

un papel predominante en el vitiligo. Existen también varios casos descritos de vitiligo con el uso de interferón alfa-2^a 8.

Aunque no se conoce la fisiopatología exacta del halo nevi y del vitiligo, las dos manifestaciones parecen tener una fisiopatología común presentándose en muchas ocasiones asociados. Varias teorías permiten sugerir que son el resultado de una respuesta inmunológica contra los melanocitos, probablemente mediados por la activación de células CD8+, tal como podría ocurrir con el uso de interferón.

En la revisión de la literatura hay dos casos documentados de aparición de halo nevi múltiples súbitos de novo por fármacos, con el uso de infliximab e imatinib^{9,10}. El primero se desarrolló junto a un empeoramiento de una alopecia areata previa y los autores proponen que los fármacos anti-TNF inducen fenómenos de autoinmunidad entre los que incluyen la alopecia areata y los halo nevi. El segundo aparece relacionado con la inhibición de la c-kit tirosinasa.

En conclusión, nuestra paciente desarrolló halo nevi múltiples de novo a las pocas semanas del inicio del interferón. Creemos que en este caso existe una relación entre el uso de interferón y el desarrollo de halo nevi múltiples por la asociación temporal y la modificación del sistema inmune que este tratamiento induce con la activación de células CD8+, hecho importante en la fisiopatología de la aparición del halo nevi, favoreciendo fenómenos de autoinmunidad. Como ya se ha observado, el uso de interferón, no solo sistémico sino también intralesional, reduce el tamaño o elimina algunas metástasis de melanoma, probablemente por el mismo mecanismo que induce la formación de halo nevi y vitiligo, y pone de manifiesto la importancia de la inmunidad en la biología de las lesiones melanocíticas y abre el camino a posibles vías terapéuticas en el tratamiento del melanoma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical applications and toxicities. *The Oncologist*. 2001;6:34–55.
- Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:620–4.
- Wenzel J, Bekisch B, Uerlich M, Haller O. Type I Interferon-Associated Recruitment of Cytotoxic Lymphocytes. A common mechanism in regressive melanocytic lesions. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:37–48.
- Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in a relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005;12:649–56.
- Duchini A. Autoimmune Hepatitis and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:767–8.
- Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, et al. Serum autoantibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol*. 2000;6:S57–61.
- Kocer B, Nazliel B, Oztas M, Batur HZ. Vitiligo and multiple sclerosis in a patient treated with interferon beta-1a: a case report. *Eur J Neurol*. 2009;19:78–9.
- Seckin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatric Dermatology*. 2004;21:577–9.
- Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and the novo occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. *Dermatology*. 2008;216:185–6.
- Fava P, Stroppiana E, Savoia P, Bernengo MG. Halo nevi related to treatment with imatinib in a dermatofibrosarcoma protuberans patient. *JEADV*. 2010;24:244–5.

E. Vera-Iglesias*, M. García-Arpa y P. Sánchez-Camirero

F.E.A. Servicio de Dermatología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: everaig@hotmail.com

(E. Vera-Iglesias).

doi:10.1016/j.ad.2011.02.018

Granulomatosis anogenitales

Anogenital Granulomatosis

Sr. Director:

Los procesos granulomatosos crónicos y recidivantes de localización anogenital se caracterizan por una clínica consistente en úlceras, fisuras y linfedema, junto con el hallazgo histopatológico de una inflamación granulomatosa no necrotizante. Pueden deberse a diversas etiologías, siendo la enfermedad de Crohn (EC) la más frecuentemente relacionada, aunque en ocasiones no se halla una causa subyacente. Estos casos sin etiología conocida han recibido la denominación de granulomatosis anogenitales (GA)¹.

El primer caso se trata de una mujer de 52 años que consultó por lesiones excrecentes, de aspecto pseudocondi-

lomatoso y fisuras en el pliegue interglúteo de seis meses de evolución. Recibió tratamiento mediante extirpación quirúrgica, perdiéndose el seguimiento hasta 5 años después, momento en que desarrolló lesiones vulvares y perineales de curso crónico y recidivante. El cuadro clínico consistía en úlceras, un marcado edema de la vulva, fisuras longitudinales dispuestas en los pliegues y placas induradas, excrecentes en la zona interglútea (fig. 1). El examen histopatológico, tanto de la región vulvar como de la perianal, mostró un infiltrado linfocitario en dermis reticular con presencia de granulomas no necrotizantes constituidos por células gigantes multinucleadas (fig. 2A y B). Las pruebas complementarias realizadas, incluyendo hemograma, bioquímica, radiografía de tórax y cultivos microbiológicos, no mostraron hallazgos, salvo una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada: 52 mm/h. Una colonoscopia con toma de biopsias colorrectales permitió descartar enfer-



Figura 1 En la vulva se aprecian numerosas úlceras, fisuras dispuestas longitudinalmente en los pliegues, y edema de los labios mayores, menores y del capuchón del clítoris. En pliegue interglúteo, placas excrecentes de aspecto pseudocondilomatoso y fisuras longitudinales.

