histología muestra hiperqueratosis y papilomatosis accentuada y a la microscopía electrónica se demuestran las partículas virales 42, 50 .

Dermatitis Crónica : Quizás parecida en el inicio debido a la liquenificación. En la histología predomina la acantosis 42, 50 .

Lepra Lepromatosa Nodular : Sus nódulos no son queratósicos, y aquí son evidentes los trastornos de la sensibilidad. En la histopatología se observan los histiocitos vacuolados y con tinción de Fite-Faraco se evidencian los bacilos de Hansen ^{9, 42} .

Reticulosis Mastocitaria Maligna : Hay infiltración con induración nodular diseminada. El prurito es raro e intermitente. La histología y el citodiagnóstico demuestran un infiltrado considerable de mastocitos en dermis, médula y ganglios ^{9, 65} .

Leucemias Cutáneas (Biesiadecki 1876)

Leucemides (Audrey 1902) : Son nódulos grandes. El hemograma, adenograma y mielograma muestran la proliferación de histiocitos, orientándonos hacia el diagnóstico ⁹ .

Prúriga Linfádénico de Dubreuil : Hay pápulas y vesículas, con tamaño de milímetros a grandes, son duras, urticariformes; pueden ser escoriadas o no. Hay prurito, adenopatía, fiebre y alteraciones sanguíneas. Con la clínica y la morfología de las lesiones hacemos el diagnóstico ⁹ .

Liquen Amiloide : Generalmente se localizan en piernas. Se presentan lesiones elevadas, casi juntas, cónicas o planas, de color rojo amarillado o transparentes. Al unirse forman placas-

con superficie de aspecto verrugoso. Son muy pruriginosas. A la histopatología se observa depósitos de material eosinófilico in trapapilar y que es fisurado, pudiendo extenderse y hacer aplanar las papilas 2, 26, 42, 54 .

Neurodermatitis Circumscriba (1865) : Se presenta desde la infancia, evoluciona por brotes. Formada por pápulas, eritema, escamas, liquenificación y costras hemáticas agrupándose en placas, de aspecto seco. Se localiza en el cuello o cualquier otra parte del cuerpo. El prurito sufre fases de inactividad. La histopatología difiere de los acentuados cambios epidérmicos del prúrigo nodular 2, 54, 59 .

Prúrigo Melanótico del Dorso : Se ve más en mujeres de 30 años de edad, morenas y de cabellos negros. Se localiza en las regiones escapulares y son simétricas. Son placas formadas por pápulas, elementos leucodérmicos pseudoatróficos y melanodérmicos. Puede afectarse los miembros superiores o generalizarse. Estos pacientes tienen antecedentes de disendocrinia, insuficiencia hepática o renal 9, 65 .

Tuberculides Nodular Profunda : Son nódulos indoloros que evolucionan por brotes, afecta a las mujeres y se localiza a piernas.

La histopatología hay una hipodermatitis lobulillar 42 .

Fibroqueratomas Múltiples Acrales : Rara manifestación del fibroqueratoma digital adquirido. Son neoformaciones que se presentan en las extremidades. No hay prurito. A la histología — los cambios neurales del prúrigo nodular dan la pauta 56 .

Colagenosis Perforante Reactiva : Entidad descrita por Mehregan en 1967, caracterizada por pápulas de 5 a 10 mm., que desaparecen entre 6 a 8 semanas, saliendo nuevas posteriormente. — Aparecen en respuesta a un trauma, persisten en dichos sitios, — en donde toman disposiciones lineales. No se acompañan de prurito. Más frecuente en la infancia a partir del primer año de vida y es raro en los adultos .

La herencia es autosómica recesiva. La histopatología muestra en el centro papila ensanchada conteniendo material necrobiótico muy basófilo que se expulsa a través de la epidermis 2, 9, 42 .

T R A T A M I E N T O

Antihistamínicos : En estos pacientes han sido probados todos los tipos que hay en existencia, con resultados nada alentadores. Ni aún con aquellos que funcionan bien en ciertas dermatosis pruriginosas. Los antihistamínicos H-1 como la bien conocida Hidroxicina, han sido administrados sólo o combinados con los H-2, sin obtener resultados halagadores. Los efectos indeseables reportados son la somnolencia acostumbrada y el aumento de la viscosidad de las secreciones, desencadenando las crisis asmáticas en aquellos predispuestos, de los H-1 y las náuseas y la ginecomastia con los H-2 9, 67, 73 .

Corticosteroides : Han sido utilizados en la gran mayoría de estos pacientes, en forma intralesional. Sólo o combinados con otras terapéuticas. Algunos autores recomiendan los de mediana potencia. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido nada alentador, la mayoría de las veces inútiles. Además sus frecuentes efectos indeseables limitan su uso, por lo que no son recomendables. Entre los usados están : triamcinolona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona, beta-dexa y parametasona 2, 9, 13, 18, 25, 32a-32a1, 37, 44, 50, 66, 67, 73 . El uso del --

ACTH como regulador hormonal, sólo o combinados con esteroides intralesionales 11, 22, 29 . Gay Prieto y colaboradores -- (1959) ensayan infiltraciones de hidrocortisona con hialuronidasa, con tres aplicaciones a la semana durante un mes. Con algunos resultados satisfactorios, en base con uso testigo con suero fisiológico. Mencionan que a la tercera aplicación disminuía la resistencia de la entrada del líquido ² .

Vitaminas : Han sido utilizadas la A y la D2, ésta última por -- sus propiedades de disolver los granulomas, con dosis de 600,000 UI cada 8 días ^{2, 18, 49} . La vitamina B12 junto al ácido fólico, el hierro y el calcio han sido utilizadas en los casos del síndrome de malabsorción, que en ciertos casos han controlado al paciente 2, 24, 26, 32a-32a1 .

Dieta Libre de Gluten : Esta consiste en la eliminación de la cebada, la avena y el germen de trigo. Aquellos casos con enteropatía al gluten como explica Howell y Goodwing, asociados al calcio, esteroides oclusivos, vitamina B12, ácido fólico y hierro oral o IM dicen controlarlos. Pero, que deben de continuar en estricto control médico 2, 24, 32a-32a1, 47 .

Antireumáticos no Esteroides : El benoxaprofen fue usado por

casualidad en un caso que además de prúrigo nodular presentaba osteoartritis. Las lesiones se frenaron y empezaron a desaparecer. Luego fue ensayado en otro caso sin artropatía degenerativa a dosis de 600 mg por día por 2 semanas .

Bajo control clínico-morfológico y biopsia antes y después del tratamiento se aplanan las lesiones, disminuye el infiltrado dérmico y hay poca atrofia. El mecanismo a través de la cual actúa es desconocido ^{31, 67} .

Entre sus efectos indeseables están la intolerancia gástrica e intestinal, tinitus y cefalea ⁶⁷ .

Radioterapia : Ha sido otra arma terapéutica, aplicada sobre las lesiones en donde estos rayos Grenz han logrado poco control sobre el prurito ^{2, 13, 67, 73} .

Clofazimina : Belaube y colaboradores, mencionan el uso de clofazimina, droga usada por Browne por primera vez en 1962 para la lepra. Su uso en el prúrigo nodular de Hyde se debe a sus propiedades inmunoestimulantes sobre la fagocitosis a nivel de neutrófilos. La dosis utilizada es a razón de 100 mg cada 8 horas por 4 a 6 meses. Se han obtenido resultados moderados. Este medicamento tiene la propiedad de formar cristales naranja-amarillos en riñón e intestino. Otros efectos indeseables como la —

pigmentación morena de la piel, a través del sudor y el color naranja de la orina; es capaz de originar infarto esplénico ⁵ .

Psicoterapia y Psicotrópicos : En otros casos se aconseja terapia emocional o psiquiátrica, el uso de tranquilizantes o de sedativos, según sea el caso ^{37, 59, 73} .

Sulfonas : Su uso por sí solas no han sido efectivos pero ahundadas a la talidomida y para reducir la dosis de ésta última se han visto algunos buenos resultados ⁹ .

Puvaterapia : La fotoquimioterapia utilizada por Vaataine y colaboradores con el uso de baños de trioxsalen (50 mg en 150 litros de agua), las radiaciones son a razón de UV - A a $15\text{J}/\text{cm}^2$. Se considera la respuesta trifásica : originando un recambio rápido de las células epidérmicas, reduciendo la hiperplasia y disminuyendo el infiltrado inflamatorio, interrumpiendo así el ciclo prurito-rascado . Con este método se reportan del 60 al 90 % -- buenos resultados y del 30 al 70 % como moderados. Sin embargo, puede presentarse recaída y desarrollo de más lesiones como fenómeno tipo Koebner inducida por reacción fototóxica. Las bases farmacológicas de su beneficio son oscuras. La Puvaterapia con psoralenos tópicos resultó mejor que la que usa psorale-

nos sistémicos. Cuidados con las quemaduras ^{21, 37, 67, 71} .

