

combinada de EB y EPE en la que hay una expresión de las queratinas de alto peso molecular limitada a las áreas de EB y de CEA, GCDP y ck8 a las áreas de EPE.

Son escasas las citas bibliográficas de lesión combinada vulvar. Solamente hemos encontrado 6 casos en la literatura, todos ellos descritos en la vulva<sup>3-8</sup>.

En relación con la etiopatogenia de esta lesión hay tres posibilidades; la primera hipotetiza que una parte del tumor sea una desdiferenciación de la otra, como ocurre en los liposarcomas o cordomas con focos de diferenciación divergente. Esta teoría no nos parece posible en nuestro caso, ya que no hemos evidenciado transición entre una y otra neoplasia a nivel morfológico ni inmunohistoquímico; la segunda, que sea un tumor de colisión (una lesión incidental) y, finalmente, la tercera posibilidad es que ambas partes del tumor deriven de una célula madre. Esta última hipótesis podría ser aplicada a nuestro caso, ya que, además de que estas células madre tienen probada su plasticidad celular, encaja con las teorías más actuales y reconocidas de la carcinogénesis. No obstante, la positividad inmunohistoquímica de p16 en las áreas de EB, siendo negativa en las de EPE (lo que indica que la EB está relacionada con el VPH y la EPE no) no permite descartar que se trate de una colisión de dos tumores diferentes, es decir, que sea una lesión incidental.

Desde el punto de vista terapéutico se optó por el diagnóstico de un carcinoma *in situ* vulvar con un tratamiento agresivo (vulvectomía), actitud que ha sido de elección ante este tipo de lesiones. Se están desarrollando otros tratamientos, como la terapia fotodinámica, que se utiliza ya en otras enfermedades como la psoriasis o el carcinoma basocelular; en el caso de la EB se han obtenido tasas de curación que oscilan entre el 90 y el 100% con dos sesiones<sup>9</sup>. En la EPE la cirugía con amplios márgenes oncológicos también es considerada de elección por muchos autores (2 cm o más). El pronóstico es mejor cuanto más radical sea la extirpación, porque las células de Paget pueden encontrarse más allá de los límites macroscópicos de la lesión y, si no es adecuada la extirpación, puede recidivar. Últimamente se ha estudiado el tratamiento de estas lesiones con la cirugía micrográfica de Mohs<sup>10</sup>.

doi:10.1016/j.ad.2010.01.009

## Bibliografía

1. McKee PH, Calonje E, Granter S. Pathology of the skin. London: Elsevier Mosby; 2005 [p. 523].
2. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, patterns of involvement and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2000;77: 183-9.
3. Ohnishi T, Watanabe S. Thense of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.* 2000;142:243-7.
4. Brainard JA, Hart WR. Proliferative epidermal lesions associated with anogenital Paget's disease. *Am J Surg. Pathol.* 2000;24: 543-52.
5. Bathia P, Ahuja A, Suri V. Vulval intraepithelial neoplasia with extramammary Paget's disease: a rare association. *J Clin Pathol.* 2007;60:110-2.
6. Matsumoto M, Ishiguro M, Ikeno F, Ikeda M, Kamijima R, Hirata Y, et al. Combined Bowen disease and extramammary Paget disease. *J Cutan Pathol.* 2007;34(Suppl 1):47-51.
7. Orlandi A, Piccione E, Sesti F, Spagnoli LG. Extramammary Paget's disease associated with intraepithelial neoplasia of the vulva. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:183-5.
8. Orlandi A, Francesconi A, Spagnoli LG. Simultaneous vulvar intraepithelial neoplasia and Paget's disease. Report of two cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:224-8.
9. Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaén P. Terapia fotodinámica: nuevas indicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:377-95.
10. Gutiérrez-Pascual M, Gómez de la Fuente E, Vidente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F. Enfermedad de Paget extramamaria: descripción de dos casos tratados con cirugía micrográfica de Mohs. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:239-40.

G. Muñoz\*, C. Hörndler, P. Sota y M.J. Ríos-Mitchell

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* guillermomunoz7@hotmail.com  
(G. Muñoz).