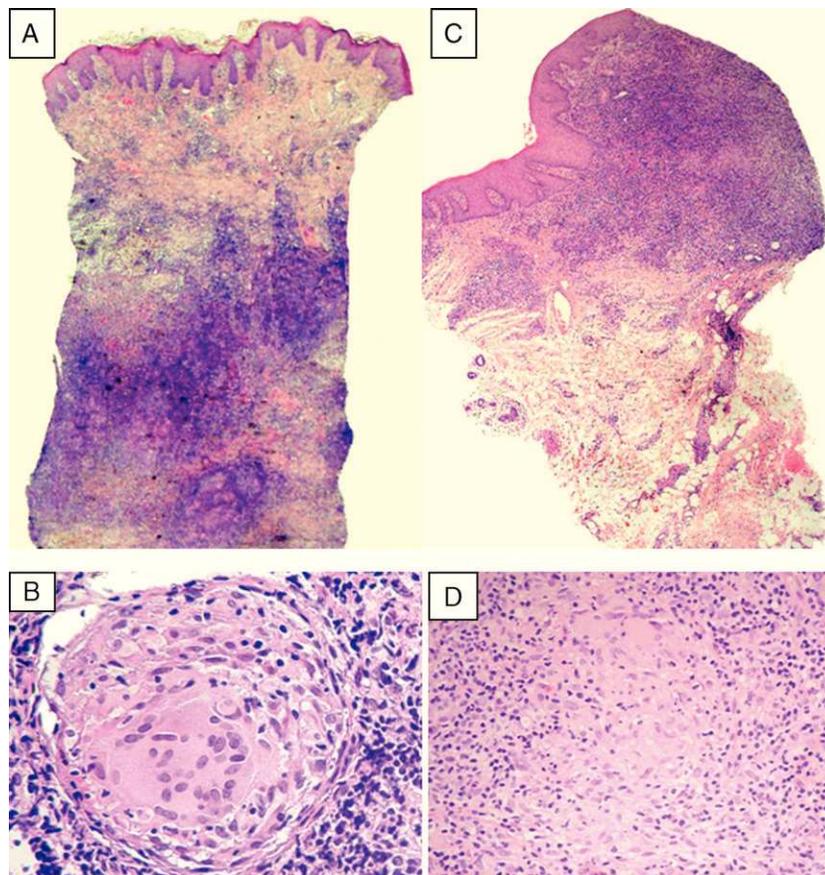


Figura 2 A) Presencia de un infiltrado linfocitario que ocupa la dermis reticular, en el cual se distinguen estructuras granulomatosas sin necrosis central (HE x1,25). B) Detalle de un granuloma constituido por células gigantes multinucleadas y epitelioides y rodeado por una corona linfocitaria (HE x40). C) Denso infiltrado linfocitario ocupando el corion (HE x4). D) A mayor detalle, se observan células epitelioides constituyendo granulomas no necrotizantes (HEx40).



Figura 3 Mucosa vulvar edematosa, con apariencia granulomatosa. Erosiones en la cara interna de labios menores.

medad inflamatoria intestinal. Recibió tratamiento con corticoides tópicos, salicilatos y corticoides orales, con respuestas completas a estos últimos, seguidas por recaídas al suspender el tratamiento. Posteriormente se instauró tratamiento con adalimumab (40 mg/quincenal), sin respuesta tras 4 meses. Quince años después del inicio del cuadro la paciente no ha desarrollado síntomas sistémicos.

