

## Eritemas figurados

### A. Kaminsky

Profesora Titular Consulta de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina.  
Área de Graduados y Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES).  
Buenos Aires. Argentina.

**Resumen.** La denominación de eritemas figurados comprende una serie de afecciones que se caracterizan por eritema, con o sin descamación, que adoptan formas anulares, de arcos de círculo o policíclicas, y que se extienden de forma centrífuga. La mayoría de estos cuadros son reacciones a factores desconocidos –inmunitarios, infecciosos, tumorales u otros– tienen un curso crónico, evolucionan por brotes y son recidivantes. A veces desaparecen si se erradica la causa, pero en general no hay tratamientos específicos. Pueden aparecer en cualquier momento de la vida; algunos son más frecuentes en los adultos y otros sólo en la infancia.

**Palabras clave:** eritema anular, eritema figurado, eritema centrífugo.

### ERYTHEMA FIGURATUM

**Abstract.** The term erythema figuratum is used to refer to erythematous lesions—with or without desquamation—that spread centrifugally in annular, arcuate, or polycyclic forms. Most of these conditions are reactions to unknown factors (immune, infectious, tumoral, and other processes), follow a chronic course with exacerbations and remissions, and are recurrent. They may disappear if the underlying cause is eradicated, but in general there are no specific treatments. They may appear at any time in life; some are more common in adults whereas others only present during childhood.

**Key words:** erythema annulare, erythema figuratum, erythema centrifugum.

## Introducción

Con la denominación de eritemas figurados se abarca una serie de entidades, de etiología desconocida, caracterizadas por lesiones circinadas, arciformes o policíclicas que pueden ser fijas o migratorias.

Muchas dermatosis pueden tener este aspecto clínico, pero aquí sólo se considerarán las que por sí solas constituyen una entidad clínica, como los eritemas anular centrífugo (EAC), *gyratum repens* (EGR), crónico *migrans* (ECM), marginado reumático (EM), *gyratum perstans* y algunos que aparecen en épocas tempranas de la vida, como el eritema anular de la infancia.

Su aparición se relaciona con hipersensibilidad a fármacos, infecciones, neoplasias, picaduras de insectos o hipersensibilidad autóloga.

Sin embargo, en muchas afecciones las dermatosis se expresan como lesiones de aspecto figurado, como en la urti-

caria, el eritema multiforme, la tiña *corporis*, el granuloma anular, la dermatitis seborreica, la psoriasis, la pitiriasis rosada, la sarcoidosis y el lupus eritematoso, entre otras.

## Eritema anular centrífugo

El EAC es una dermatitis inflamatoria, crónica y recurrente, de etiología desconocida, caracterizada por lesiones papuloeritematosas, policíclicas, anulares e infiltrativas, descamativas o no, que se expanden con lentitud y se curan sin dejar cicatriz<sup>1</sup>.

A través de los años esta afección ha recibido varios nombres.

La sinonimia es diversa: eritema *gyratum perstans*, eritema exudativo *perstans*, eritema *marginatum perstans*, eritema *microgyratum perstans*, eritema *perstans*, eritema figurativo *perstans* y eritema simple *gyratum*<sup>2</sup>.

En 1881 Colcott Fox dio el nombre *erythema gyratum perstans* a una dermatosis persistente y pruriginosa, caracterizada por lesiones eritematosas dispuestas en anillo.

En 1908 Wende llamó *erythema figuratum perstans* a una entidad caracterizada por lesiones recurrentes y esca-

Correspondencia:  
Ana Kaminsky.  
Ayacucho 1570.  
1112 Buenos Aires. Argentina.  
anakaminsky@fibertel.com.ar

mosas, a la que Darier, en 1916, denominó «eritema anular centrífugo»<sup>3</sup>.

El término de por sí es muy amplio, ya que abarca aspectos clínicos de dermatosis variadas, como lupus eritematoso, tiñas, sarcoidosis, granuloma anular y psoriasis, entre otras.

## Epidemiología

Es una afección infrecuente, sin predominio en ninguna etnia o sexo. Puede presentarse a cualquier edad, con un pico de incidencia en la quinta década de la vida<sup>4,5</sup>.

Se ha dado a conocer una forma familiar, denominada eritema anular familiar, con un patrón de herencia autosómico dominante. Esto sugeriría una susceptibilidad genética para desarrollar este tipo de respuesta inmune a varios antígenos.

## Etiopatogenia

Hay numerosas teorías sobre las causas de esta afección, pero ninguna es concluyente. La mayoría se apoya en la interacción entre células inflamatorias, sus mediadores y sustancias que actuarían como antígenos extraños, los que se difundirían a través de la piel<sup>6</sup>.

La acción de diversos factores –infecciones, fármacos, alimentos, neoplasias, trastornos autoinmunes, endocrinopatías y discrasias sanguíneas, entre otros– sería responsable de esta patología.

1. Infecciones: acariosis, *Yersinia pestis*, virus de Epstein-Barr, molusco contagioso, *Candida albicans*, dermatofitos, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, fiebre Q, *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones estreptocócicas<sup>7-15</sup>.
2. Fármacos: salicilatos, piroxicam, antipalúdicos, sales de oro, estrógenos, diuréticos, cimetidina, terbinafina, penicilina, amitriptilina, ampicilina, vitamina K e hidroxiclороquina<sup>16-23</sup>.
3. Trastornos autoinmunes: dermatitis IgA lineal de la infancia, lupus eritematoso, anemia hemolítica, artritis reumatoide, poliarteritis crónica, tiroiditis de Hashimoto, pénfigo, penfigoide ampollar y dermatitis autoinmune por progesterona<sup>24-27</sup>.
4. Alimentos: tomate, queso Roquefort (hongo *Penicillium* del queso fermentado)<sup>28</sup>.
5. Tumores sólidos de útero, mama, pulmón, ovario, recto, tiroides, próstata y nasofaringe<sup>29-31</sup>.

La erupción cutánea puede ser una manifestación precoz, que desaparece después del tratamiento antineoplásico y reaparece con la recurrencia del tumor. Por lo tanto, la

búsqueda de una neoplasia en estos pacientes debe ser de rutina. Sin embargo, se puede decir que la asociación del EAC con malignidad es rara.

6. Endocrinopatías: hipotiroidismo, hipertiroidismo<sup>32</sup>.
7. Discrasias sanguíneas: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, poliglobulia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, histiocitosis maligna y leucemia mieloide crónica<sup>33-40</sup>.
8. Trastornos reumáticos: síndrome de Sjögren, poliarteritis crónica y crioglobulinemia mixta<sup>41</sup>.
9. Otros: colestiasis, síndrome hipereosinofílico, sarcoidosis, policondritis atrofiante (PCA), embarazo, disproteinemia, psoriasis, tratamientos inmunosupresores, trastornos hormonales (antes y durante la menstruación), embarazo por alteración en los niveles de la hormona gonadotropina coriónica, idiopáticos, familiares (4 miembros en tres generaciones)<sup>42-48</sup>.

En una gran proporción de casos no se encontró un factor causal (EAC idiopático).

Ciertas citoquinas, como el interferón (IFN) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina (IL-2) podrían desempeñar un papel en la aparición de EAC, como lo sugiere la desaparición de las lesiones con la administración de IFN  $\alpha$ <sup>49</sup>.

El buen resultado de etanercept en un caso también apoya la hipótesis que sugiere una mediación de Th1 con niveles elevados de TNF- $\alpha$  y asociación con citoquinas proinflamatorias<sup>50</sup>.

Un aspecto no resuelto es el mecanismo por el cual las lesiones migran a su periferia. Se piensa que las zonas de inflamación cutánea reflejan la producción local de citoquinas proinflamatorias y péptidos vasoactivos. Sin embargo, cómo y por qué este proceso se extiende centrífugamente sigue siendo un enigma<sup>51</sup>.

## Clasificación

En 1978 Ackerman se refirió al EAC como *erythema gyratum* y distinguió –sobre todo en relación con sus características histológicas– un tipo superficial y otro profundo. El primero corresponde a la descripción de Wende y el segundo a la de Darier<sup>52</sup>.