Criocirugía : Esta última medida terapéutica ya había sido usada en forma aislada. Sobre este método se conocen referencias desde el año 2,500 A. C. , en el " papiro quirúrgico " .

Pero no fue hasta que Cooper y Lee en 1961, encuentran el anticongelante ideal el nitrógeno líquido en la que alcanza temperaturas - hasta de -196°C que son aplicados con probetas especiales. La - mejora puede ser detectada a la tercera aplicación, las bases de acción son de criodestrucción. Con la anestesia se rebaja el umbral al dolor en cada aplicación, al congelar la lesión se espera - la demarcación de un halo alrededor y posteriormente se aplica - el esteroide por su efecto antiinflamatorio ^{2, 25, 30, 37, 66} .

Medidas Locales : El vendaje elástico compresivo en ciertos ca sos, ha dado buenos resultados, bloqueando el rascado se rompe el círculo vicioso y las lesiones empiezan a aplanarse ⁶⁰ . El - curetaje de las lesiones o la extirpación quirúrgica de las mismas han sido utilizadas con nulos resultados, ya que reinciden en el -- mismo lugar ^{2, 13, 44} . Se recomienda algún pasatiempo para distraerse. Los antipruriginosos tópicos como el mentol del 1/2 ó 1/4%, entre otros. Pastas alquitranadas o saliciladas con efec to reductor o queratolítico (Crisarobina al 10% en barniz). En

un tiempo fueron utilizadas las inyecciones de azul de metileno intralesional, pero el gran dolor local y el edema limitaron su uso y que a grandes dosis provocaba necrosis importante en el área. Entre otras medidas terapéuticas están la electrocoagulación o ducha filiforme de Darier, neuropléjicos y emanaciones de radio ² 9, 13, 22, 66, 67, 73 .

El uso de desensibilizantes específicos e inespecíficos basándose más que todo en la respuesta de la atopía ^{22, 65} .

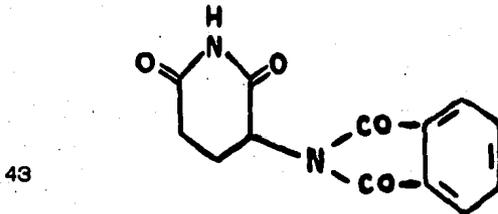
TALIDOMIDA

Historia : La talidomida fué sintetizada por vez primera en el - año de 1956, por el médico aleman Kunz, en su mismo país. Su nombre en el mercado fue Contergán y Talargán ⁴ .

En un principio esta droga fue utilizada con fines hipnóticos y/o sedativos. Se observaba que en los animales de experimentación después o durante su efecto de un inicio no producía disminución - de la actividad motora ⁴³ .

Química : Es una droga de origen sintético que se encuentra dentro de las drogas no-quimioterápicas y pertenecen al grupo químico de la Piperidinadionas ⁴³ .

Su fórmula es la siguiente :

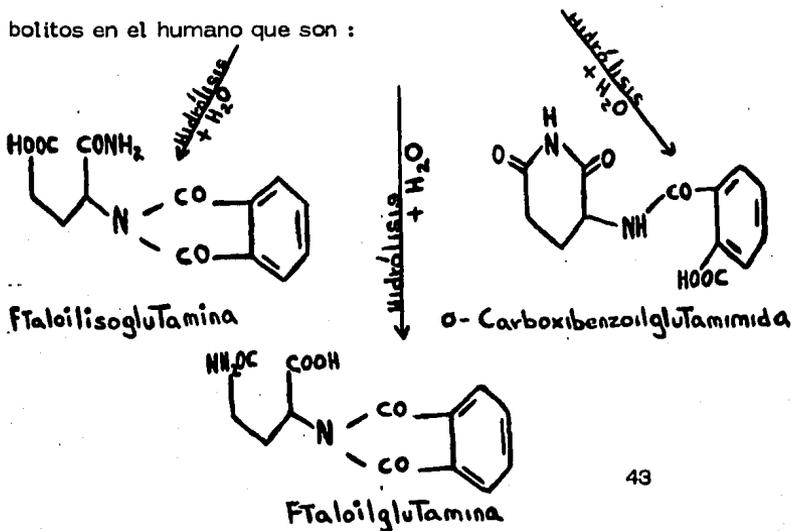


Su nombre genérico es la -N-phthalimidoglutarimide ⁴³ .

Es un derivado del ácido glutámico y está en relación con la berrmegrida y la glutetimida, pero que son diferentes en base a su acción farmacológica .

Característica : Es un polvo cristalino, blanco, inodoro e insípido. Es poco soluble en agua y muy soluble en alcohol ⁴³ .

Farmacocinética : Se metaboliza a través de hidrólisis espontánea en varios tejidos del organismo. Se absorbe muy bien por todas las vías incluyendo la digestiva ^{27, 43} . Esta hidrólisis permite la apertura de los anillos y origina sus principales metabolitos en el humano que son :



43

La mayoría se excreta por riñón ^{27, 43} y poca cantidad por bilis ²⁷ .

Acción : Como ya describimos en un principio se pensó que su efecto era sólo sedativo o hipnótico con dosis establecidas o muy altas. Produce sedación, somnolencia o sueño profundo con do-

sis muy altas ^{27, 43} . A pesar que deprime al sistema nervioso central por un mecanismo diferente a los barbitúricos, no llega a causar incoordinación, narcosis o depresión respiratoria ^{27, 49} . Realmente es muy poco lo que se conoce de su modo de actuar, pero hay evidencias que sea, quizás por un efecto directo - sobre el tejido mesenquimatoso y el vascular ⁴ . Tiene una potente acción antiinflamatoria : - sobre la quimiotaxis de los neutrófilos, sobre la fagocitosis de los neutrófilos, a nivel de la inmunidad celular y humoral (Coulson y colaboradores muestran que dos de sus derivados tienen acción sobre ambas) ⁴ , efecto inmunosupresor pues permite la mayor sobrevivencia de los injertos de piel y los alotransplantes, modificando quizás los antígenos donadores para ser reconocidos ⁴ , antagonista o mediador de la prostaglandina E₂, F₂ histamina, 5-hidroxitriptamina y la acetilcolina; y efectos neurales como sobre la proliferación o anomalía del tejido nervioso y sobre los axones ⁴ .

Dosis : La mayoría coincide que es entre los 100 mg dos veces al día o en dosis de 400 mg diarios .

Como dosis de sostén está entre 50 a 100 mg por día ^{27, 37, 43, 49} .

Otras Condiciones de Uso :

- Reacción Leprosa .
- Prúrigo Actínico .
- Lupus Eritematoso Discoide .
- Estomatitis Aftosa .
- Enfermedad de Behçet .
- Pioderma Gangrenoso .
- Colitis Ulcerativa .
- Enfermedad de Weber Christian.
- Neuralgia Post-Herpética .
- Injertos de piel .
- Aló-transplantes ⁴ .
- Corticoestropeo .

Efectos Indeseables : El más temible de todos es el efecto teratogénico de la droga, que fue descrita en Alemania en 1960 y que se comprobó en la coneja y en la mujer entre los 28 y 42 días de embarazo, siendo capaz de ocasionar malformaciones como la focomielia, atresia esofágica y la atresia intestinal ^{27, 43, 67} .

En 1961 en Westphalia, Lenz sugiere la posibilidad de relación entre talidomida/teratogénesis, y a fines de ese mismo año (noviembre), la retiran del mercado ^{4, 23} . Virtualmente a corto plazo no es tóxica en animales de experimentación ²⁷ . La toxicidad

dad crónica es rara, sin embargo, con el uso prolongado podemos encontrar debilidad muscular, polineuritis, que va en relación a la cantidad ingerida pues, su punto de acción es el tejido nervioso, cambios que son reversibles una vez suspendida la droga 27, 43, 49 . El primer reporte de polineuritis fue hecho por Burley en 1960 y en 1961 Fullerton y Kremer lo confirmaron, seguidos de varios autores en diferentes países que así lo manifestaron 4 . También se ha reportado glositis, reversible al discontinuar el medicamento 27, 43, 49 .

Entre los efectos hematológicos han sido reportados leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia 49 . A nivel cutáneo tenemos eritema, urticaria, eritema multiforme. Los accidentes trombóticos y tromboembólicos se han señalado por el Comité Francés de Farmacovigilancia 49 .