El segundo caso es el de una mujer de 51 años que consultó por presentar erosiones dolorosas y edema vulvar, de 5 meses de evolución. Asociaba un cuadro perianal desde 6 años antes con placas supurativas y fisuras recidivantes que había sido diagnosticado de hidrosadenitis supurativa. En el examen físico destacaba el aspecto granulomatoso de la mucosa de la vulva, la presencia de erosiones en la cara interna de los labios menores (fig. 3) y fisuras longitudinales en el pliegue interglúteo. Dos biopsias vulvares revelaron un denso infiltrado linfocitario, con células epitelioides y multinucleadas gigantes que constituían granulomas, sin necrosis central (fig. 2C y D). Los exámenes complementarios realizados (hemograma, bioquímica, cultivos microbiológicos y radiografía de tórax) fueron normales o negativos, destacando una VSG ligeramente elevada: 25 mm/h. Se descartó EC tras la realización de una colonoscopia con toma de biopsias. La paciente no ha presentado clínica sistémica durante el año y medio de seguimiento, y ha respondido parcialmente al tratamiento con corticoides orales, aunque no ha mostrado respuesta a salicilatos ni a adalimumab (40 mg/quincenal), el cual fue suspendido por ineficacia a los 3 meses.

El diagnóstico diferencial de los procesos granulomatosos crónicos de localización anogenital incluye la EC extraintestinal, aunque esta es improbable en ausencia de síntomas intestinales, fístulas perianales o con una colonoscopia normal². Otros posibles diagnósticos diferenciales aparecen reflejados en la tabla 1. Ante el cuadro clínico, se debe realizar en primer lugar una biopsia para estudio histológico, tinciones especiales y cultivos microbiológicos incluyendo hongos, bacterias y micobacterias. Los exámenes complementarios útiles para descartar posibles etiologías subyacentes incluyen hemograma, bioquímica, perfil férrico, VSG, niveles de enzima convertidora de angiotensina, tests serológicos para lúes y radiografía de tórax.

La realización de una colonoscopia es recomendable, aun en ausencia de síntomas digestivos.

Un proceso granulomatoso genital crónico sin comunicación directa con el tracto gastrointestinal puede verse en la llamada EC metastásica. Es la manifestación cutánea menos frecuente de la EC y consiste en la aparición de lesiones cutáneas separadas del tubo digestivo por piel sana. Afecta generalmente a mujeres entre la segunda y cuarta década. Puede aparecer en cualquier localización, incluyendo los genitales, aunque la región de los miembros inferiores es la más frecuentemente afectada³. Las manifestaciones clínicas en la región genital se asemejan a las observadas en nuestras pacientes⁴. Se relaciona con afectación de colon o recto⁵ y habitualmente no sigue un curso paralelo a la afectación intestinal. Se asocia a EC intestinal de larga evolución en un 80% de los casos^{3,6}. Cuando precede a la afectación intestinal, esta se desarrolla generalmente en un periodo de 4 meses a 2 años. Se han publicado al menos 5 casos³ en los que se establece el diagnóstico de EC cutánea sin enfermedad intestinal previa ni durante el seguimiento. Sin embargo, hay autores que recomiendan reservar este diagnóstico para los casos con afectación intestinal demostrada⁷.

La granulomatosis orofacial o queilitis granulomatosa (QG) considerada una forma monosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal, comparte las características clínicas e histopatológicas de la GA descrita en nuestros 2 casos. Se manifiesta como una tumefacción labial recurrente y per-

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de las granulomatosis anogenitales

Causas no infecciosas	Causas infecciosas
Enfermedad de Crohn	Tuberculosis
Sarcoidosis	Linfogranuloma venéreo
Granuloma a cuerpo extraño	Granuloma inguinal
Hidrosadenitis supurativa	Sífilis
Enfermedad de Behçet	Leprosia
Pioderma gangrenoso	Micosis profundas
Enfermedades linfoproliferativas	
Síndrome de Melkersson-Rosenthal	

sistente, en ocasiones asociada a ulceraciones, hiperplasia gingival o en empedrado, junto con la presencia de granulomas no necrotizantes. Se ha sugerido que la GA podría constituir el equivalente genital de la QG² y también se ha descrito la coexistencia de QG y GA en un mismo paciente, aunque es infrecuente⁷. En el 10-48% de los casos⁸ se asocian QG y EC intestinal.

En 2003 se introdujo el término GA¹ para agrupar estos cuadros crónicos y recidivantes con clínica e histopatología características, en los que pueden estar implicadas diferentes etiologías. Unifica otras denominaciones utilizadas en la literatura para definir un mismo concepto (vulvitis crónica hipertrófica, vulvitis granulomatosa, edema crónico de vulva, vulvitis de Melkersson Rosenthal o anoperineitis granulomatosa), siendo especialmente útil para los casos de etiología desconocida y aquellos altamente sugestivos de EC metastásica sin enfermedad intestinal demostrada.