Algunos autores cuestionan la existencia de esas dos formas de presentación. Según Weyers et al no hay acuerdo acerca de si son variantes, relacionadas o no, del mismo proceso o si representan patrones no específicos o entidades clínico-patológicas específicas. Las diferencias de los infiltrados en ambas formas son sustanciales. En el tipo superficial el collarite descamativo es lo común, así como algunas características histológicas –espongiosis, paraqueratosis, costras, edema de la dermis papilar e hiperplasia



Figura 1. Eritema anular centrífugo (Wende).

epidérmica—. Otros hallazgos son del tipo profundo, como el infiltrado en disposición de manguito, la existencia de melanófagos, las alteraciones vasculares sutiles en la unión dermoepidérmica y los queratinocitos necróticos aislados<sup>53</sup>.

La mayoría de los EAC de tipo superficial se pueden distinguir por sus características clínicas e histológicas; los del tipo profundo muestran signos sutiles de lupus eritematoso. Ninguno de los dos tipos está asociado consistentemente con ninguna otra enfermedad sistémica. Dado que tanto el tipo superficial como el profundo parecen no estar relacionados, no debieran compartir el nombre. Ziemer et al consideran que el término de EAC debería reservarse al tipo superficial, porque este parece ser una entidad clinicopatológica específica. Por el contrario, la mayoría de los casos del tipo profundo parecen ser ejemplos anulares de lupus eritematoso (LE) túbido y diagnosticarse como tal. Si los hallazgos van en contra del diagnóstico sugieren utilizar un término descriptivo que no indique especificidad, como eritema figurado profundo<sup>53</sup>.

Para Ziemer et al el EAC es un patrón de reacción y no una entidad clinicopatológica específica. El diagnóstico diferencial clínico e histológico debería llevar a considerar

al menos tres grupos principales de enfermedades: a) LE túbido y otras formas de LE; b) dermatitis espongiforme, ya sea subaguda o crónica, variantes exacerbadas de pitiriasis rosada o dermatitis por estasis, y c) menos frecuentemente pseudolinfoma, en particular pseudolinfoma asociado a *Borrelia*<sup>54</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

En la mayoría de los casos las lesiones son múltiples, localizadas o generalizadas. Los sitios habituales de localización son el tronco, la raíz de los miembros, los glúteos y los muslos. En general no comprometen el cuero cabelludo, las palmas, las plantas ni las mucosas. Comienzan con una o más pápulas eritematosas o rosadas, de bordes poco definidos, que se expanden de forma centrífuga con aclaramiento en la zona central. La expansión es rápida, 2-3 mm por día, y las lesiones pueden alcanzar un diámetro de 10 cm o más en pocas semanas. Algunas conservan el aspecto de anillos y las más grandes tienden a abrirse y formar arcos de círculo. Al confluir originan figuras asimétricas, circinadas y policíclicas, que después de un periodo variable—semanas o meses—desaparecen y son remplazadas por elementos nuevos que siguen un curso similar. Evolucionan por brotes, a veces subintrantes.

Ciertas características clínicas permiten diferenciar los tipos superficial y profundo. En el primero las lesiones en general no son elevadas y en algunas puede haber una descamación leve en el margen interno, con disposición en collarite, y a veces unas pocas vesículas (figs. 1-4). En algunos pacientes se observan brotes subintrantes, lo que hace que algunas zonas, en especial en la raíz de los miembros, adquiera una forma muy particular, con figuras concéntricas comparables a una vista aérea del oleaje que llega en ondas sucesivas a una playa (figs. 5 y 6). Suele observarse aclaramiento central y, por lo general, no hay secuelas. Puede haber prurito.

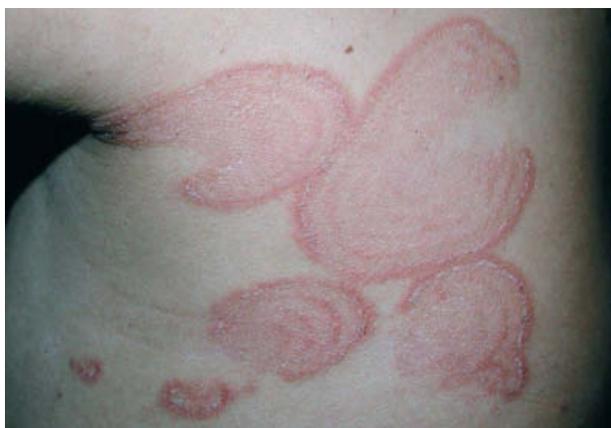
En el EAC profundo las lesiones tienen el borde externo definido—3 a 10 mm de ancho—ligeramente infiltrado, de aspecto urticariforme, no descamativo y en general no pruriginoso. A medida que el proceso avanza las áreas residuales pueden tornarse eritematovioláceas.

La evolución del EAC es variable; las lesiones pueden permanecer en el estado descrito durante meses o años. Se han relatado casos de más de 20 años de duración, aunque lo más común es que dure de uno a dos años.

Se ha comunicado el hallazgo de una forma anual recurrente de EAC más común en mujeres (rango 2:1) en un grupo de individuos de 16 a 83 años con un promedio de 49 años. Las lesiones se localizan en los miembros superiores e inferiores, y a veces en el tronco, pero la cara, las palmas y las plantas se mantienen indemnes (figs. 7 y 8). Aparece en los meses de primavera y verano, dura de



**Figura 2.** Eritema anular centrífugo superficial (Wende). Disposición en collarrete.



**Figura 3.** Eritema anular centrífugo superficial (Wende). Brotes subintralesionales.

15 días a 5 meses y se resuelve de manera espontánea durante el verano o el otoño. No se conoce la causa, quizá esté vinculada con la temperatura, con reacciones a ciertas especies vegetales estacionales u hongos. No se relaciona con



**Figura 4.** Eritema anular centrífugo superficial (Wende) en niña de 6 años.



**Figura 5.** Eritema anular centrífugo profundo (Darier).

la exposición al sol, ya que respeta la cara y puede afectar las zonas cubiertas. No hay ningún tratamiento efectivo<sup>55</sup>.

## Histopatología

En el EAC superficial las características histopatológicas difieren en la zona eritematosa o en el collarrete descamativo. En la primera las alteraciones sólo se observan en la dermis y consisten en un infiltrado perivascular moderado que rodea los vasos sanguíneos del plexo superficial. En él predominan los linfocitos –a veces hay histiocitos– dispuestos «en manguito». En el borde descamativo la epidermis presenta espongiosis focal y zonas de paraqueratosis con espongiosis subyacente o sin ella (fig. 9).

Los melanófagos están presentes en la dermis papilar de las zonas pigmentadas residuales, que son sitios afectados antes por el eritema en avance. Rara vez puede detectarse espongiosis incipiente en la zona de avance.

En el EAC profundo no hay alteraciones epidérmicas; en la dermis existe un infiltrado linfohistiocítico perivascu-



**Figura 6.** Eritema anular centrífugo profundo (Darier). Áreas residuales violáceas.



**Figura 7.** Eritema anular centrífugo profundo (Darier).

lar con disposición en manguito, moderadamente denso, en plexos superficiales y profundos con invasión de la dermis reticular y leve edema de la dermis papilar (fig. 10).

### Diagnóstico diferencial

El eritema anular centrífugo debe diferenciarse de otras formas de eritemas figurados y de otras dermatosis, como la pitiriasis rosada, la dermatitis seborreica, la eccemátide, la parapsoriasis en gotas, el linfoma cutáneo, la sífilis, la micosis fungoide, el granuloma anular, la psoriasis anular, la lepra, la infiltración linfocítica benigna, la urticaria, la sarcoidosis anular, la erupción por fármacos, la tiña *corporis*, el LE discoide, el penfigoide ampollar y el pénfigo<sup>56</sup>.

### Tratamiento

No hay un tratamiento específico para esta enfermedad. Lo más importante es encontrar la causa subyacente.

