

## Crisiasis

Enric Piqué Duran, Santiago Palacios Llopis\* y Covadonga Rodríguez Mangas\*\*

Sección de Dermatología. Departamentos de \* Patología y \*\* Medicina Interna. Hospital General de Lanzarote.

.....

**Resumen.**—Exponemos el caso de un varón de 73 años con antecedentes de una artritis reumatoide por la que había recibido tratamiento con sales de oro (aurotiomalato sódico) por vía intramuscular durante 8 años. Tras suspender dicho tratamiento desarrolló una pigmentación con tonalidad verdosa en dorso de manos y antebrazos. Las escleras presentaban una pigmentación similar, pero el resto de las mucosas, el pelo y las uñas estaban respetadas. El estudio histopatológico demostró la presencia de gránulos en el interior de macrófagos, así como libres en la dermis. El tratamiento continuado durante largos períodos con sales de oro puede producir una pigmentación en áreas fotoexpuestas denominada crisisias. Aunque las mucosas están libres, las escleras pueden verse afectadas. Histopatológicamente se caracteriza por la acumulación de gránulos de oro en el citoplasma de los macrófagos dérmicos. Debido a la tendencia actual de utilizar terapias más agresivas para la artritis reumatoide, prácticamente la única patología en que se sigue usando sales de oro, probablemente la crisisias sea cada vez más rara.

**Palabras clave:** sales de oro, artritis reumatoide, toxicodermia.

Piqué Duran E, Palacios Llopis S, Rodríguez Mangas C. Crisisias. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(9):551-4.

.....

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad las pigmentaciones producidas por metales pesados son raras<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos se deben al uso de dicho metal con fines terapéuticos, hoy prácticamente en desuso<sup>1</sup>, con excepción de la plata, presente todavía en algunas cremas en forma de sulfadiacina argéntica o en forma de nitrato de plata en bastoncillos, que han provocado casos de argiria generalizada<sup>2</sup>. El oro sería otra excepción, ya que sigue siendo utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide principalmente<sup>3</sup>, aunque también se ha usado para el pénfigo vulgar<sup>3</sup>, la artritis psoriásica<sup>3</sup>, o el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>4</sup>.

El oro puede producir gran diversidad de efectos adversos, entre los cuales son frecuentes los cutáneos, como úlceras orales, prurito, exantemas, eritema nodoso, dermatitis generalizada exfoliativa, vasculitis,

*Correspondencia:*  
Enric Piqué Duran. Sección de Dermatología. Hospital General de Lanzarote. Ctra. Arrecife-Tinajo, km. 1,3. 35500 Arrecife (Las Palmas).  
Aceptado el 5 de julio de 2002.

.....

## CHRYSIASIS

**Abstract.**—We report on a 73-year-old male with rheumatoid arthritis, who received gold salts (gold sodium thiomaleate) by intramuscular injections for 8 years. After withdrawal of this therapy a greenish pigmentation appeared over the dorsum of his hands and forearms. The sclerae were affected, but other mucosae, hair and nails were spared. The histopathologic study showed granules within macrophages and also free in the dermis. The prolonged use of gold salts can produce a pigmentation involving sun exposed areas, named chrysiasis. Although mucosae are not involved, it can affect the sclerae. Because of combined and more aggressive therapies for rheumatoid arthritis are currently being used, probably in the future chrysiasis will be rarer than now.

**Key words:** gold salts, rheumatoid arthritis, drug eruption.

.....

urticaria, además de erupciones que semejan un eritema multiforme, una pitiriasis rosada o un liquen plano<sup>3,5</sup>. También se han descrito casos de necrosis epidérmica tóxica o lupus farmacológico<sup>3</sup>. De forma excepcional y en casos con un tratamiento prolongado se produce una pigmentación permanente en áreas fotoexpuestas denominada crisisias.