Nougué y colaboradores reportan un caso con sangrado transvaginal que cedió al suspender la droga 49 .

Contraindicación : Mujer en edad sexual activa 43 .

Uso en el Prúrigo Nodular de Hyde : Debido a su liga posible a mecanismos neuropáticos se inicia su uso en 1972 con Sheskin, que la usó en un grupo de tres mujeres israelíes con 8, 14 y 24 años de evolución con la dermatosis. Las dosis que él usó fue—

ron de 300 a 400 mg por día calculando a razón de 6 mg/kg de peso por día. Conforme se observaba la mejoría clínica e histológica se bajaba la dosis a 100 mg por día, con 50 mg se observaron recaídas. Este medicamento curiosamente normaliza los niveles de zinc y el hierro que están elevados en los nódulos.

Al suspender el medicamento los niveles iniciaban su ascenso. - Es interesante señalar que el medicamento no afecta los niveles - de estos metales en los nódulos de la lepra. Por este motivo se ha sugerido que la acción no sea a través de afección directa en - los metales. " per sé " 4, 27, 63, 64 .

Mattos nos da la primera publicación en Brasil en 1973, usándola en un caso que tenía intentos suicidas. Utilizó dosis de 300 mg diarios y a los 15 días se vieron resultados sorprendentes 4, 46 .

Existen 8 casos de pacientes mexicanos que fueron tratados con - talidomida, corroborando el efecto del medicamento sobre el prúrigo nodular. Tres de ellos publicados 3, 8, 35 .

Los casos no presentaron ningún efecto colateral. La efectividad de la droga se comprobó desde los 15 a 30 días de ingesta. La - dosis utilizada generalmente fue de 200 mg por día, que al ver la mejoría se bajaba a 100 mg por día. Algunos casos fueron ilustrados con el control histológico de antes y después del medica--mento, con resultados excelentes 3, 8, 35, 37, 49 . No se co-

munica la evolución posterior al suspender el medicamento .

Hans Van den Broeck la utilizó en dosis de 200 mg por día por 8 - meses con buenos resultados en pacientes. El supone que el medicamento tiene su efecto a nivel central, disminuyendo la percepción periférica del estímulo del prurito. Pero, esto último no — nos explica el ¿Porqué ? los otros sedativos no le producen el mismo efecto. Ya se ha mencionado el efecto directo sobre el tejido nervioso, y su acción parece ser similar al daño nervioso que da la polineuritis .

Como hemos descrito muchas son las publicaciones en donde la talidomida mostró su ayuda en estos casos, sin embargo, eso no impide que se sigan buscando otro medicamento semejante o más — efectivo, fácil de obtener y administrar y que llegue a curar del — todo a estos agobiados pacientes .

P R O N O S T I C O

No hay tratamiento específico ⁹ . Debido a la intensidad del prurito y sus consecuencias, así como el fracaso terapéutico producen alteraciones psíquicas de irritabilidad, ansiedad y depresión, que en ocasiones los mueve a que atenten contra su vida ² .

En aquellos casos en los que se asocia o relaciona con enfermedades renales, digestivas, sistémicas, en otras, mejorando las condiciones de fondo, algunas veces se llegan a controlar bien .

La talidomida en estos pacientes produce una mejoría evidente, aunque no siempre permanece desafortunadamente. Esta droga ha dejado de ser producida por la casa Grunenthal de Alemania que originalmente la sintetizó .

La obtención de este medicamento se ha convertido en la actualidad en un serio problema .

O B J E T I V O S

- 1.- Determinar la incidencia del Prúrigo nodular de Hyde en el -
C. D. P. en 25 años (1959 - 1984) .
- 2.- Conocer sus principales características epidemiológicas .
- 3.- Presentar detalladamente la alteración clínica e histopatoló-
gica más frecuentes y constantes .
- 4.- Ejemplificar 5 casos clínicos y la efectividad de la talidomi-
da .

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Revisión de los archivos del laboratorio de histología del - -
C. D. P. en 25 años (1959 - 1984) .
- 2.- Presentación de los datos clínicos registrados en las histo--
rias clínicas enviadas al laboratorio y revisión de todas las -
laminillas histopatológicas .
- 3.- El estudio de material de biopsia fue realizado con hematoxil
ina y eosina en todos los casos .
En 8 casos se efectuó una tinción de Masson .
- 4.- Valoración retrospectiva de 5 casos tratados con talidomida.

R E S U L T A D O S

- 1.- De un total de 15,040 biopsias recopiladas en 25 años (1959-1984), en los archivos de histopatología del C. D. P. , 26 correspondieron a Prúrigo nodular de Hyde, lo que equivale al 0.17%. Los años en que más casos se diagnosticaron fueron en 1981 6 casos; en 1966 y 1982 5 casos en cada año y 4 casos en 1983 .
- 2.- Con relación al sexo de predominio fue en las mujeres con 77% .
- 3.- En la gráfica No. 2 se observan las edades de presentación - siendo más frecuente entre los 20 y 59 años .
- 4.- En la gráfica No. 3 se muestra la topografía por más de un segmento, con claro predominio de las extremidades. En el esquema 3a se muestra más claramente lo anterior .
La gráfica 3b presenta la topografía en forma global : diseminada en 81 %, con tendencia a la generalización en 12% y - menos frecuente la localizada con 8%. De las extremidades se ve una franca predilección por los miembros inferiores - (89%) que los superiores (77%) y en tercer lugar el tronco (27%) .
Predominó en las mujeres (17 casos) la topografía en am--

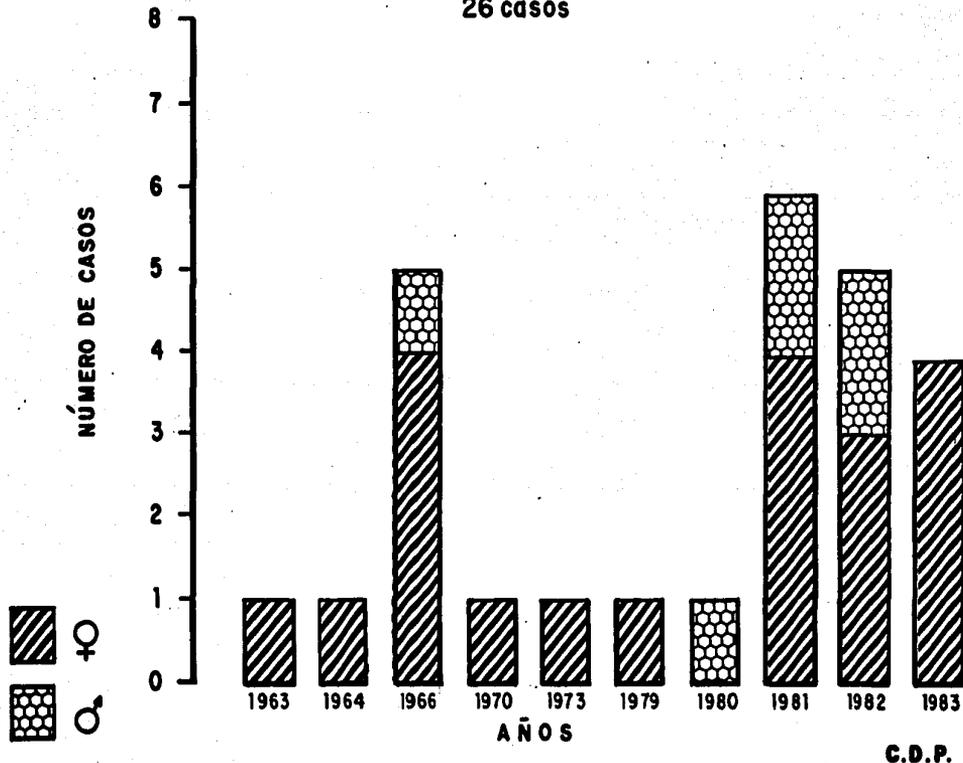
- bas extremidades, pero en los hombres (5 casos) en los -- miembros inferiores .
- 5.- Las alteraciones histológicas se resumen en la gráfica 4 de la epidermis, observando hiperqueratosis (100 %) paraqueratósica (89%); hiperplasia epidérmica (100 %); exocitosis (81 %). Los datos menos frecuentes fueron ortoqueratosis (50 %); espongirosis (23 %); hiperplasia pseudoepiteliomatosa (15 %); en la membrana basal destrucción (38 %), pigmentación (12 %) y vacuolización (8 %) .
- 6.- En la gráfica No. 5 se muestran las alteraciones de la dermis, las más importantes : infiltrado de linfocitos (100 %), histiocitos (100 %) y eosinófilos (69 %). La papilomatosis (92 %); hiperplasia del endotelio vascular (73 %); fibras -- nerviosas gruesas (100 %); fibrosis (85 %) y vasodilatación (65 %) .
- Otras alteraciones fueron la congestión vascular (15 %); infiltrado de plasmocitos (50 %) y neutrófilos (38 %). En los anexos se encontró hipotrofia (15 %), atrofia (12 %) e hipertrofia (4 %) .