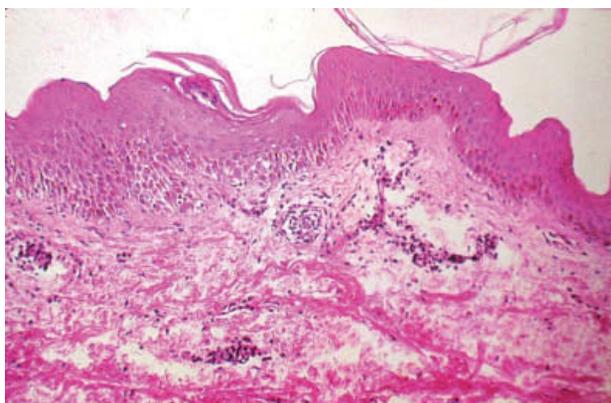
Se han empleado corticosteroides tópicos y derivados de coaltar. Si hay prurito, la utilidad de los antihistamínicos para calmarlo es relativa. Los tratamientos tópicos no están indicados. Los corticosteroides sistémicos se utilizan en casos especiales, debido a que ejercen un efecto supresor que dura lo que la acción del fármaco, pero reaparece si se los suspende.

En algunas ocasiones la administración empírica de antibióticos, antimicóticos y metronidazol ofrece buenos resultados<sup>56</sup>.

En casos aislados se han empleado terapéuticas variadas, como interferón alfa, calcipotriol y tacrolimus al 0,1%<sup>57-59</sup>. También se ha utilizado etanercept en dosis de 25 mg dos veces por semana, con un resultado del 95 % de resolución de todas las lesiones después de 4 semanas de tratamiento durante 6 meses. Después de la suspensión del fármaco se observó una recidiva gradual de las lesiones en los dos meses subsiguientes. Se repitió el tratamiento y el paciente estuvo libre de enfermedad durante 6 meses<sup>50</sup>.

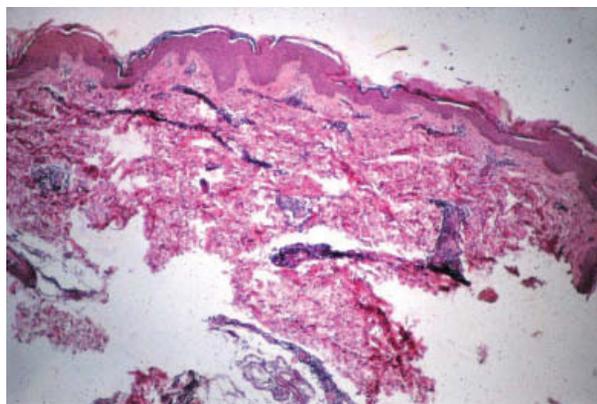


**Figura 8.** Paciente de la figura 6. Lesiones recurrentes.



**Figura 9.** Eritema anular centrífugo superficial (Wende). Dermis: infiltrado perivascular moderado con disposición en manguito. Epidermis: en el borde descamativo se observa espongiosis focal y zonas de paraqueratosis (HE  $\times 20$ ).

La combinación tópica con calcitriol, un análogo de la vitamina D3, y rayos ultravioleta B de 311 nm de banda estrecha fue efectiva y se considera una alternativa a los corticosteroides<sup>57</sup>.



**Figura 10.** Eritema anular centrífugo (Darier). Dermis: infiltrado linfohistiocitario con disposición en manguito en plexos superficiales y profundos (HE  $\times 10$ ).

### Eritema gyratum repens

El EGR es una afección paraneoplásica. En alrededor del 80% de los casos se relaciona con malignidades internas, en su mayoría cáncer de pulmón. Las lesiones desaparecen con el tratamiento de la neoplasia y pueden reaparecen con la recidiva o las metástasis.

### Aspectos históricos

En 1953 Gammel describió una erupción cutánea en el tronco y las extremidades de una mujer de 55 años con carcinoma de mama. La erupción comenzó a empalidecer 48 horas después de la mastectomía y desapareció por completo a las 6 semanas. La lesiones eran pruriginosas, descamativas y se asemejaban a la veta nudosa de la madera de ciprés<sup>60</sup>.

### Epidemiología

Es una afección infrecuente de mayor incidencia en el sexo masculino (2:1). Puede presentarse a cualquier edad (16-75 años) con un promedio de 63 años, en pacientes de raza blanca<sup>55</sup>. Hasta el presente se han comunicado no más de 60 casos<sup>61</sup>.

### Etiopatogenia

Se han formulado múltiples hipótesis; sin embargo, la causa continúa sin conocerse<sup>7</sup>.

Para Gammel las proteínas del tumor subyacente producen alérgenos endógenos que originan una reacción de hipersensibilidad a los antígenos tumorales.

Holt y Davies demostraron la existencia de depósitos inmunofluorescentes de IgG y C3 en la zona de la membrana basal (BMZ), tanto en la piel afectada como en la no afectada, lo que sugiere una patogenia de base inmunitaria. Propusieron al menos tres mecanismos patogénicos posibles: a) los antígenos del tumor pueden provocar una reacción cruzada con antígenos endógenos de la piel; b) los productos del tumor pueden alterar ciertos antígenos de la piel y hacerlos susceptibles a un ataque inmunitario y, en consecuencia, los complejos antígeno-anticuerpo tumorales pueden originar depósitos cutáneos; c) una tercera explicación posible podría ser el depósito en la piel de inmunocomplejos preformados, derivados de antígenos tumorales y anticuerpos dirigidos contra ellos<sup>62</sup>.

Caux et al informaron de que la inmunofluorescencia directa revela la existencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas en la zona de la membrana basal, en la piel y en el tumor pulmonar. La inmunoelectromicroscopía directa mostró que los depósitos inmunes se localizan justo debajo de la lámina densa. La inmunofluorescencia indirecta reveló anticuerpos anti-BMZ circulantes. Los estudios inmunohistoquímicos permitieron demostrar que estos hallazgos son más intensos en la piel afectada y en el tumor pulmonar que en los tejidos normales<sup>63</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

Se presenta en bandas anulares, concéntricas y eritematosas, localizadas principalmente en el tronco y en las extremidades (fig. 11). Las manos, los pies y la cara, por lo general, permanecen indemnes. Son centenares de arcos y ondas concéntricas que recuerdan el dibujo de la veta de la madera o la piel de la cebra. Su aspecto es serpiginoso, sus bordes son netos y eritematosos, a veces levemente pigmentados y descamativos, excepcionalmente palpables y marcan la extensión de la afección.

Las lesiones se inician en el tronco y crecen con rapidez, hasta 1 cm/día; suelen confluir y configurar una verdadera eritrodermia, pero también pueden ser lesiones aisladas. En un 16% de los casos se asocian con hiperqueratosis palmoplantar y prurito de intensidad variable.

Puede observarse hiperqueratosis ungular y onicolisis. Los tumores con los que se asocia son, en orden de frecuencia descendente, pulmonar, mamario, gástrico, de vejiga, uterino, de cérvix, prostático, de ano, de lengua, hipofaríngeo, mieloma múltiple y melanoma maligno.

En la mayoría de los casos la erupción se presenta de un mes a 6 años antes que los síntomas tumorales, pero en una minoría de casos se manifiesta de manera simultánea, o hasta 9 meses después de la detección del tumor<sup>31</sup>.

Las asociaciones más frecuentes son con el cáncer de pulmón (32 a 40%), de esófago (8%) y de mama (6%), seguidos por los de tracto gastrointestinal, de vejiga, de útero,

de cérvix, de próstata, de ano, de lengua, de hipofaringe, mieloma múltiple y melanoma maligno.

Algunos casos esporádicos (4%) correspondieron a sujetos con dermatosis no neoplásicas. En ciertas ocasiones algunas afecciones cutáneas adoptan características clínicas semejantes al EGR, como el LE, el eritema migratorio necrolítico, la eritroqueratodermia *variabilis*, la pitiriasis *rubra pilaris*, la psoriasis, la psoriasis pustulosa, el penfigoide ampollar y la urticaria vasculitis, entre otras<sup>64-70</sup>.

Otras enfermedades subyacentes no malignas también fueron asociadas con EGR, como la tuberculosis y el síndrome de Sjögren<sup>71-73</sup>.