A continuación exponemos el caso de un varón con artritis reumatoide que recibió tratamiento con sales de oro durante 8 años, y que desarrolló crisisias en las zonas fotoexpuestas.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente varón de 73 años con antecedentes patológicos de alergia a penicilina, bronquitis crónica, hipertensión arterial, intervenido de próstata y portador de un marcapasos y una prótesis de pene. Desde el punto de vista dermatológico fue visto en 1998 por queratosis actínica en calota craneal, por lo que empezó a usar una gorra de forma continuada. No se objetivaron en ese momento alteracio-



Fig. 1.—Pigmentación de tonalidad verdosa distribuida por dorso de manos con una clara delimitación a nivel de articulaciones metacarpofalángicas.

nes de la pigmentación. Además presentaba una artritis reumatoide diagnosticada en 1990, por la que había recibido tratamiento con sales de oro por vía intramuscular (aurotiomalato sódico) desde 1991 hasta 1999, con una dosis acumulada de 71,6 mg/ kg.

En junio de 2000 consultó por una pigmentación de un año de evolución que se inició en dorso de manos y se extendió hacia los antebrazos. Era asintomática y refería que siempre había tenido el mismo aspecto. No se quejaba de fotosensibilidad. A la exploración se apreciaba una pigmentación con tonalidad verdosa que se extendía por el dorso de las manos sin afectar las articulaciones metacarpofalángicas (fig. 1) y se extendía por el dorso de los antebrazos (fig. 2) hasta el codo. La cavidad oral era totalmente normal, así como las uñas, el pelo y el resto del tegumento cutáneo, incluida la cara. Sin embargo, presentaba una pigmentación de las mismas características en escleras (fig. 3). Un estudio oftalmológico descartó la presencia de depósitos corneales.

En el momento de la consulta seguía tratamiento con metotrexate, metamizol magnésico, trazodona,



Fig. 2.—Detalle del antebrazo donde se aprecia una pigmentación con clara delimitación que afecta el dorso de antebrazo.



Fig. 3.—Pigmentación de tonalidad verdosa que se localizaba en escleras.

amlodipino, meloxicam, calcitonina, trospio cloruro, salazopirina y ranitidina. No refería haber recibido otros tratamientos de forma continuada.

Se realizó una biopsia de la piel del dorso del antebrazo, en cuyo estudio histopatológico se apreciaba una marcada elastosis solar con una dermis papilar desestructurada y edematosa. La epidermis estaba aplanada. También se apreciaba en la dermis papilar y en menor medida en la reticular la presencia de macrófagos que contenían gránulos redondeados de distinto diámetro y de coloración negra (fig. 4). Se disponían de forma perivascular, pero también se distinguían en el intersticio. En algunas zonas se apreciaban cúmulos de gránulos libres, que probablemente correspondían a macrófagos, de los que no se pudiera apreciar el núcleo por efecto del corte. Las glándulas ecrinas estaban indemnes. El estudio mediante luz polarizada mostró una birrefringencia rojiza, además de facilitar la localización de acumulaciones de oro.

Se instauró tratamiento con fotoprotección estricta, a pesar de lo cual persiste la hiperpigmentación.

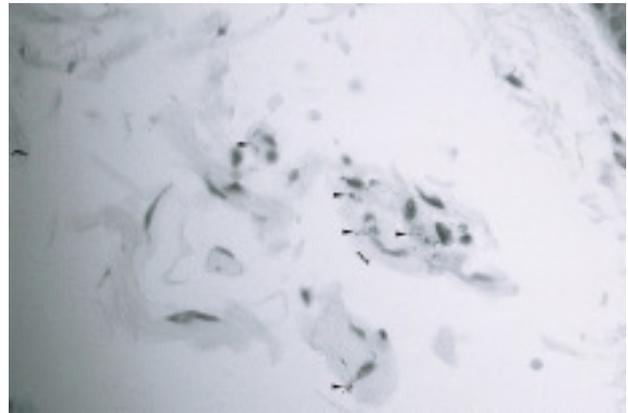


Fig. 4.—Gránulos negruzcos en el citoplasma de los macrófagos (flecha), que estaban localizados en una dermis papilar laxa.