Gráfica No. 1

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE

1959 - 1984

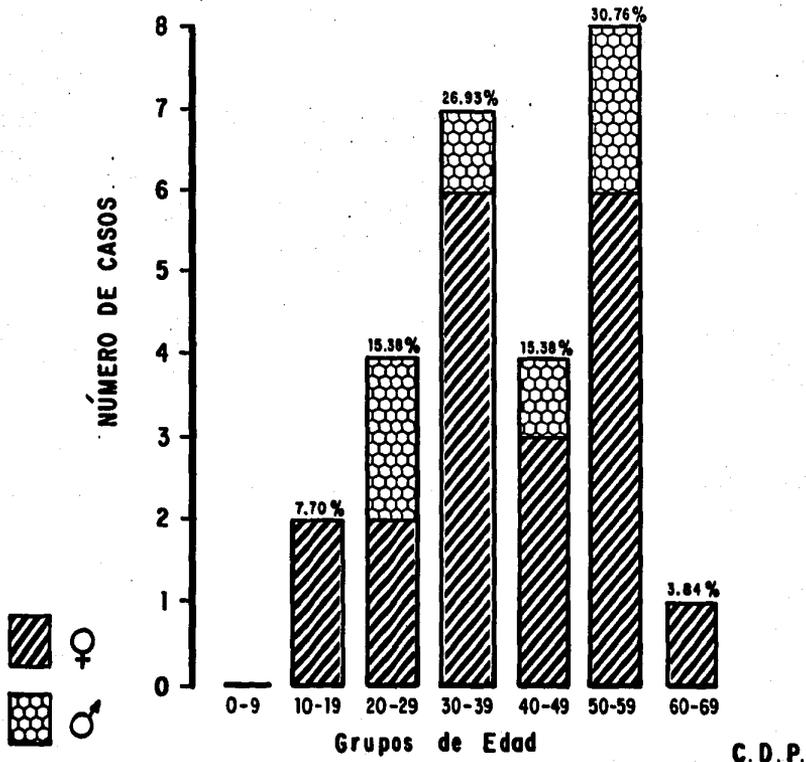
Distribución anual por sexo.
26 casos



Gráfica No.2

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE 1959 - 1984

Distribución por sexo y edad (26 casos)

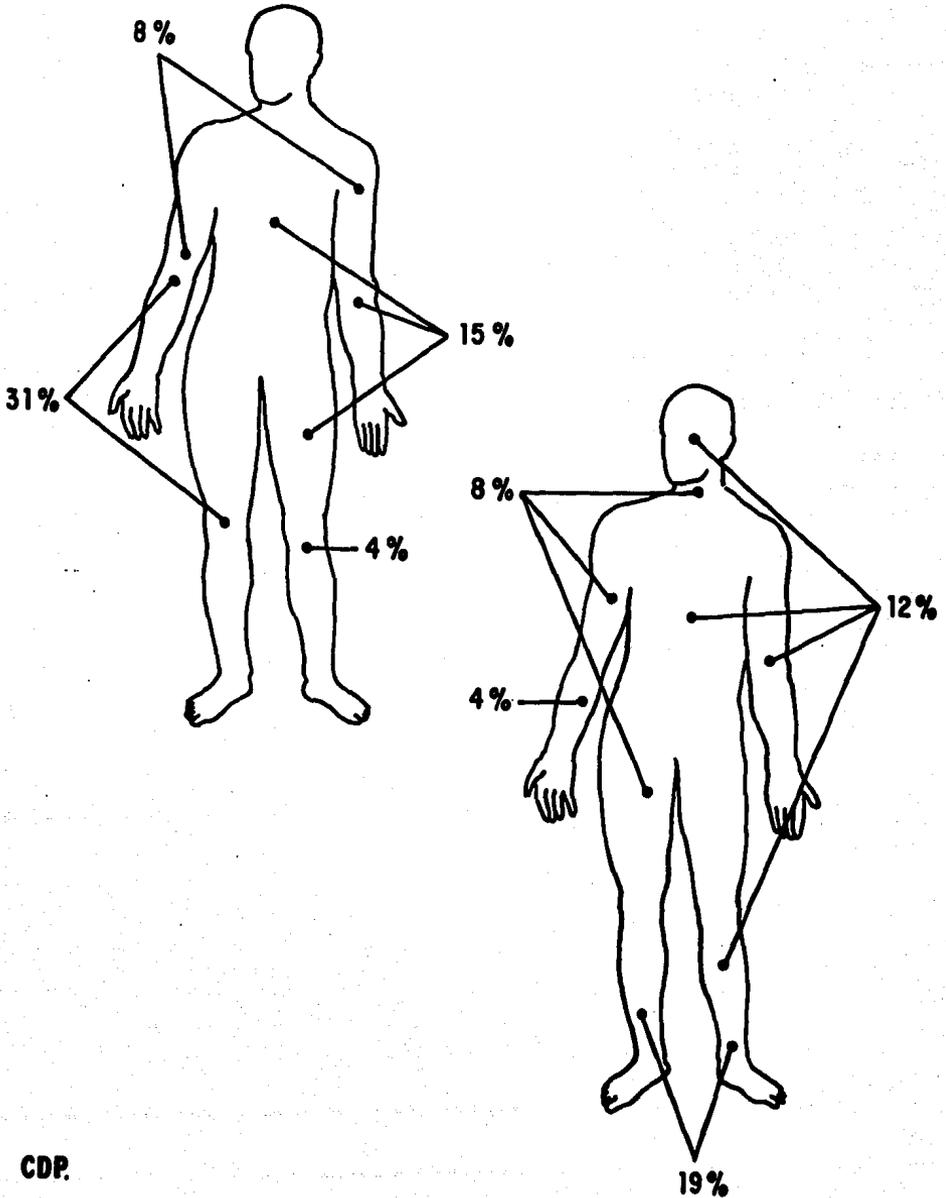


Gráfica No.3 PRÚRIGO NODULAR DE HYDE
1959-1984
DISTRIBUCIÓN POR TOPOGRAFÍA DE MAS DE
UN SEGMENTO
26 CASOS

TOPOGRAFÍA	No. CASOS	%
MIEMBROS SUPERIORES MIEMBROS INFERIORES	8	31
MIEMBROS INFERIORES	5	19
MIEMBROS SUPERIORES TRONCO MIEMBROS INFERIORES	4	15
CABEZA MIEMBROS SUPERIORES TRONCO MIEMBROS INFERIORES	3	12
MIEMBROS SUPERIORES	2	8
CUELLO MIEMBROS SUPERIORES MIEMBROS INFERIORES	2	8
MIEMBRO SUPERIOR IZQUIERDO	1	4
MIEMBRO INFERIOR DERECHO	1	4
TOTAL	26	100

C.D.P.

Gráfica 3-a PRÚRIGO NODULAR DE HYDE
26 Casos
TOPOGRAFÍA



Gráfica No. 3-b

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE

1959-1984

TOPOGRAFÍA EN 26 CASOS

TOPOGRAFÍA	No. CASOS	%
LOCALIZADA	2	8
DISEMINADA	21	81
GENERALIZADA	3	12

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE

1959-1984

TOPOGRAFÍA POR SEGMENTOS 26 CASOS

TOPOGRAFÍA POR SEGMENTO	No. CASOS	%
MIEMBROS INFERIORES	23	89
MIEMBROS SUPERIORES	20	77
TRONCO	7	27
CUELLO	2	8
CABEZA	3	12
+ DE UN SEGMENTO	24	92

CDP

Gráfica No. 4

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE

1959 - 1984

26 CASOS

ALTERACIONES EPIDÉRMICAS

	ALTERACIONES	LEVE	MODERADO	INTENSO	TOTAL	%
1	HIPERQUERATOSIS	2	10	14	26	100
1a	ORTOQUERATÓSICA	5	6	2	13	50
1b	PARAQUERATÓSICA	16	4	3	23	89
2	HIPERPLASIA	3	14	9	26	100
3	PSEUDOEPITELIOMATOSA			4	4	15
4	EXOCITOSIS	14	6	1	21	81
5	DESTRUCCIÓN MB	8	2		10	38
6	VACUOLIZACIÓN MB	2				8
7	PIGMENTACIÓN MB	3				12
8	ESPONGIOSIS	5	1		6	23

MB: Membrana basal.