También se ha observado en individuos sanos sin enfermedad o malignidad subyacente<sup>67,74-75</sup>. No obstante, el diagnóstico del EGR debe alertar sobre la existencia de una neoplasia.

## Histopatología

Las alteraciones histológicas no son específicas y se encuadran dentro de las formas superficiales de eritemas figurados. Se observa hiperqueratosis moderada, paraqueratosis y espongirosis. También se ha informado de acantosis, tapones foliculares y licuefacción de células basales. En la dermis superficial hay vasodilatación capilar, con infiltrados perivasculares linfocitocitarios y a veces eosinófilos. Suele observarse edema del endotelio vascular y de la dermis papilar y, de forma ocasional, melanófagos. Los pocos estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta han dado resultados variados y controvertidos<sup>61</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Dentro de las entidades cuyo diagnóstico debe diferenciarse del de EGR se encuentran el eritema crónico *migrans*, el



**Figura 11.** Eritema *gyratum repens*. Gentileza del Dr. Alberto Cardoso, Alagoas-Brasil.

EAC y el eritema marginado; también el LE *gyratum repens*, el eritema *gyratum* simil *repens*, el eritema *gyratum repens* –episódico en la ictiosis, erupción figurada en el penfigoide ampollar– y otras dermatosis que pueden presentarse de forma atípica.

## Evolución y tratamiento

Es importante reconocer esta manifestación paraneoplásica, ya que puede ser una oportunidad de diagnosticar y tratar temprano el tumor maligno asociado. La erupción es crónica y el tratamiento de la neoplasia visceral determina la involución de las lesiones cutáneas en pocos días; pero puede reaparecer con la recidiva o la metástasis neoplásica.

Las manifestaciones cutáneas no se asocian con ninguna complicación específica ni conducen a la muerte. Esta última se debe a la enfermedad de base.

## Eritema migrans – enfermedad de Lyme

### Definición

El EM o eritema crónico *migrans* es la manifestación inicial y distintiva de la enfermedad de Lyme (EL).

La EL es una afección multisistémica, mediada por mecanismos inmunitarios, que cursa con alteraciones cutáneas y síntomas generales. El hombre adquiere la enfermedad por la picadura de la garrapata (*Ixodes*) infectada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*<sup>60</sup>.

### Datos históricos

Afzelius, en 1909, y Lipschutz, en 1913, describieron un mismo proceso que este último denominó eritema crónico *migrans*<sup>61</sup>.

En 1930 Hellerström informó del caso de un paciente con eritema crónico *migrans* y meningitis; después se dieron a conocer 5 casos más<sup>76,77</sup>.

En 1948 Lennhoff dio a conocer el hallazgo de espiroquetas en biopsias de lesiones de ECM, como también de pitiriasis rosada, eritema multiforme y otras enfermedades cutáneas. Sin embargo, esto no se reprodujo en investigaciones posteriores, por lo que tales hallazgos se consideraron artefactos de la técnica. A pesar de esto Hollström comenzó a tratar con antibióticos a los pacientes con ECM<sup>78,79</sup>.

En 1955 tres investigadores se implantaron, en la piel del antebrazo, dermis de una biopsia tomada del borde activo de una lesión –con diagnóstico clínico e histológico– de un paciente con ECM de 4 meses de evolución. Las manifestaciones típicas de ECM aparecieron en los tres

investigadores entre los 6 y los 19 días que siguieron al implante. Además, la lesión de antebrazo de uno de ellos fue transferida al otro antebrazo, a los antebrazos de los otros dos y a un cuarto sujeto. En todos los casos las lesiones se reprodujeron y desaparecieron de 2 a 4 días después del tratamiento con 1,2 a 1,6 millones de unidades de penicilina. Todos estos resultados fueron confirmados, lo que terminó por demostrar la naturaleza infecciosa del ECM<sup>77,80</sup>.

En 1970, en los Estados Unidos, se informó del primer caso asociado a síntomas neurológicos<sup>81</sup>. En 1976 Steere et al dieron a conocer casos de pacientes con lesiones de ECM, aparecidas durante el verano, y enfermedad multisistémica, como artritis y, con menos frecuencia, alteraciones neurológicas o cardíacas<sup>82</sup>.

La aparición, en la ciudad de Lyme, Connecticut, de un grupo de pacientes con este tipo de lesiones cutáneas y asociaciones sistémicas dio el nombre a esta entidad<sup>82</sup>.

En 1982 el entomólogo William Burgdofer aisló una espiroqueta del tubo digestivo de una garrapata (*Ixodes dammini*) y sospechó que podría ser el agente causal; tiempo después encontró estos microorganismos en lesiones cutáneas de conejos picados por garrapatas infectadas. Espiroquetas similares se aislaron de la sangre y el líquido cefalorraquídeo de enfermos de Lyme y pasaron a denominarse *Borrelia burgdorferi*<sup>83</sup>.

### Epidemiología

La EL o borreliosis de Lyme, enfermedad transmitida por un artrópodo, es más frecuente en los Estados Unidos y Europa, en especial en la península escandinava y en Europa central<sup>82,84,85</sup>.

En los Estados Unidos la tasa de incidencia es de 5,2 por 100.000 habitantes. Afecta a personas de cualquier sexo y edad, con mayor frecuencia entre 0 y 14 años, y entre 40 y 78 años. Aunque puede aparecer en cualquier momento del año, la mayoría adquiere este trastorno en el verano y en los primeros meses del otoño, que es cuando las picaduras de insectos son más frecuentes.

### Etiopatogenia

El agente responsable es *Borrelia*. De este microorganismo se conocen varias especies (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) denominadas en conjunto *B. burgdorferi sensu lato complex*, distribuida en todo el mundo. *B. afzelii* y *B. garinii* se encuentran principalmente en Europa. Se transmite al hombre por la picadura de garrapatas de los géneros *Ixodes* y *Amblyomma*. La espiroqueta se transfiere si la garrapata permanece adherida entre 24 y 72 horas.

Muchos pacientes con borreliosis de Lyme no recuerdan haber sido picados, ya que la garrapata se desprende de

forma espontánea y las picaduras son indoloras; sólo el 14 al 32% de los pacientes refieren la picadura como antecedente.

El principal reservorio de *B. burgdorferi* son los roedores. También se conocen otros vectores, como los tábanos y los mosquitos, así como otra forma de adquirir la enfermedad mediante el contacto directo con líquidos corporales de animales infectados. Sin embargo, los casos de borreliosis de Lyme adquirida por mecanismos distintos de la picadura de la garrapata son extremadamente raros<sup>83</sup>.

Se ha relatado la transmisión transplacentaria al feto en mujeres infectadas durante el primer trimestre del embarazo.

Tras su ingreso, *B. burgdorferi* puede migrar hacia el exterior de la piel, lo que produce el eritema migratorio, o diseminarse a otros órganos por vía hemática y linfática; tiene un tropismo especial por el tejido cutáneo, el sistema nervioso y las articulaciones.

El principal factor de riesgo es la permanencia en zonas boscosas, lo que ha motivado que en algunos países se la declare enfermedad profesional relacionada con la actividad de leñadores, guardabosques, agricultores y ganaderos.

Se ha demostrado la existencia de anticuerpos anti-espiroquetas, además mediante microscopía electrónica se detectaron cuerpos similares a los de este microorganismo, libres en el citoplasma y dentro de los fagolisosomas.

Se detectó *B. burgdorferi* tanto en la zona periférica como central del ECM. Una vez que las lipoproteínas de las espiroquetas entran en el cuerpo, pueden desencadenar la respuesta del sistema inmune innato, con citoquinas producidas por macrófagos, y la de células T (Th1) como parte del sistema inmune adaptativo. Müllegger et al, quienes intentaron identificar los mecanismos patogénicos de la dermatoborreliosis, encontraron citoquinas proinflamatorias, interferón gamma y citoquinas antiinflamatorias (interleuquina 10) en el infiltrado perivascular de células T y macrófagos en pacientes que sólo presentaban lesiones cutáneas de ECM. En otros con ECM más signos y síntomas asociados, como cefaleas, hipertermia, artralgias y mialgias o fatiga se hallaron un gran número de macrófagos y se observó una fuerte expresión de citoquinas proinflamatorias derivadas de macrófagos (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6). La persistencia de espiroquetas en la piel largo tiempo después de la picadura puede deberse a la falta de producción de interferón gamma, lo que podría expresar una respuesta inmune no efectiva. La conclusión de los autores es que la activación de citoquinas proinflamatorias, en particular el interferón gamma, parece ser importante para el control de la infección por espiroquetas<sup>86</sup>.