## DISCUSIÓN

A principios del siglo XX se usaban las sales de oro a altas dosis para el tratamiento de la tuberculosis, a consecuencia de lo cual apareció en 1928 el primer caso de pigmentación por oro descrito por Hansborg, quien, además, introdujo el término crisisis<sup>6</sup>. Con la llegada de los antibióticos se abandonó su uso como tuberculostático. En 1934 Forestier empezó a utilizar las sales de oro para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), en la creencia de su etiología infecciosa<sup>7</sup>. Debido a que las dosis administradas eran muy bajas y que se llegaba a una dosis acumulada máxima de 2 g, prácticamente desaparecieron los casos de crisisis en la literatura hasta la década de los setenta, cuando se produce un resurgimiento debido a la relajación de las pautas con incremento de las dosis y las dosis acumuladas<sup>4, 8</sup>.

Probablemente en el futuro habrá pocos casos de crisisis debido a la tendencia a realizar tratamientos agresivos para la AR desde el inicio de la enfermedad<sup>9, 10</sup>, y también por la introducción de sales de oro por vía oral (previamente se utilizaba la vía intramuscular), que tienen una vida media más corta y es posible que protejan contra la crisisis<sup>3</sup>.

La crisisis predomina en el sexo femenino<sup>11</sup> y posiblemente no sólo por la mayor incidencia de AR en las mujeres<sup>12</sup>, ya que en los casos secundarios a tuberculosis existía la misma predilección<sup>4</sup>. En la actualidad suele aparecer a edades avanzadas, siguiendo el patrón de la AR. Clínicamente se manifiesta como una pigmentación de una coloración especial que se ha descrito como grisácea, gris azulada, gris purpúrica, azul violeta, azul verdosa o marrón amarillenta<sup>13</sup>. Se produce en áreas fotoexpuestas y afecta habitualmente cara, cuello, zona del escote, antebrazos y dorso de manos, respetando los pliegues<sup>13</sup>. En ocasiones el

paciente no es consciente de esta alteración de la pigmentación<sup>4</sup>. La mucosa oral y las uñas están indemnes, pero no así las escleras<sup>4</sup>. A nivel oftalmológico existe además un depósito de gránulos de oro a nivel corneal que, sin embargo, se reabsorbe entre 2 y 5 meses después de finalizar el tratamiento<sup>14</sup>. Con frecuencia la pigmentación aparece tras un período de latencia después de abandonar el tratamiento<sup>13, 15</sup>, como ocurrió en nuestro caso, sin que exista una explicación clara para este hecho.

La histopatología<sup>13</sup> es muy sugestiva, con la presencia de gránulos negruzcos en el citoplasma de los macrófagos de la dermis papilar y, en menor medida, reticular; aunque suele existir una agregación perivascular, también se encuentran a nivel intersticial. Estos gránulos son redondeados u ovals o de forma irregular y muestran distintos tamaños. La microscopía electrónica demuestra la presencia de estos gránulos intracitoplasmáticos, denominados aurosomas<sup>16</sup>.

En casos dudosos se puede recurrir a técnicas especiales que confirmen la presencia de oro, como la espectrometría de masa con microsonda láser<sup>15</sup> o el microanálisis de rayos X<sup>13</sup>. Al-Talib et al<sup>17</sup> consideran específica para el oro una birrefringencia rojo-anaranjada en el estudio con luz polarizada. También el estudio en campo oscuro evidencia los depósitos de oro, si bien no es una técnica específica<sup>16</sup>.