Su manejo terapéutico es difícil y no existe un esquema establecido a seguir debido a la ausencia de series de casos o estudios aleatorizados. Las opciones terapéuticas propuestas han obtenido resultados variables y en ocasiones insatisfactorios, siendo frecuente la recaída al discontinuar el tratamiento. Entre las opciones descritas se hallan: corticoides tópicos, intralesionales y orales⁷, salicilatos, antibióticos⁹ como metronidazol^{5,10} o ciprofloxacino⁴, e inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina^{1,3}. Más recientemente se han incorporado los anticuerpos monoclonales anti-TNF como infliximab o adalimumab, los cuales han demostrado buenos resultados¹.

Nuestras 2 pacientes ilustran 2 casos de GA idiopática, en los que han sido descartadas las posibles causas subyacentes y que, tras años de seguimiento, no han desarrollado clínica sistémica asociada.

Bibliografía

- van der Scheur MR, van der Waal RI, van der Waal I, Stoof TJ, van Deventer SJ. Ano-genital granulomatosis: the counterpart of oro-facial granulomatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:184-9.
- Hackel H, Hartmann AA, Burg G. Vulvitis granulomatosa and anoperineitis granulomatosa. *Dermatologica*. 1991;182:128-31.
- Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, Thomson P, Mann S, Robles W, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1033-43.
- Gómez-Centeno P, Casas L, Valdés-Tascón F, Peteiro C, Toribio J. Enfermedad de Crohn metastásica: a propósito de un caso con afectación vulvar. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90:100-3.
- Bel Pla S, García-Patos Briones V, García Fernández D, Aparicio Español G, Castells Rodellas A. Linfedema vulvar: una manifestación infrecuente de la enfermedad de Crohn metastásica. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:297-9.
- Shannon L, Corbett SL, Walsh CM, Spitzer RF, Ngan BY, Kives S, et al. Vulvar inflammation as the only clinical manifestation of Crohn disease in an 8-year-old girl. *Pediatrics*. 2010;125:e1518-22.
- Thiriari S, Deroux E, Dourov N, Evrard L, Peny MO, Simon P, et al. Granulomatous vulvitis, granulomatous cheilitis: a single diagnosis? *Dermatology*. 1998;196:455-8.
- Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Oro-facial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology*. 2003;206:273-8.
- Fenniche S, Mokni M, Haouet S, Ben Osman A. Maladie de Crohn vulvaire: 3 observations. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124:629-32.
- Roé E, Barnadas MA, Bergua P, Sancho F, Matas L, Paredes R, et al. Anogenital granulomatosis treated with ciprofloxacin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:89-90.

M. Villar*, G. Petiti y A. Guerra y F. Vanaclocha

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariavb20@hotmail.com (M. Villar).

doi:10.1016/j.ad.2011.05.016

Calcifilaxia atípica secundaria al tratamiento con acenocumarol

Atypical Calciphylaxis Secondary to Treatment With Acenocoumarol

Sr. Director:

La calcifilaxia es una enfermedad infrecuente, caracterizada por isquemia cutánea y necrosis debida a la calcificación de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre¹. Esta condición ocasiona la ulceración cutánea con formación de escaras. Habitualmente afecta a pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal e hiperparatiroidismo secundario¹⁻³ y presenta un pronóstico desfavorable, con altas tasas de morbilidad y mortalidad¹⁻⁴.

En los últimos años, ha sido descrita en pacientes con función renal normal y sin anomalías en el metabolismo

fosfo-cálcico⁴⁻⁷. Se conoce como calcifilaxia atípica a la que aparece en ausencia de estas alteraciones, siendo bastante infrecuente⁶. Se ha descrito ocasionalmente en asociación a anticoagulantes orales cumarínicos, como la warfarina y la fenprocumona^{3,4,6,7}.

Describimos el caso de una paciente de 80 años de edad que acude a nuestro hospital por presentar lesiones cutáneas purpúricas siguiendo un patrón livedoide localizado en cara posterior de pierna derecha, asociadas a induración e intenso dolor local, de dos meses de evolución. Varias semanas tras los primeros síntomas, notó la aparición de una úlcera que rápidamente se cubrió con una escara necrótica. En ese mismo momento, refirió la aparición de lesiones cutáneas similares, intensamente dolorosas en la pierna contralateral.

Entre sus antecedentes médicos destacaba la presencia de diabetes mellitus, asma bronquial, hipertensión arterial y fibrilación auricular. Su tratamiento incluía acenocumarol (desde hacía un año), acetaminofen, omeprazol,