## Síndrome de Sneddon asociado a urticaria vasculitis y mutación del factor V Leiden

### Sneddon Syndrome Associated with Urticarial Vasculitis and Factor V Leiden Mutation

*Sr. Director:*

El síndrome de Sneddon (SS) consiste en la asociación de livedo reticularis y crisis isquémicas cerebrovasculares<sup>1</sup>. Se considera que es un proceso trombotico, aunque su fisiopatología no se conoce con exactitud, especialmente en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) negativos.

Una mujer de 36 años consultó por lesiones asintomáticas en el tronco y las extremidades de 5 años de evolución. Inicialmente las lesiones eran transitorias, pero con el tiempo se habían hecho estables. Desde hacía dos años presentaba episodios de déficits neurológicos focales transitorios (hemiparesia facial izquierda y de la extremidad superior izquierda). Refería cefaleas frecuentes que habían comenzado al mismo tiempo que las alteraciones neurológicas. La paciente tenía historia de hipertensión arterial diastólica desde hacía aproximadamente dos años y de anticonceptivos orales desde hacía más de 10 años. No refería hábitos tóxicos ni historia personal ni familiar de abortos o trombosis venosas.

La exploración física mostraba máculas eritemato-par-duzcas, de aspecto reticulado, que ocupaban gran parte de la superficie corporal (fig. 1). Asimismo, presentaba una pequeña escara necrótica en el quinto dedo del pie



**Figura 1** Lesiones de livedo reticularis que afectan al tronco y a las extremidades.

derecho. Otro hallazgo fueron las lesiones habonosas de morfología reticulada localizadas en ambas mamas, que duraban más de 24h y regresaban sin lesiones residuales (fig. 2).

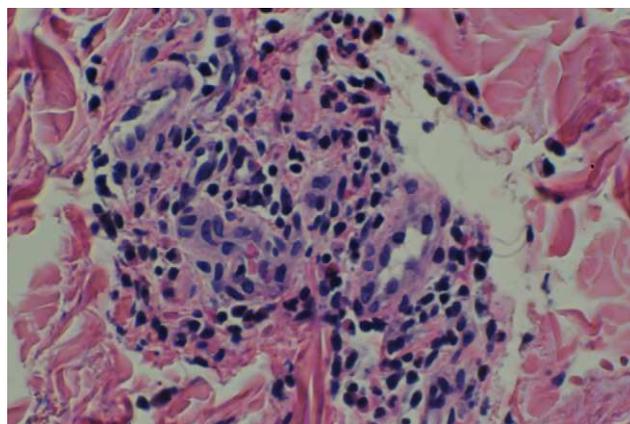
Se solicitó una analítica, que incluyó hemograma, bioquímica, niveles de calcio y fósforo, anticuerpos anti-nucleares, anticardiolipina y anticitoplasma de neutrófilo, anticoagulante lúpico, complemento, crioglobulinas, hormonas tiroideas, proteinograma, velocidad de sedimentación globular y serologías de lúes, virus de la hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana y un sedimento urinario; todas fueron normales. El estudio de coagulación mostró una mutación heterocigota del factor V Leiden.

Se realizó una ecografía abdominal que no evidenció alteraciones. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical y en las radiaciones ópticas. La angiografía cerebral y el ecocardiograma fueron normales.

El estudio histopatológico de las lesiones de livedo reveló la existencia de unos vasos profundos con engrosamiento e hiperplasia de su capa media, que se dirigían perpendicularmente hacia la dermis media. La biopsia de los habones de la mama mostró un infiltrado perivascular superficial de linfocitos y neutrófilos con leucocitoclasia sugestiva de urticaria vasculitis (fig. 3). Histopatológicamente la lesión necrótica del pie presentaba una úlcera cutánea cubierta por una escara necrótica y un vaso trombosado recanalizándose en la dermis profunda.



**Figura 2** Placas urticarianas con patrón reticular en la mama.



**Figura 3** Imagen histológica de las lesiones urticarianas mostrando un infiltrado perivascular de linfocitos y neutrófilos con leucocitoclasia (hematoxilina-eosina,  $\times 200$ ).

La patogenia del SS es desconocida. El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas muestra con frecuencia la oclusión de la luz vascular por la proliferación de la íntima y el cúmulo de células mononucleares, eritrocitos y fibrina<sup>2</sup>. Se debate si esta oclusión es debida a una disfunción endotelial primaria, a fenómenos trombóticos recurrentes en el contexto de un estado de hipercoagulabilidad o a una combinación de ambos mecanismos.