Etiopatogénicamente la crisisis se relaciona con la cantidad de oro acumulado, de modo que puede aparecer a partir de dosis acumuladas de sal de oro de 50 mg/ kg, y prácticamente ocurre siempre si ésta supera los 150 mg/ kg<sup>17</sup>. No obstante, Fleming et al<sup>18</sup> describieron el caso de una paciente con dosis acumulada menor de 15 mg/ kg y Suzuki et al<sup>19</sup> expusieron otro caso que presentó una crisisis y argiria localizadas debidas a la inoculación mediante acupuntura.

**TABLA 1.** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISTINTAS PIGMENTACIONES POR METALES SEGÚN LA FUENTE DE EXPOSICIÓN, LA CLÍNICA Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

<i>Metal</i>	<i>Fuente</i>	<i>Distribución pigmentaria</i>	<i>Histología</i>
Oro	Sales de oro por vía parenteral	Zonas fotoexpuestas escleras	Gránulos irregulares en macrófagos
Plata	Vía tópica	Zonas fotoexpuestas, mucosa oral, uñas	Gránulos en membrana basal de glándulas ecquinas
Mercurio	Se usó en cremas para blanquear	Pliegues cutáneos de cara y cuello	Gránulos grandes libres, en fibras elásticas o en macrófagos
Bismuto	Se usó por vía parenteral para venéreas	Generalizada, conjuntiva, mucosa oral	Gránulos pequeños en dermis
Plomo	Envenenamiento, intoxicación	Generalizado, gingival	Gránulos subepiteliales
Arsénico <sup>24</sup>	Se usó vía tópica y sistémica envenenamiento, intoxicación	<i>Crónica</i> Tronco (patrón en gotas de lluvia) <i>Aguda</i> Erupción generalizada eritematosa, violácea e hiperpigmentada	<i>Crónica</i> Aumento de melanina <i>Aguda</i> Apoptosis células basales, gránulos pequeños (Fontana-Mason +, HMB45-) libres y en macrófagos

Otro factor determinante es la exposición solar, puesto que la pigmentación aparece exclusivamente en áreas fotoexpuestas<sup>11</sup>. Se ha demostrado una mayor concentración de oro en las zonas expuestas<sup>11</sup> y, además, se ha provocado la aparición de crisisis tras la exposición solar o a rayos UVA<sup>11</sup>. Pero mientras que Leonard et al defienden que la pigmentación sería consecuencia de un aumento de melanogénesis inducida por el oro<sup>11</sup>, Trotter et al abogan por un cambio fotoquímico basándose en la variación que sufren los gránulos de oro tras la provocación de crisisis mediante láser de rubí «Q-switched»<sup>20, 21</sup>. Un dato a favor de la segunda teoría es que la pigmentación, una vez instaurada, es permanente<sup>4</sup>.