La artritis, la carditis y la meningocelalitis tienen un origen inmunitario, debido al depósito de inmunocomplejos circulantes que producirían la activación del complemento.

## Manifestaciones clínicas

La infección del ser humano por *B. burgdorferi* puede producir eritema cutáneo, compromiso cardíaco, artritis y manifestaciones neurológicas.

En las manifestaciones clínicas de la EL –al igual que en otras enfermedades por espiroquetas– hay tres estadios clínicos; la borreliosis temprana incluye los dos primeros y la tardía el tercero<sup>87</sup>.

No hay una secuencia temporal uniforme en el desarrollo de todos los estadios, ya que la infección a veces no se manifiesta hasta etapas avanzadas.

### Infección temprana localizada

El eritema migratorio, característica principal de la EL, se observa en el 60-80% de los pacientes; comienza en el sitio de la picadura, pero en ocasiones esta puede pasar inadvertida.

El periodo de incubación varía de 3 a 32 días. Suele iniciarse como una mácula eritematosa pequeña que luego se convierte en pápula y se extiende de manera uniforme. Puede permanecer así hasta su curación; no obstante, en la mayoría de los casos se expande de forma centrífuga con curación central, lo que da un aspecto de anillo indurado sin descamación y con centro claro (fig. 12).

El diámetro del eritema migratorio varía desde varios milímetros hasta 20 o 30 cm; el tamaño de la lesión se relaciona con la duración de la infección. La banda periférica suele estar delimitada y su diámetro es de 0,5 a 1 cm.

La lesión clásica es circular, pero se pueden observar formas elípticas o irregulares; desaparece en algunas semanas o meses. Puede localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero con mayor frecuencia en el tronco, los miembros inferiores y los superiores; en los niños es común en la cara.

Otras veces puede adoptar aspectos atípicos, con ampollas, lesiones hemorrágicas o escamosas, eritemas pequeños o edema localizado sin eritema en el sitio de la picadura<sup>69</sup>. Puede pasar inadvertida, ya que es asintomática; sin em-



Figura 12. Eritema migrans.

bargo, muchas veces los pacientes experimentan prurito, irritación, calor local o disestesias<sup>88-90</sup>.

En estos casos las lesiones por lo general desaparecen dentro del mes o en dos o tres días con tratamiento.

Aunque, en general, el EM es solitario, en el 6 al 48% de los casos puede haber varias lesiones que representan la diseminación de *B. burgdorferi* desde el EM original a otros sitios de la piel, por vía sanguínea o linfática. Las lesiones por diseminación del microorganismo aparecen días después de la inicial, son más pequeñas y en general la tendencia a tener un centro claro es mayor. Son asintomáticas y pueden aparecer en cualquier lugar del tegumento, excepto en palmas, plantas y membranas mucosas<sup>91</sup>.

El EM puede ser una reacción de hipersensibilidad a las proteínas salivales de la garrapata; en estos casos las lesiones aparecen horas después y se resuelven con rapidez.

### Infeción temprana diseminada

Días o pocas semanas después del comienzo del eritema migratorio el microorganismo se disemina por vía hemática a diferentes lugares. La afección cutánea se acompaña a menudo de cefalea intensa, rigidez leve en el cuello, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, malestar general y fatiga; con menor frecuencia se presentan linfadenopatías regionales, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis o hinchazón testicular. Con excepción de la fatiga (54%) y la letargia (44%), que suelen ser constantes, los otros signos son intermitentes y cambiantes<sup>85-91</sup>.

En 1950 Hellerström informó de la asociación con meningitis, que suele tener un curso benigno. Los síntomas sospechosos de irritación meníngea pueden aparecer temprano, cuando hay eritema migratorio, pero no suelen acompañarse de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo ni déficits neurológicos objetivos; varias semanas o meses después suelen manifestarse las alteraciones neurológicas en forma de meningitis, encefalitis o parálisis facial bilateral<sup>92</sup>.

Una semana después de la infección un 8% de los pacientes presenta afectación cardíaca, que consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular o miopericarditis aguda, o ambos trastornos.

En esta fase es frecuente el dolor musculoesquelético en una o más articulaciones al mismo tiempo; se caracteriza por ser migratorio y cursar sin hinchazón articular; dura horas o días.

En esta etapa se presentan manifestaciones cutáneas similares al eritema migratorio inicial, pero las lesiones son más pequeñas, monosintomáticas y contienen espiroquetas viables, a pesar de no estar asociadas con la picadura.

### Infeción tardía persistente

Meses después del comienzo de la infección el 60% de los pacientes no tratados presentan artritis. Son típicos los ata-

ques intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones, en especial las rodillas, que duran semanas o meses en la misma articulación; también se pueden comprometer articulaciones pequeñas y tejidos periarticulares. Se observa inflamación dolorosa, calor, eritema local y colección líquida<sup>93</sup>.

El compromiso neurológico crónico es menos frecuente; algunas veces se presenta tras largos periodos de infección latente. La forma más común es una encefalopatía sutil que afecta la memoria, el estado de ánimo o el sueño, acompañada por polineuropatía axonal, con parestesias distales y dolor radicular.

Las manifestaciones cutáneas tardías son la acrodermatitis crónica *atrophicans* y el linfocitoma por borreliosis. La primera se ha asociado fundamentalmente con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa en mujeres ancianas; las lesiones cutáneas, que suelen localizarse en las extremidades, se inician de manera insidiosa con un cambio de coloración rojizo-violáceo y con el paso de los años se tornan escleróticas o atróficas<sup>94</sup>.

El linfocitoma, que es infrecuente, es más común en niños. Dura de promedio de un mes hasta dos años y en el 70% de los pacientes se asocia con HLA-DRW2<sup>95</sup>.

### Histopatología

En el EM la epidermis está indemne; en la dermis el hallazgo más común es un infiltrado perivascular superficial, profundo e intersticial, compuesto por linfocitos y algunas células plasmáticas. También puede haber infiltrados con un número variable de células plasmáticas y eosinófilos.

Las espiroquetas se pueden visualizar en la epidermis y en la dermis con la tinción de Warthin-Starry, en especial si la biopsia proviene de la zona periférica de la lesión.

### Diagnóstico

En la mayoría de los casos de EM las características clínicas y la evolución del eritema son suficientes para formular el diagnóstico. En los pacientes con manifestaciones atípicas son importantes los antecedentes de exposición y los factores de riesgo.

Las características inespecíficas de la histopatología o los títulos elevados de anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi*, detectados por el método de ELISA, o ambos hallazgos, no son concluyentes, ya que son posibles los falsos positivos por reacciones cruzadas con otros agentes (espiroquetas, virus y enfermedades autoinmunes). La seronegatividad no excluye el diagnóstico, debido a que los pacientes con eritema migratorio no complicado son seronegativos. Sin embargo, las pruebas serológicas para el diagnóstico en el linfocitoma cutis (aproximadamente 90%

positivas) y en la acrodermatitis (100% positivas) son determinantes<sup>94</sup>.

En la EL el diagnóstico debe confirmarse mediante serología (Western blot) y por cultivo de *Borrelia* de las biopsias cutáneas<sup>96</sup>.

Para detectar ADN específico de *B. burgdorferi* se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es un método de una elevada sensibilidad y especificidad debido a que puede detectar segmentos génicos específicos de cada especie, como también segmentos génicos compartidos por el grupo completo de *B. burgdorferi sensu lato*<sup>97,98</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Comprende varias afecciones: granuloma anular, erisipela, epidermoficias, erupciones fijas por fármacos, LE, dermatomiositis, EGR y reacciones inespecíficas a picaduras de insectos o garrapatas.