C.D.P.

Gráfica No.5 **PRÚRIGO NODULAR DE HYDE**
 1959-1984
 26 CASOS

ALTERACIONES DÉRMICAS

ALTERACIONES	LEVE	MODERADO	INTENSO	TOTAL	%
PAPILOMATOSIS	2	18	4	24	92
VASODILATACIÓN	10	7		17	65
CONGESTIÓN VASCULAR	4			4	15
HIPERPLASIA DE ENDOTELIO VASCULAR	15	4		19	73
INFILTRADO	2	20	4	26	100
<u>TIPO:</u> LINFOCITOS	2	20	4	26	100
HISTIOCITOS	2	21	3	26	100
PLASMOCITOS	12	1		13	50
EOSINÓFILOS	13	2		18	69
NEUTRÓFILOS	10			10	38
FIBRILLAS NERVIOSAS GRUESAS	26			26	100
FIBROSIS	5	10	7	22	85
ATROFIA DE ANEXOS		3		3	12
HIPOTROFIA DE ANEXOS		4		4	15
HIPERTROFIA DE ANEXOS		1		1	4

**PRESENTACION DE 5 CASOS
TRATADOS CON TALIDOMIDA**

CASO 1

B. G. M. , paciente femenino de 50 años de edad (expediente No. 17464-83). Casada y dedicada a las labores del hogar. Nació y reside en el Distrito Federal, México. Consulta en 1983 por presentar una dermatosis diseminada a tronco del que afecta la cara posterior en la mitad superior; extremidades superiores afectando los brazos en sus caras dorsales y extremidades inferiores de los que afecta muslos por sus caras anteriores y -- las piernas por todas sus caras. Es bilateral y simétrica .

Dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por numerosas lesiones hemiesféricas, entre 0.5 a 1 cm de diámetro, - aspecto nodular, con costras hemáticas en la superficie algunas confluentes, de consistencia firme, queratóticas, liquenificadas, dispuestas en forma aislada con piel entre las lesiones sana clínicamente. Es de evolución crónica y muy pruriginosa .

En el resto de piel y anexos no se encontró patología .

Inicia hace 4 años con la aparición de " ronchas y granos " en la pierna derecha, sin causa aparente. Acompañándose de un intenso prurito. Hace 3 años le inician en los miembros

superiores y hace 1 1/2 año en el tronco .

Biopsia : Epidermis con hiperplasia pseudoepiteliomatosa. En dermis infiltrado linfohistiocitario y abundantes eosinófilos, disposición perivascular, perianexial y perineural. Fibrosis discreta. Con tinción de Masson se evidencia fibrillas nerviosas con su infiltrado en dermis superficial y media .

El tratamiento anterior fue a base de corticoides, reductores, queratolíticos, lubricantes y antipruriginosos por V. O. , - sin resultado .

Se instala tratamiento con talidomida con el siguiente esquema : 200 mg/día por 15 días; 100 mg/día por 30 días; 50 mg/día por 45 días y 25 mg/día cada/tercer día por 30 días .

Se observan excelentes resultados a los 15 días. Se frenan la producción de lesiones, se aplanan los nódulos y se abole el prurito y como resultado final quedan manchas hipercrómicas .

CASO 2.

B. C. R. , paciente masculino de 53 años de edad (expediente No. 1444 - 81) . Pensionado. Nació y reside en Veracruz
Consulta en 1981 por presentar dermatosis diseminada al tronco - por todas sus caras, extremidades superiores e inferiores en todas sus caras. Es bilateral y simétrica .

Dermatosis de aspecto monomorfo constituido por lesiones hemisféricas numerosas, de 0.5 cms. de diámetro, de consistencia firme, liquenificadas, queratósicas, costras hemáticas algunas confluentes y melicéricas. Manchas hipercrómicas. - -
Piel intermedia de las lesiones aparentemente normal. De evolución crónica y pruriginosa .

En el estudio médico general se atiende de un proceso renal no especificado .

En resto de piel y anexos no se encontró patología .

Inicia hace 3 años con intenso prurito, luego le aparecen "granitos " en la zona de la ingle. Estos les fueron aumentando y extendiendo, hasta tomar la topografía descrita .

En sus tratamientos anteriores están benzoato de bencilo, hidrocortisona por 8 meses .

Biopsia : En epidermis con zonas de hiperplasia epidérmica -- con áreas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa. En dermis superficial hay fibrosis y numerosos vasos. Reacción inflamatoria -- crónica moderada perivascular y perianexial. Hay fibrillas nerviosas gruesas en dermis profunda .

Se inicia el tratamiento con talidomida a dosis de 200- mg por día por 2 1/2 meses, luego se reduce a 100 mg por día - por 5 meses, se le asoció alquitrán de hulla. A los 15 días mostró evidencia notoria de mejoría con aplanamiento de lesiones y - frenando nuevas .

El impétigo secundario fue tratado con sulfato de cobre y vioformo simple en crema .

Durante el tratamiento recibió para el prurito podofilina al 2% en solución alcohólica una vez por semana .

CASO 3

O. C. M. , paciente femenino de 39 años de edad (expediente No. 38123 -80). Ama de casa. Nació y reside en el Distrito Federal, México . Estudiada en 1980 por presentar dermatosis diseminada a cabeza de la que afecta la cara, de tronco afecta cara anterior en medio superior y las extremidades superiores e inferiores por todas sus caras. Es bilateral y tiende a la simetría .

Dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por numerosas lesiones hemiesféricas, aisladas, entre 3 a 5 mm. de diámetro, eritematosas, queratóticas, liquenificadas con costras hemáticas, la piel intermedia de las lesiones es normal. Evolución crónica, pruriginosa .

En resto de piel y anexos no se encontró ningún otro dato .

Refiere que inició hace 2 años con una " ronchita " en el dorso de mano y que le producía mucha comezón y que se fueron diseminando hasta la topografía ya descrita .

En sus tratamientos anteriores usó muchos tipos de cor

ticoides sin mejoría .

Se le practicó exámenes de biometría hemática, química sanguínea y general de orina siendo normales .

Biopsia : Epidermis con hiperplasia epidérmica. En dermis - infiltrado linfohistiocitario moderado con pocos eosinófilos en dermis superficial y media, con disposición perivascular y engrosamiento de su endotelio . Fibrillas nerviosas gruesas con su infiltrado en dermis media .

Se le inició tratamiento con talidomida 200 mg por día por 2 meses, para luego bajarse a 100 mg por día. Con excelentes resultados .

CASO 4

C. C. H. , paciente femenino de 51 años de edad (expediente No. 17944-83) . Ama de casa. Nació y reside en el Estado de México. Estudiada en 19 y presenta dermatosis diseminada a los miembros superiores de los que afecta muñecas y - dorso de las manos, de los miembros inferiores afecta piernas - por sus caras anteriores, tobillos y dorso de los pies. Es bitateral y simétrica .

Dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por numerosas lesiones hemiesféricas, bien limitadas, liquenificadas, - entre 0.5 a 1 cm de diámetro, algunas están agrupadas en placas y otras aisladas, de color griz-pizarra, con costras hemáticas - en su superficie. Es de evolución crónica y pruriginosa .

En resto de piel y anexos sin otra evidencia de patolo-
gía .

Inicia hace 2 años con un " granito " en la cara ante-
rior de la muñeca izquierda, acompañadas de mucho prurito, pa-
ra luego diseminarse hasta la actual topografía .

Tratamientos anteriores usó varias cremas cuyo nombre no especifica .

Se le practicaron exámenes de laboratorio : biometría hemática, química sanguínea y general de orina dentro de límites normales .

Biopsia : Epidermis con hiperqueratosis paraqueratósica. En dermis infiltrado linfocitario y de eosinófilos moderado, -- disposición perivascular; incontinencia del pigmento; fibrosis discreta en dermis superficial y media. Con el Masson se evidencia fibrilla nerviosa gruesa hasta tejido celular subcutáneo .

Se le inicia tratamiento con talidomida a razón de 100 mg por día por 15 días, sin cambios evidentes y luego con dosis de 200 mg por día por 15 días con resultados buenos, desaparece el prurito, las lesiones se aplanan y frena la aparición de nuevas. Dejando lesiones hiperpigmentadas residuales .

CASO 5

R. M. A. , paciente masculino de 53 años de edad (expediente No. 13778-81). Nació y reside en Tuxtla, Gutierrez.- Estudiado en 1981 por presentar dermatosis diseminada a los miembros inferiores de los que afecta muslos y piernas por todas sus caras. Es bilateral y simétrica .

Dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por numerosas lesiones hemiesféricas, queratósicas , unas aisladas y - otras agrupadas en placas, de 4 a 5 cms de diámetro, con escama fina y costras hemáticas en su superficie. Es de evolución crónica y pruriginosa .

En resto de piel y anexos no se encontró patología .

Inicia hace 3 años con " granitos " en las piernas, que le producía mucha comezón y que se le fueron diseminando hasta la topografía descrita .

Tratamiento anterior ha usado diferentes cremas cuyos nombres no especifica .

Biopsia : Epidermis con hiperplasia, con zonas de hiperplasia -

pseudoepiteliomatosa. En dermis el infiltrado moderado de linfocitos con disposición perivascular. Vasos neoformados, algunos congestionados, en dermis superficial y media. Fibrillas -- nerviosas engrosadas en dermis profunda .

Se inicia el tratamiento con talidomida a razón de 200 mg por día, notandose evidente mejoría a partir del quinceavo día. El paciente no regresa a control posteriormente .



**Fig. 10: Caso No 1: LESIONES EN ANTEBRAZO ANTES
DEL TRATAMIENTO.
(CORTESIA DR. F. MORA).**



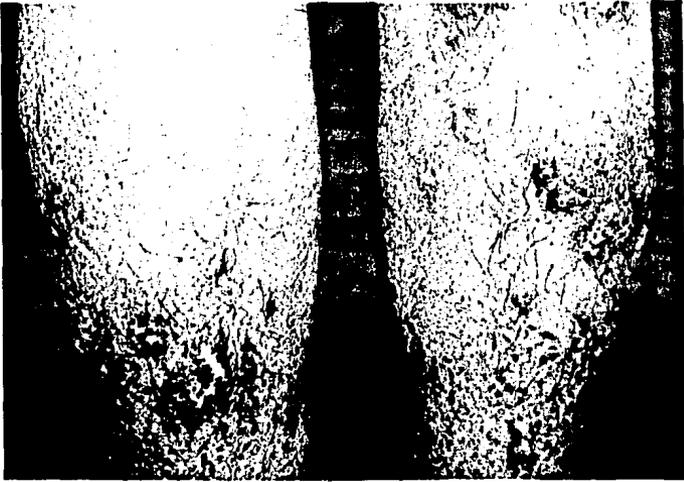
**Fig.11: Caso No 1: APLANAMIENTO DE LESIONES,
DESPUES DE TALIDOMIDA.
(CORTESIA DR. F. MORA).**



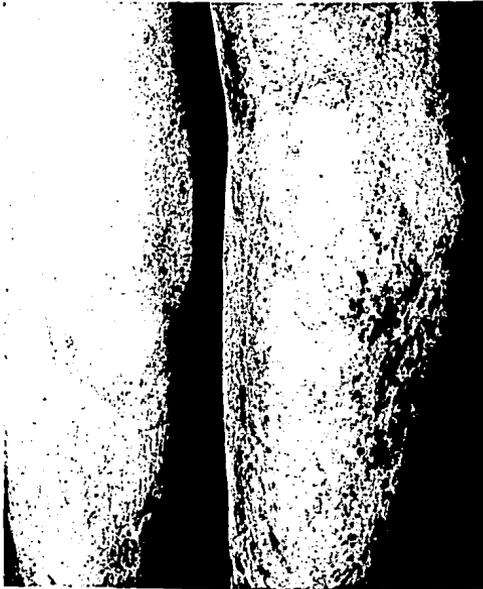
Fig.12: Caso No 1: HIPER
PLASIA EPIDERMICA,
VASODILATACION E IN
FILTRADO PERIVASCULAR.
(H/E 20X).



Fig. 13: Caso No 1: -
FIBRAS NERVIOSAS E IN
FILTRADO CRONICO INES-
PECIFICO PERIVASCULAR Y
NEURAL.
(CORTESIA DR. F. MORA).



**Fig. 14: Caso No 2: LESIONES HEMIESFERICAS,
QUERATOSICAS. ANTES DEL TRATAMIENTO.**



**Fig. 15: Caso No 2: APLANAMIENTO
DE LESIONES, DESPUES DE
TALIDOMIDA. (CORTESIA DR. ARENAS).**

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- 1.- En la revisión de casos de prúriga nodular de Hyde diagnosticados en el C. D. P. en 25 años y confirmados histológicamente, se encontró una incidencia de 0.17%. No se encontró una determinada frecuencia anual, el mayor índice en -- 1981 - 1983 (15 casos) puede deberse a una adecuada sospecha clínica por un mejor conocimiento de la enfermedad en los últimos años .
- 2.- El prúriga nodular predomina frecuentemente en el sexo femenino (77%), lo que coincide con lo más señalado en la literatura, donde se llega a reportar una frecuencia de 9 : 1 .
- 3.- La edad en que los pacientes consultaron más frecuentemente fue entre 30-59 años (73%), pero la edad de inicio de la enfermedad fue en 88% de los 20 - 59 años .
- 4.- Sólo se encuentran referidos en la literatura dermatológica 2 casos en niños de 10 y 13 años. Nosotros encontramos 5 casos en pacientes jóvenes cuyas edades fueron de 7, 12, 16, 17, y 19 años. Al parecer el caso de 7 años se presentó en forma diseminada en ambas extremidades, en una paciente - del sexo femenino, es el más pequeño reportado en la literatura mundial ²⁵ .

- 5.- El Prúrigo nodular de Hyde es un padecimiento que afecta -- más de un segmento en 93 % con localización en miembros inferiores en 89 %. El tronco, cabeza y cuello se afectó en -- casos diseminados y generalizados. La forma localizada se presenta en 8% (2 casos) .
- 6.- El diagnóstico clínico es sencillo en 92 % fue realizado por el dermatólogo en nuestra casuística. En 2 casos se sospechó clínicamente : Escoriaciones Neuróticas e Histiocitoma .
- 7.- La biopsia es un procedimiento básico para la confirmación del diagnóstico, encontramos las alteraciones conocidas, no aportando ningún dato nuevo en este campo. Los datos histológicos más importantes a nivel de epidermis fueron hiperqueratosis moderada (100 %) con paraqueratosis leve y con disposición vertical (89 %) . Tapones córneos en 22 (85 %) casos, y 7 de ellos foliculares. La hipergranulosis fue moderada y evidente en todos los casos, con distribución alterna con la paraqueratosis, es decir, zonas de paraqueratosis con ausencia de granulosa y viceversa . En todos los casos hubo hiperacantosis moderada e irregular. La espongiosis (23 %) es leve y en 3 casos se encontraron microvesículas. En 100 % se presentó elongación y acantosis de los procesos interpapilares, fue moderada en 14, intensa en 9 y leve en 3.

La hiperplasia epidérmica (100%) es moderada y por zonas. Cuatro casos desarrollaron hiperplasia pseudoepiteliomatosa y por zonas. La exocitosis (81%) fue de predominio mononuclear y en 6 casos se asoció con polimorfonucleares, siendo en estos casos lesiones con menos de 5 años de evolución. A nivel de la membrana basal los cambios fueron destrucción (38%), pigmentación (12%) y la vacuolización (8%), lo que no se relacionó con la evolución .

En 7 casos se evidencia la caída del pigmento en dermis y en 2 casos la presencia de melanófagos .

- 8.- Los datos más importantes se encontraron a nivel de la dermis fueron papilomatosis moderada e irregular en zonas - - (92%). La alteración vascular en un 100%, con vasodilatación (65%); congestión vascular (15%) e hiperplasia del endotelio vascular (73%). En casos con menos de 3 años de evolución se evidenció aumento en el número de vasos. Su localización fue en dermis superficial y media. Sólo en 2 casos la localización fue en dermis profunda. Se presentaron infiltrados celulares en focos en 100%. El tipo de células - que predominó fue de linfocitos e histiocitos en 100%, de eosinófilos en 69%, plasmocitos en 50% y neutrófilos en 38%.- Estos tres últimos tipos de células predominan en nuestros -

casos en lesiones con menos de 4 años de evolución .

La disposición del infiltrado fue perivascular, perianexial - (folicular y glandular) y perineural. La localización fue - principalmente en dermis superficial y media y sólo en 3 casos llegó hasta hipodermis en grado mínimo. No se evidenció daño por el infiltrado al músculo erecto del pelo ni compromiso arteriolar o glandular .