Puesto que no hay tratamiento eficaz, Smith aconseja, además de informar al paciente del riesgo de padecer crisisis, el uso de fotoprotectores junto con el tratamiento de sales de oro<sup>8</sup>. Nuestro paciente demuestra la eficacia de esta medida, por cuanto la cara, al estar protegida por la gorra, no sufrió pigmentación.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras pigmentaciones, sobre todo las producidas por metales (tabla 1)<sup>1, 11, 22, 23</sup>. Así, la argiria suele producirse en la actualidad por el uso de compuestos tópicos que contengan plata; produce una pigmentación gris azulada sobre todo en zonas fotoexpuestas y, a diferencia del oro, afecta la mucosa oral y las uñas<sup>2</sup>. Desde el punto de vista histopatológico, su distinción es fácil, por cuanto la plata muestra depósitos gránulos extracelulares localizados en la membrana basal de las glándulas ecrinas<sup>2</sup>. En la actualidad las pigmentaciones por otros metales son incluso más raras<sup>1, 24</sup>. Otros fármacos, como la clorpromacina o algunas tetraciclinas, pueden producir un patrón de pigmentación similar al que produce el oro; sin embargo, carecen del tono «metálico» y en la histología el pigmento suele presentar características equivalentes a hierro o melanina<sup>1</sup>. En cualquier caso, una historia clínica completa suele ser suficiente para llegar al diagnóstico definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Granstein RD, Sober AJ. Drug and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:1-18.
- Fariña MC, Escalonilla P, Grilli R, Soriano ML, Martín L, Requena L, et al. Argiria generalizada secundaria a la administración tópica de nitrato de plata. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:547-52.
- Gordon DA. Gold compounds. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of Rheumatology*. 3.ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1989. p. 804-23.
- Smith RW, Cawley MID. Chrysiasis. *Br J Rheumatol* 1997;36:3-5.
- Miller ML, Harford RR, Yeager JK, Johnson F. A case of chrysiasis. *Cutis* 1997;59:256-8.
- Hansborg H. Chrysiasis-ablagerung von gold in vivo. *Acta Tuberc Scand* 1928;4:124-32. (Citado por Smith et al<sup>8</sup>).
- Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *Lancet* 1934;ii:646-8. (Citado por Smith et al<sup>8</sup>).
- Smith RW, Leppard B, Barnett NL, Millwrad GH, McCrae F, Cawley MID. Chrysiasis revisited: a clinical and pathological study. *Br J Dermatol* 1995;133:671-8.
- Goekoop YP, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in rheumatoid arthritis (Abstract). *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:177-83.
- Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.
- Leonard PA, Moatamed F, Ward JR, Piepkorn MW, Adams EJ, Knibbe WP. Chrysiasis: the role of sun exposure in dermal hyperpigmentation secondary to gold therapy. *J Rheumatol* 1986;13:58-64.
- Roig Escofet D. Artritis reumatoide. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna*. 13.ª ed. Madrid: Mosby/ Doyma libros; 1995. p. 1005-12.
- Beckett VL, Doyle JA, Spear KL. Chrysiasis resulting from gold therapy in rheumatoid arthritis. Identification of gold by x-ray microanalysis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:773-7.
- Hashimoto A, Maeda Y, Ito H, Okazaki M, Hara T. Corneal chrysiasis. A clinical study in rheumatoid arthritis patients receiving gold therapy. *Arthritis Rheum* 1972;15:309-12.
- Millard PR, Chaplin AJ, Venning VA, Wilson C, Wallach R. Chrysiasis: transmission electron microscopy, laser microprobe mass spectrometry and epipolarized light as adjuncts to diagnosis. *Histopathol* 1988;13:281-8.
- Pelachyk JM, Bergfeld WF, McMahon JT. Chrysiasis following gold therapy for rheumatoid arthritis: ultrastructural analysis with x-ray energy spectroscopy. *J Cutan Pathol* 1984;11:491-4.
- Al-Talib RK, Wright DH, Theaker JM. Orange-red birefringence of gold particles in paraffin wax embedded sections: an aid to the diagnosis of chrysiasis. *Histopathol* 1994;24:176-8.
- Fleming CJ, Salisbury ELC, Kirwan P, Painter DM, Barnetson RC. Chrysiasis after low-dose gold and UV light exposure. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:348-51.
- Suzuki H, Baba S, Uchigasaki S. Localized argyria with chrysiasis caused by implanted acupuncture needles. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:833-7.
- Trotter MJ, Tron VA, Hollingdale J, Rivers JK. Localized chrysiasis induced by laser therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1411-4.
- Benn HP, von Gaudecker B, Czank M, Loeffler H. Crystalline and amorphous gold in chrysiasis. *Arch Dermatol Res* 1990;282:172-8.
- Requena L, Sánchez Yús E. Pigmentaciones exógenas (I). *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:273-90.
- Requena L, Sánchez Yús E. Pigmentaciones exógenas (II). *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:343-58.
- Bartolomé B, Córdoba S, Nieto S, Fernández J, García Díez A. Acute arsenic poisoning: clinical and histopathological features. *Br J Dermatol* 1999;141:1106-9.