Las lesiones múltiples se deben diferenciar del síndrome de Sweet y del eritema multiforme. Los exámenes histológicos facilitan el diagnóstico.

## Tratamiento

En todos los pacientes el tratamiento con antibióticos permite eliminar la espiroqueta y, en consecuencia, prevenir las secuelas tardías.

La eficacia de la penicilina para el tratamiento del EM fue demostrada en la década de 1950 por Helleström y después por Wagner y Zina et al<sup>99,100</sup>.

También se han demostrado buenos resultados con lincomicina, ampicilina y eritromicina.

Doxicilina oral, que también se mostró efectiva en la infección por *Anaplasma phagocytophilum*, que a veces coexiste con la borreliosis, es de elección, al igual que la amoxicilina y la cefalexina. El tratamiento del EM dura dos semanas; el del lifocitoma cutis 3-4 semanas y el de la acrodermatitis por lo menos 4 semanas. En adultos el EM se trata con doxicilina y en niños con amoxicilina.

En la mujer con EL activa y embarazada es obligatorio el tratamiento agresivo con terapia antibiótica intravenosa. Si el cuadro se limita a manifestaciones cutáneas, sin evidencia de enfermedad sistémica, puede administrarse medicación por vía oral.

Durante el seguimiento de la EL para evaluar la eficacia del tratamiento se efectúan con frecuencia exámenes de seguimiento serológico. Sin embargo, en diversos estudios se demostró que el título de anticuerpos después de la terapia es impredecible y variable; además no se correlaciona con el curso clínico ni con la forma de tratamiento antibiótico empleado. La persistencia de títulos de anticuerpos

IgG e IgM no indica el fracaso del tratamiento, por lo que esta determinación no se recomienda en el seguimiento de los pacientes con dermatoborreliosis (EM, lifocitoma por borreliosis, acrodermatitis crónica *atrophicans*). En consecuencia, el seguimiento debe ser principalmente clínico, porque tanto los estudios serológicos como el cultivo de *Borrelia sensu lato* y la PCR no son concluyentes para evaluar los resultados terapéuticos<sup>97,98</sup>.

Eventualmente puede haber recurrencias, ya que la EL no deja inmunidad.

Es importante la prevención, en especial entre los habitantes de zonas boscosas y pastizales. Se deben emplear repelentes, revisar la piel del hombre y de los animales domésticos, extraer las garrapatas adheridas y, si es posible, efectuar la detección de espiroquetas. Se recomienda usar prendas de colores claros con mangas y pantalones largos, zapatos cerrados o botas.

## Eritema marginado

Es un eritema anular que se manifiesta en los pacientes con fiebre reumática (FR) activa y constituye uno de los criterios mayores de Jones para el diagnóstico de esta última enfermedad, adoptados en 1992 por la *American Heart Association*<sup>101,102</sup>.

Los criterios mayores son carditis, poliartritis migratorias que afectan a grandes articulaciones, corea de Sydenham, eritema marginado y nódulos subcutáneos, pequeños y dolorosos sobre superficies óseas.

Los criterios menores clínicos y de laboratorio son fiebre reumática o enfermedad cardíaca previa, artralgia, eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas, leucocitosis e intervalo P-R prolongado en el electrocardiograma.

También es importante la evidencia de infección estreptocócica: incremento de los títulos de ASLO (anticuerpos antiestreptolisina O), cultivo de fauces positivo para *Streptococcus* del grupo A y fiebre escarlatina reciente.

Para el diagnóstico de FR es necesario que haya dos criterios mayores y uno menor acompañado de alteraciones de laboratorio.

El eritema marginado (EM) se asocia con carditis, sobre todo en niños, y de forma ocasional con artritis reumática juvenil, septicemia y farmacodermias.

## Datos históricos

En 1831 Bright denominó *roseola annulata* a las lesiones policíclicas anulares que se asocian con FR. En 1877 Besnier les puso la denominación «eritema marginado en placas»; en 1922 Lehnendorff y Leiner llamaron a estas lesiones «eritema anular reumático»; por último, en 1938 Keil las llamó «eritema marginado reumático»<sup>103</sup>.

## Epidemiología

La FR aguda se asocia con infecciones faríngeas por estreptococo betahemolítico del grupo A y aparece en aproximadamente el 3% de las personas no tratadas. Se presenta en pacientes de cualquier edad, con un pico entre los 5 y los 15 años, sin predominio por el sexo. El eritema marginado está presente en alrededor del 10% de los pacientes con fiebre reumática activa y también se puede observar después de infecciones estreptocócicas sin evidencia de FR aguda.

## Patogenia

No se conoce el mecanismo exacto por el que aparecen las lesiones cutáneas. Se presume la existencia de una respuesta inmune anormal a uno o más antígenos asociados al *Streptococcus* betahemolítico del grupo A.

Se cree que la liberación de mediadores aumentaría la vasodilatación y la permeabilidad, de manera similar a lo que ocurre con los responsables del desarrollo de la urticaria clásica. Sin embargo, la ausencia de prurito y la migración de lesiones individuales sugieren que los dos procesos no son idénticos.

## Manifestaciones cutáneas

Son sintomáticas. Por lo general aparecen en pacientes con carditis –la manifestación más importante de la FR– y preceden el compromiso articular. Comienzan como máculas o pápulas eritemato-rosadas, planas (eritema *circinatum*) o ligeramente elevadas (eritema *marginatum*), que se extienden de forma centrífuga con centro pálido o hipopigmentado. También aparecen como líneas rojas delgadas formando anillos, completos o incompletos, que constituyen figuras policíclicas (fig. 13). Estas lesiones aparecen en ondas en el tronco, las axilas y la zona proximal de las extremidades y con menor frecuencia también en la cara (fig. 9). Cada lesión migra y se extiende con rapidez de 2 a 12 mm en unas 12 horas y, tras un periodo que varía de pocas horas a varios días, desaparece. Puede ser una lesión aislada, pero en general son varias y a veces forman placas; se diseminan con rapidez y tras algunas semanas pueden recurrir. Aparecen en cualquier momento de la enfermedad, incluso después del episodio agudo de FR.

Se inician más a menudo por la tarde, por lo general acompañadas por fiebre, y la inducción de vasodilatación cutánea puede hacerlas más visibles. Los nódulos subcutáneos –otra manifestación cutánea de la FR– se localizan sobre las prominencias óseas en pacientes con enfermedad de larga duración y son raros al comienzo de la misma.

## Histopatología

Los hallazgos no son específicos y no hay alteraciones epidérmicas. En la dermis hay un infiltrado intersticial y perivascular en el que predominan neutrófilos; estos también pueden formar varios focos de colecciones pequeñas en la zona papilar. En los estadios tardíos puede haber extravasación de eritrocitos. La inmunofluorescencia directa para inmunoglobulinas y complemento es negativa. No se observa vasculitis<sup>103</sup>. La histopatología es útil en el diagnóstico precoz de la FR para excluir otros procesos.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y está relacionado con los otros signos y síntomas de la fiebre reumática.

## Diagnóstico diferencial

Es importante efectuar el diagnóstico de la enfermedad de base. El eritema marginado debe diferenciarse de otros eritemas figurados, como también de urticaria, dermatoficias, granuloma anular, eritema multiforme y erupciones alérgicas.

## Tratamiento

No hay tratamiento específico para las manifestaciones cutáneas de la FR.

## Eritema necrolítico migratorio

Es una dermatosis infrecuente. Forma parte del síndrome del glucagonoma en pacientes con tumores de células alfa



Figura 13. Eritema marginado.

2. Si bien estos se localizan principalmente en los islotes del cuerpo y la cola del páncreas, también pueden presentarse en todo el órgano e incluso en el duodeno<sup>104</sup>.

## Datos históricos

En 1942 Becker et al describieron el eritema necrolítico migratorio (ENM) en una mujer que presentaba un tumor de las células alfa del páncreas, glucagón sérico elevado e hipoaminoacidemia significativa.