Indispensables para la ratificación del diagnóstico histológico son los cambios neurales, que se encuentran en el 100%, se visualizaron en 18 casos con hematoxilina y eosina y en 8 fue necesaria una tinción tricrómica de Masson. La localización fue en dermis superficial y media y en 2 casos también se encontraron en hipodermis .

Los cambios neurales se observaron tempranamente en 4 pacientes con una evolución promedio de 5 meses, siendo uno de dos meses el de más corta evolución. La alteración de - la colágena que se encontró con más frecuencia es la fibro - sis en 85%, siendo mínimo el edema (5 casos) y la esclero - sis (1 caso). Mínima son las alteraciones de los anexos, - hipotrofia de folículos en 15% atrofia en 12% e hipertrofia - en 4% .

- 9.- Los 5 casos que se ejemplifican por su tratamiento con talidomida se presentaron entre la 4ta y 5ta década, con localización predominante en extremidades y prurito severo en todos los casos. No se presentaron enfermedades asociadas con excepción de un caso con afección renal no precisada. — En el resto, la biometría hemática, química sanguínea y general de orina fueron normales .
- 10.- En los 5 casos la talidomida fue muy efectiva. La dosis promedio fue de 200 mg por día. La mejoría evidente se presentó rápidamente entre los 15 a 30 días de iniciado el tratamiento, con desaparición casi completa del prurito. Una vez mejorado el cuadro la dosis usada fue de 100 mg por día con buenos resultados. Ninguno de los casos presentó efectos indeseables durante la ingesta del medicamento .
- 11.- En un caso después de su mejoría, se usa alquitrán de hulla y podofilina al 2% con lo que se mantiene un control mas o menos adecuado de la dermatosis .
- 12.- Concluimos finalmente que el Prúrigo nodular de Hyde es una dermatosis rara pero de diagnóstico sencillo desde el punto de vista clínico basado en su alta frecuencia en mujeres, la presencia de lesiones hemiesféricas, circunscritas, liquenificadas y queratósicas; localizada preferentemente en extre-

midades inferiores y con prurito muy intenso. La histología es diagnóstica, encontrando en epidermis hiperqueratosis con paraqueratosis vertical, hipergranulosis moderada, acantosis y elongación de procesos interpapilares, hiperplasia -- epidérmica, exocitosis mononuclear; en dermis papilomatosis moderada, infiltrado celular con predominio de linfocitos e histiocitos con disposición perivascular, perineural y perianexial, cambios neurales que se pueden evidenciar con hematoxilina y eosina, impregnaciones de plata o tinciones tricrómicas. A la fecha el tratamiento de elección es la talidomida, por lo efectivo y rápida desaparición del prurito, pero -- sigue sin conocerse el mecanismo de acción .

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Abramowitz, W. : Prurigo nodularis. Arch. Dermatol., - 45 1187, 1942 .
- 2 - Aceves, R. : Prúrigo nodular de Hyde. Dermatología, Rev. Mex., 6 (2) : 160 - 178, 1962 .
- 3 - Adame, G. ; Rodríguez, G. y León G. : Prúrigo nodular de Hyde. Dermatología, Rev. Mex. 25 (2) : 179 - 183, 1981 .
- 4 - Barnhill, R. L. and McDougall, A. C. : Thalidomide : Use and possible mode of acción in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. J. Am. Acad. Dermatol. 7 (3) : 317 - 23, 1982 .
- 5 - Belaube, P. ; Devaux, J. ; Pizzi, M. ; Boutboul, R. and Yvan, P. : Small bowel deposition of cristas associated with the use of clobazimine (Lamprene) in the treatment of Prurigo - nodularis. Int. J. Lepr., 51 (3) : 328 - 30, 1983 .
- 6 - Borda, J. y Rufz, R. : Escoriaciones neuróticas. Arch. Argent. Derm., 18 : 187 - 207, 1968 .
- 7 - Cañizares, O. : Manual of Dermatology for Developing Countries. Oxford Medical Publication, Oxford, New York, Delhi p.p. 51, 1982 .
- 8 - Cervera, A. y Arenas, R. : Prúrigo nodular de Hyde trata-

- do con Talidomida. Dermatología, Rev. Mex., 28 (1 - 2) :
85 - 7, 1984 .
- 9 - Cortés, J. L. : Dermatología Clínica Tomo II. Ed. Clínicas de Alergia, S. A. , México. 1972. p.p. 1170-75 .
- 10 - Cowan, M. A. : Neurohistological changes in Prurigo nodularis. Arch. Dermatol., 89 : 754 - 58, 1964 .
- 11 - Crosnier - Servaye, A. : Favorable course of two cases of nodular prurigo treated by synthetic ACTH and corticosteroids Arch . Belg. Dermatol. Syph., 27 : 413 - 4, 1971 .
- 12 - Darier, J.; Sabouraud, R. ; Milian; Pautrier ; Ravant; Sézary; Simon Clément : Nouvelle Pratique Dermatologique. VII. Masson. París. p.p. 521 - 564, 1936 .
- 13 - Degos, R. ; Civatte, J.; Belaich, S. : Dermatologie. 1^{ra} Ed. Tomo II. Flammarion. París. p.p. 943 - 945, 1981 .
- 14 - Dobson, R. L. and Thiers, B. H. : Prurigo Nodularis : Reappraisal of clinical and histologic features. The Year Book - Of Dermatology. Year Book Medical Publishers, INC. Chicago, London, Mexico. p.p. 368 - 69, 1980 .
- 15 - Doyle, J. A. et al.: Prurigo nodularis : A reappraisal of the clinical and histologic features. J. Cutan. Pathol., 6 (5) : - 392 - 403, 1979 .
- 16 - Dupont, A. : The neural component of the papules in chronic

- nodular circumscribed lichenification (Hyde's Prurigo). --
Arch. Belg. Derm. Syph., 17 : 238 - 42, 1961 .
- 17 - Edwards, A. ; Shellow, W. ; Wright, E. ; and Dignam, T. :-
Pruritic skin diseases, psychological, stress and the itch sen-
sation. Arch. Dermatol., 112 (3) : 339 - 43, 1976 .
- 18 - Estrada, C. : Prúrigo nodular de Hyde Dermatología, Rev.
Mex., 4 (3 - 4) : 268, 1960 .
- 19 - Fernández, E. : Prúrigo nodular de Hyde. ¿Prúrigo diabéti-
co ? . Dermatología, Rev. Mex., 16 (2) : 240, 1972 .
- 20 - Feuerman, E. J. and Sandbank, M. : Prurigo Nodularis : --
Histological and electron microscopical study. Arch. Derma-
tol., 111 (11) : 1472 - 77, 1975 .
- 21 - Fitzpatrick, T. ; Parrish, J. A. ; Haynes, H. A. ; Gonzalez,
E. : Dermatologic Capsule Comment. 2 (8) : 9 - 10, 1980 .
- 22 - Gay Prieto, J. : Dermatología y Venereología. 2da Ed.. Edi-
torial Nacional S. A. . I. Madrid, México. p.p. 380, 1951 .
- 23 - Goodman, L. and Gilman, A. : Las bases farmacológicas -
de la terapéutica. 6ta Ed.. Editorial Médica Panamericana.
Bogotá, Buenos Aires, Caracas, Madrid, Santiago de Chile,
Sao Paulo, México. 1981. p.p. 64, 1191 .
- 24 - Goodwin, P. C. : Nodular Prurigo associated with gluten en-
teropathy. Procead. Royal Soc. of Med., 70 (02) : 140 - 141
1977 .

- 25 - Grasa, P. ; Marrón, J.; Martín, J.; Porta, N.; Navarro, M.; Domínguez, L. ; Charro, L. y Carapeto, F. J. : Prurigo Nodular de Hyde : a propósito de cinco casos observados en adultos y dos infantiles. *Actas Derm. Sif.*, 74 (5 / 6) : 170 - 76 1983 .
- 26 - Greer, E. : Prurigo nodularis and uremia. *South. Med. J.*, 68 (2) : 138 - 41, 1975 .
- 27 - Van den Broek, H. : Treatment of Prurigo nodularis with -- Thalidomide. *Arch. Dermatol.*, 116 : 571-2, 1980 .
- 28 - Hardaway, W. A. : Acase of multiple tumors of the skin accompanied by intense itching. *Arch. Dermatol.*, 6 : 129, -- 1880 .
- 29 - Henry, J. ; Jbrezzo, J. L. and Apisarnthanarax, P. : Reactive perforatign collagenosis in the setting of Prurigo nodularis. *Int. J. Dermatol.*, 22 (6) : 386 - 7 , 1983 .
- 30 - Hernández Pérez, E. : Cirugía Dermatológica Práctica. Editores UCA. Colección Textos Universitarios serie Medicina. Volumen 2 San Salvador, El Salvador. p.p. 33 - 63, 1981 .
- 31 - Hindson, C.; Lawlor, F. ; Wacks, H. : Treatment of nodular prurigo with benoxaprofen (Letter to editor). *Br. J. Dermatol.*, 107 (3) : 369, 1982 .