Se han descrito diferentes anomalías de la coagulación en relación con el SS, como la deficiencia familiar de anti-trombina III, las modificaciones de la relación activador/inhibidor tisular del plasminógeno y la deficiencia de la proteína Z<sup>3,4</sup>. En los últimos años se ha sugerido la posible implicación de las mutaciones del factor V Leiden en la patogenia del SS. Esta alteración consiste en una mutación del factor V que lo hace resistente a la acción inhibitoria de la proteína C. Su existencia es un conocido factor de riesgo para las trombosis venosas y fenómenos arteriales como accidentes cerebrales.

Pocos casos de esta mutación han sido descritos en el SS hasta la fecha. Su presencia en homocigosis o asociada a aPL positivos es muy rara<sup>5,6</sup>. Recientemente se ha estimado una

prevalencia del factor V Leiden en heterocigosis del 15 y 19% en pacientes con SS y aPL negativo<sup>4,7</sup>. Esta prevalencia es superior a la estimada en la población general.

Además de livedo reticularis, los pacientes con SS pueden presentar acrocianosis, fenómeno de Raynaud y más raramente necrosis cutánea circunscrita<sup>8</sup>. La presencia de lesiones de vasculitis es muy infrecuente y se ha visto asociada a lupus eritematoso sistémico (LES). En la bibliografía revisada por nosotros no hemos encontrado ningún SS en el que la vasculitis se manifestase en forma de urticaria vasculitis. En una serie de 78 pacientes con LES, 15 presentaban livedo reticularis moderada o grave y 6 de ellos asociaban lesiones vasculíticas en forma de púrpura palpable, infartos cutáneos o nódulos perniciosos<sup>9,10</sup>. La livedo reticularis se relacionaba con títulos altos de anticuerpos anticardiolipina, enfermedad renal, alteraciones del sistema nervioso central y vasculitis cutánea. La vasculitis no se demostró histológicamente en las lesiones de livedo reticularis, pero sí en otras lesiones coexistentes<sup>9,10</sup>. Dos de estos pacientes comenzaron con un cuadro clínico compatible con SS y no cumplieron criterios de LES hasta 3 y 10 años después. Por ello, pacientes como la nuestra, que no cumplen criterios de LES en el momento del diagnóstico, pero con anticuerpos anticardiolipina o lesiones vasculíticas, deben ser seguidas en el tiempo, pues el SS pudiera ser una fase evolutiva inicial de LES.

Como conclusión, presentamos un caso de SS asociado a lesiones vasculíticas en forma de urticaria vasculitis. Esta asociación no ha sido previamente descrita y podría ser un marcador de evolución a LES. La paciente también presentaba una mutación del factor V Leiden, que conjuntamente con la ingesta de anticonceptivos orales podrían ser la causa de un estado de hipercoagulabilidad. Tanto los fenómenos vasculíticos como los trombóticos podrían estar implicados en el desarrollo de las lesiones cutáneas y cerebrales.

## Bibliografía

1. Herrero C, Guilbert A, Mascaró-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: Metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598–607.

2. González-Vilas D, García-Gavín J, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Valor de la biopsia cutánea en el síndrome de Sneddon. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:44.
3. Donnet A, Khalil R, Terrier G, Koepfel MC, Njee BT, Aillaud MF. Cerebral infarction, livedo reticularis and familial deficiency in antithrombin III. *Stroke*. 1992;23:611–2.
4. Ayoub N, Esposito G, Barete S, Soria C, Piette JC, Francés C. Protein Z deficiency in antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. *Stroke*. 2004;35:1329–32.
5. Gualtieri RJ, Walton GM. Activated protein C resistance and Sneddon's syndrome. *Am J Med*. 1999;107:293.
6. Finis A, Ssenyonjo H, Knopp U, Koch C, Seidel G, Arnold H, et al. Infarction of the right hemisphere in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:997–1002.
7. Besnier R, Francés C, Ankri A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus*. 2008;12:406–8.
8. Francés C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:209–19.
9. Weinstein C, Miller MH, Axtens R, Buchanan R, Littlejohn GO. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1987;123:596–600.
10. Francés C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2000;15:139–43.

L. Rodríguez-Pazos, S. Gómez-Bernal, D. Sánchez-Aguilar, M.T. Rodríguez-Granados y J. Toribio\*

*Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* jaime.toribio@usc.es (J. Toribio).