En 1966 se demostró el potencial hiperglucémico del tumor, en cuyo interior se detectaron niveles altos de glucagón.

En 1979 Mallison et al denominaron «síndrome del glucagonoma» al tumor de las células alfa del páncreas asociado con erupción cutánea<sup>105</sup>.

## Epidemiología

El glucagonoma es un tumor neuroendocrino infrecuente (1 caso/20-200 millones), lo que representa alrededor del 4% de los tumores endocrinos intestinales<sup>106</sup>.

La edad de presentación es de 50 a 70 años. El 16% de los casos corresponden a menores de 40 años. A partir de los 45 años es más frecuente en mujeres.

## Etiopatogenia

La etiopatogenia de los cambios cutáneos se desconoce. No se ha probado que sean efectos directos del glucagón, pero las deficiencias de cinc, ácidos grasos y aminoácidos son posibles factores desencadenantes<sup>107-109</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

El ENM comienza con pápulas eritematosas que confluyen y se diseminan superficialmente. En el centro de las lesiones aparecen vesículas, pústulas, ampollas, erosiones y costras, que dejan hiperpigmentación posinflamatoria.

Se localiza con mayor frecuencia en la región periorifical de la cara y en áreas intertriginosas, en particular en la ingle y en la región perigenital; también se aloja en zonas pretibiales (tobillos y pies), así como en los pulpejos de los dedos (fig. 14).

En los pacientes con síndrome del glucagonoma hay otras manifestaciones clínicas, como diabetes, pérdida de peso, diarrea, malabsorción, anemia, estomatitis, fenómenos de tromboembolismo y alteraciones digestivas y neuropsiquiátricas. Otras manifestaciones mucocutáneas son queilitis angular, glositis, estomatitis, uñas distróficas y caída de cabello<sup>110</sup>.

La erupción cutánea es un marcador temprano de enfermedad neoplásica, con importancia diagnóstica en aquellos pacientes con tumores benignos o de crecimiento lento.

Otras patologías que pueden estar asociadas con el ENM son la enfermedad celíaca, la fibrosis quística, la hepatitis y la pancreatitis, entre otras. También puede haber otros tumores, como el hepatocarcinoma, el carcinoma bronquial y el adenocarcinoma de yeyuno.

## Histopatología

El hallazgo característico es la necrosis epidérmica superficial en el tercio superior de la epidermis. En el estrato córneo hay despegamiento superficial con formación de hendiduras, lo que confiere el aspecto típico «en bandera». En las capas superficiales se observa hiperqueratosis, ortokeratósica o paraqueratósica, y abscesos con neutrófilos. Hay edema y acantosis irregular con hiperplasia de células basales. En la dermis se observa un infiltrado inflamatorio perivascular moderado con predominio linfocítico<sup>106,111</sup>.

## Diagnóstico

Lo determina la detección del exceso de glucagón en la sangre (más de 1.000 ng/l en ayunas) mediante radioinmunoensayo con anticuerpos dirigidos contra la secuencia carboxiterminal de aminoácidos del glucagón.

El tumor se puede localizar por ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética y angiografía selectiva. Hace poco tiempo también comenzó a utilizarse la gammagrafía selectiva con somatostatina y octreótido<sup>106</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Incluye la necrólisis epidérmica tóxica, el pénfigo foliáceo, la psoriasis grave, la acrodermatitis enteropática y el eritema multiforme.



Figura 14. Eritema necrolítico migratorio.

## Tratamiento

Con la extirpación quirúrgica del tumor pancreático primitivo se cura el 30% de los pacientes, a lo que sigue la desaparición completa de las lesiones cutáneas. Los corticoides tópicos son de utilidad en la preparación previa al procedimiento quirúrgico.

La somatostatina, los aminoácidos séricos y los ácidos grasos esenciales disminuyen los niveles de glucagón y pueden favorecer la remisión de las lesiones; el tratamiento con cinc por vía oral mejora la dermatosis<sup>112</sup>. Es frecuente que los síntomas cutáneos reaparezcan después de suspender cualquiera de estos tratamientos<sup>111</sup>.

Es importante destacar que en algunos pacientes el eritema migratorio necrolítico se observa en ausencia de niveles anormales de glucagón y de evidencias de tumor pancreático. En otros casos puede asociarse con otras patologías, como cirrosis hepática con hiperglucagonemia, pancreatitis o esprue celíaco<sup>113</sup>.

## Eritemas anulares en la infancia

Los eritemas anulares en la infancia (EAI) se caracterizan por la aparición de pápulas eritematosas anulares, circinadas o policíclicas. Estas aparecen en el momento del nacimiento o después, y desaparecen en un tiempo variable sin secuelas. Pueden ser por sí solos una entidad definida o una manifestación clínica de otro proceso.

Existe una gran variedad de nombres para a los EAI en función de la morfología, la edad de comienzo, la duración de la enfermedad y otros rasgos.

## Clasificación

Se pueden clasificar según las características clínicas o evolutivas.

### Características clínicas

1. EA que comienzan a cualquier edad (EAC, EM y ECM).
2. EA propios de la infancia: EAI, EA neutrofílico de la infancia, EA familiar y eritema *gyratum perstans*; LE neonatal.

### Características evolutivas

1. Formas transitorias (EAI).
2. Formas persistentes (eritema anular centrífugo, eritema anular familiar y eritema *gyratum perstans*)<sup>114</sup>.

Como EAC, EM y ECM ya fueron comentados sólo nos referiremos a los eritemas propios de la infancia.

## Eritema anular de la infancia

Es una dermatosis rara que comienza en el primer mes de la vida y tiene un curso benigno.

### Datos históricos

Peterson y Jarratt lo describieron –en 1981– y lo diferenciaron clínica e histológicamente de otros eritemas de la infancia<sup>115</sup>.

### Epidemiología

Aparece poco tiempo después del nacimiento y en ambos sexos por igual.

### Etiopatogenia

Se considera que es una reacción de hipersensibilidad a un antígeno desconocido.

### Manifestaciones cutáneas

Se localiza principalmente en la cara, en el tronco y en la región proximal de los miembros. Comienza con una o más placas eritematosas urticariformes asintomáticas, que al extenderse de forma centrífuga forman figuras anulares, arciformes o policíclicas, con bordes urticariformes firmes, elevados, acordonados, sin vesiculización ni descamación (figs. 15 y 16). El tamaño varía entre 2 y 3 cm de diámetro. Las lesiones individuales pueden permanecer de dos a varios días y evolucionan por brotes en ciclos de 5 a 7 semanas sin secuelas descamativas o pigmentarias. Los estudios de laboratorio son normales y no hay alteraciones sistémicas. Se resuelve antes del año de vida.

### Histopatología

Se caracteriza por la existencia un infiltrado inflamatorio perivascular denso, en la dermis superficial superior y media, compuesto por células mononucleares y eosinófilos en abundancia. No hay alteraciones epidérmicas significativas y a veces se observa una espongiosis moderada<sup>116</sup>.

### Diagnóstico

Se basa en las características clínicas y en el momento de aparición del cuadro.

## Diagnóstico diferencial

Se debe distinguir del eritema anular centrífugo y de la urticaria, como también de los otros eritemas anulares de la infancia.

## Evolución

Es una enfermedad autolimitada que involuciona de forma espontánea.

## Eritema figurado neutrofílico de la infancia

Es una dermatosis inflamatoria de la infancia –muy rara– caracterizada por lesiones de eritema anular, algunas veces policíclicas, e histológicamente por infiltración neutrofílica de la dermis con polvillo nuclear.

## Datos históricos

Fue descrita en 1987 por Cox et al. Hasta el presente sólo se han dado a conocer tres casos<sup>117,118</sup>.

## Epidemiología

Los casos publicados son de dos niñas, de 4 días y de 9 meses, y de un varón de 1 año y 3 meses de edad.

## Etiopatogenia

Se desconoce. No existe asociación con otras afecciones y se considera una variante del eritema anular de la infancia.