32 - Howell, R. : a - Exudative Nummular prurigo with idiopathic malabsorption syndrome .

a1 - Nodular prurigo with post-gastrectomy malabsorption syndrome .

Br. J. Dermatol., 79 : 357, 1967 .

33 - Hudson, P. and Black, M. M. : Nodular prurigo. Br. J. -- Dermatol., 95 (suppl 24) : 79 - 81, 1976 .

34 - Hudson, P.; Black, M. M. and Whimster, I. W. : Nodular -- prurigo a clinical, biochemical and histological study. Br. -- J. Dermatol., 99 (suppl 16) : 12, 1978 . .

35 - Iduñate, R. ; Ibarra, G. : Prúrigo nodular de Hyde tratado - con talidomida. Dermatología, Rev. Mex., 25 (3) : 506-510 1981 .

36 - Itjima, S. : Prurigo nodularis. Exp. Med., 54 : 73, 1951 .

37 - Jbrezzi, J. L. : Gatti, S. and Smith, E. : Pririgo : A clini cal review. J. Am. Acad. Dermatol., 4 (6) : 723 - 28, 1981.

38 - Kingsley, H. J. : A case of prurigo nodular of Hyde. Cent. - Afr. J. Med., 18 : 33, 1972 .

39 - Kjeld, F. and Hjortshøj : Diagnosis of neurotic excoriations. Int. J. Dermatol., 21 (3) : 148 - 51, 1982 .

40 - Klug, Von H. und Gunther, W. : Prurigo nodularis Hyde: -- Eine elektronenmikroskopische untersuchung. Dermatol. Mo

- natsschr., 162 (6) : 485-98, 1976 .
- 41 - Larregue, A. M. : Revista da associaçao médica brasileira, 20 (2) : S - 67, 1974 .
- 42 - Lever, W. F. and Schaumburg - Lever, G. : Histopatología de la piel. 5ta Ed.. Editorial Intermédica. Buenos Aires, — Argentina. 1979. pp: 87, 118-19, 131, 170-71, 177, 227, 250 310 - 12, 345, 427 - 30 .
- 43 - Litter, M. : Farmacología Experimental y Clínica. 6ta Ed.. Editorial " El Ateneo " . Buenos Aires, Lima, Río de Janeiro, Caracas, México, Barcelona, Madrid, Bogotá. 1983. pp: 120, 1661, 1689 .
- 44 - Lynne, R. ; Andrew, C. and Walter, W. : Prurigo nodularis. Arch. Dermatol., 110 (3) : 476, 1974 .
- 45 - Mass, M. and Connolly, S. : Bullous pemphigoid with features of prurigo nodularis. Arch. Dermatol., 118 (11) : 937-9, 1982 .
- 46 - Mattos, O. : Prúrigo nodular de Hyde tratado con talidomida. Bol. Div. Nac. Lepra, 1 : 251, 1977 .
- 47 - McKenzie, A. W. : Stubbing, D. G. and Elwy, B. L. : Prurigo nodularis and gluten enteropathy. Br. J. Dermatol., 95 (1) : 89 - 92, 1976 .

- 48 - Miyachi, Y; Okamoto, H. ; Furukawa, F. and Imamura, S. : Prurigo nodularis a possible relationship to atopy. *J. Dermatol.*, 7 : 281 - 83, 1980 .
- 49 - Nougé, S. ; Nougé, M. ; Bazex, J. ; Hayek, J. P. et Bidogze, H. : Survenue D'une Hémorragie génitale au cours D'un prurigo nodulaire traité par thalidomide. *Annals Dermatol. Venereol.*, 110 : 551-52, 1983 .
- 50 - Oberto, R. : Prúrigo nodular de Hyde. *Dermatología, Rev. Mex.*, 12 (2) : 213, 1968 .
- 51 - Ochoa, A. : Prúrigo nodular de Hyde. *Dermatología, Rev. Mex.*, 8 (3 - 4) : 302, 1964 .
- 52 - Paetzold, O. H. : On the pathogenesis of prurigo nodularis. *Hautarzt.*, 13 : 117 - 20, 1962 .
- 53 - Pautrier, L. M. : Le névrome de la lichénification circonscrite nodulaire chronique. *Ann, Dermatol.*, 5 : 897 - 919, - 1934 .
- 54 - Perelman, A. y Barroeta, S. : Prúrigo nodularis. *Arch.-Argent. Dermatol.*, 12 : 96 - 9, 1962 .
- 55 - Pérez M. , M. : Polynévrite cutanée nodulaire chronique, - allergique. *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 9 : 623 - 648, 1949.
- 56 - Reed, R. and Lloyd, E. : Multiples acral fibrokeratomas - (A variant of prurigo nodularis). *Arch. Dermatol.*, 103 : -

- 287 - 97 , 1971 .
- 57 - Rien, B. E. et al. : Prurigo nodularis : As association with uremia. J. Am. Podiatry Assoc., 72 (6) : 321 - 3, 1982 .
- 58 - Rodríguez Pérez ; Gay Prieto y Jaqueto : El componente vegetativo del prurigo nodular de Hyde : Resultados obtenidos con el método al osmio - yoduro de zinc mediante la microscopía electrónica. Actas Dermosif., 55 : 123 - 7, 1964.
- 59 - Rook, A. ; Wilkinson, D. S. and Ebling, F. J. G. : Textbook of Dermatology. 3ra Ed.. Blackwell. I. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne. 1982 - 1984. pp : 345 - 46 .
- 60 - Runne, U. and Orfanos, C. : Cutaneous neural proliferation in highly pruritic lesions of chronic prurigo. Arch. Dermatol., 113 : 787 - 91, 1977 .
- 61 - Sandbank, M. : Cutaneous nerve lesions in prurigo nodularis : electron microscopic study of two patients. J. Cutan. - Pathol., 3 (3) : 125 - 32, 1976 .
- 62 - Shaffer, B. and Beerman, H. : Lichen Simplex Chronicus - and its Variants : A discussion of certain psychodynamic mechanisms and clinical and histopathologic correlations. Arch. Dermatol., 64 : 340, 1951 .
- 63 - Sheskin, J. ; Gorodetzky, R. ; Loewinger, E. and Weinreb, A. : In vivo measurements of iron, copper and zinc in the -

- skin of prurigo nodularis patients treated with thalidomide. -
Dermatológica, 162 (2) : 86 - 90, 1981 .
- 64 - Sheskin, J. : Treatment of prurigo nodularis Hyde using thalidomide. Hautarzt., 26 (4) : 215 - 7, 1972 .
- 65 - Sierra Ocaña, J. : Prúrigo nodular de Hyde y Hemangioma de vulva (Estudio neurohistológico). Actas Dermosif., 5/6: 155 - 76, 1970 .
- 66 - Stoll, D. M. et al. : Treatment of prurigo nodularis use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J. Dermatol. Surg. Oncol., 9 (11) : 922 - 4, 1983 .
- 67 - Maddin, S. : Current Dermatologic Therapy. WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Mexico city, Río Janeiro, Sydney, Tokyo. 1982. pp: 286 - 88 .
- 68 - Tan, R. S. : Prurigo nodularis . Br. J. Dermatol., 82 : - 630 - 1, 1970 .
- 69 - Thies, W. : Neurohistologische studie zur differentialdiagnose der Prurigo nodularis Hyde und anderer formen umschriebener lichenifikation. Arch. Klin. Exp. Dermatol., 201 : 539 - 55, 1955 .
- 70 - Touraine, R. ; Revuz, J. y Macotella-Ruiz, E. : Manual de Dermatología Clínica y venereología. 1ra Ed. . Cap. II. Masson, S. A. . Barcelona, París, New York, México, D. F. , -

Brasil, Italia. 1984. pp: 13 - 16 .

- 71 - Väättäinen, N. ; Hannuksela and Karvenen, J: Local photochemotherapy in nodular prurigo. Actas Derm. Venereol. (Stockh), 59 (6) : 544 - 7, 1979 .
- 72 - Villarreal, F. : Prúrigo nodular una posible relación con atopia. Dermatología, Rev. Mex., 25 (2) : 214, 1981 .
- 73 - Weitgasser, R. H. : On the therapy of prurigo nodularis -- Hyde. Hautarzt, 11 : 220, 1960 .