## Manifestaciones cutáneas

Se localiza en la cara, en el tronco y en los miembros. Comienza con pápulas rojizas pequeñas, que se agrandan de forma centrífuga y alcanzan diámetros de 2 a 3 cm. En pocos días se transforman en lesiones arciformes o anulares con centro claro.

Los bordes eritematosos son de consistencia firme y sin escamas, vesículas o costras. No hay síntomas constitucionales.

En el caso de Patrizzi et al se observó que las lesiones desaparecían cuando el niño tenía episodios febriles, pero recurrían en la primera o segunda semana, cuando la temperatura volvía a la normalidad<sup>118</sup>.



**Figura 15.** Eritema anular de la infancia. Lesiones urticariformes y anulares.



**Figura 16.** Eritema anular de la infancia.

## Histopatología

En el borde activo de la lesión, en la dermis superficial y profunda, se observa un infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial, de leve a moderado, compuesto principalmente por neutrófilos y abundante polvillo nuclear



Figura 17. Lupus eritematoso neonatal.

en asociación con pocos eosinófilos, raros linfocitos y vasos dilatados con células endoteliales edematosas. No hay signos típicos de vasculitis, como necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, trombos intraluminales y extravasación de hematíes<sup>119</sup>. No hay alteraciones epidérmicas.

## Diagnóstico

Se basa en las características clínicas e histológicas.

## Diagnóstico diferencial

Se debe distinguir del EAI, así como de otros EA.

## Evolución

Es una enfermedad autolimitada que involuciona en pocos meses de manera espontánea, sin descamación, hiperpigmentación o atrofia.

## Lupus eritematoso neonatal

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas similares a las que se observan en el LE subagudo, con bloqueo cardiaco congénito o sin él. En ocasiones también puede haber afectación hepática, hemática, pulmonar y neurológica.

Afecta a niños de madres con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren u otras enfermedades sistémicas reumáticas, o de madres asintomáticas con autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y raramente si tienen anti-U1 RNP.

## Datos históricos

Fue descrito en 1954 por McCuistion y Schoch<sup>120</sup>.

## Epidemiología

Es una enfermedad poco frecuente, que afecta a uno de cada 20.000 recién nacidos<sup>121</sup>.

Predomina en el sexo femenino (65-70% de los casos). Otros autores no observaron diferencias en relación con el sexo<sup>122</sup>.

## Patogenia

El mecanismo patogénico no está totalmente dilucidado. Hay una fuerte evidencia del papel que desempeña la transmisión trasplacentaria de autoanticuerpos IgG. Las madres de niños con LE neonatal (LEN) tienen autoanticuerpos anti-Ro (95% los casos) y anti-La (60-80%). Un pequeño número de niños afectados no tiene ninguno de estos anticuerpos y sí, en cambio, anti-U1RNP.

Las madres con título elevado de anti-Ro poseen un riesgo mayor de tener niños con LEN, y parece ser que el anti-La está más vinculado con el riesgo de bloqueo cardiaco congénito.

Cuando estos anticuerpos desaparecen de la sangre del niño las lesiones cutáneas se resuelven, pero no así las del tejido de conducción cardiaco.

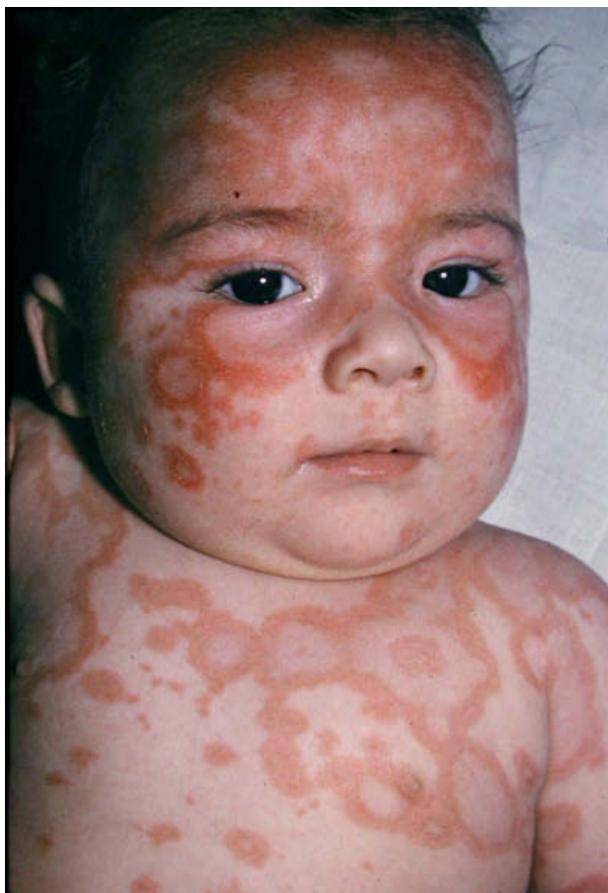
En las madres con anti-Ro y anti-La el riesgo de desarrollar LEN es del 1 al 20%, dependiendo de si son sintomáticas o asintomáticas. No hay pruebas para determinar prospectivamente qué bebés serán los afectados<sup>123</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas aparecen en las primeras semanas de vida, aunque en algunos casos están presentes desde el nacimiento<sup>124</sup>.

Son pápulas o placas eritematosas, redondeadas u ovales, o anulares, levemente escamosas, que tienden a extenderse de forma centrífuga y presentan aclaramiento central (figs. 17-19). El patrón se asemeja al del LE cutáneo subagudo (LECSA). Se localizan en áreas de piel expuesta al sol, con preferencia por la cara y el cuero cabelludo, en especial en la región periorbitaria, donde dan una apariencia de «ojo de búho» (fig. 18). También pueden aparecer en el tronco y las extremidades.

Las manifestaciones cutáneas son transitorias y se van sin secuelas en 6 a 12 meses, de forma simultánea a la desaparición de los anticuerpos maternos. En algunos pa-



**Figura 18.** Lupus eritematoso neonatal. Apariencia de «ojo de búho».



**Figura 19.** Lupus eritematoso neonatal.

cientes pueden dejar áreas hipopigmentadas, telangiectasias o atrofia leve. Según varias publicaciones, en aproximadamente un tercio de los casos de LEN se informan síntomas y signos clínicos de compromiso sistémico. Estos pueden estar presentes al nacer o aparecen durante las primeras semanas de vida, son transitorios y no requieren tratamiento<sup>125-127</sup>.

Aunque las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes, el LEN es una enfermedad multiorgánica. La complicación más importante es el bloqueo cardíaco completo, que se debe a la fibrosis y calcificación de los haces de conducción. Puede comenzar durante la gestación; en este caso, por ecografía prenatal puede detectarse intraútero desde la semana 16. El 63,6% de los neonatos con LEN presenta bloqueo cardíaco congénito<sup>128</sup>.

Lee et al comunicaron que los anticuerpos anti-Ro/SSA tienen una afinidad especial por el tejido cardíaco fetal<sup>129-133</sup>.

El bloqueo cardíaco se trata de forma sintomática con fármacos o con la colocación de un marcapasos; sin embargo, el 10% de estos niños muere en la infancia debido a las complicaciones<sup>123</sup>.

## Histopatología

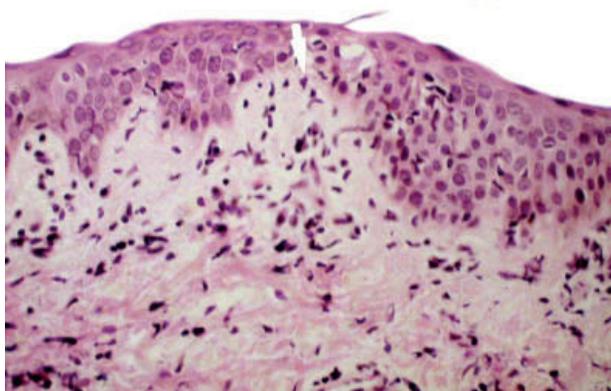
Las alteraciones histopatológicas son similares a las del LECSA. Se observa hiperqueratosis, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de los queratinocitos basales e infiltrado linfocitario perivascular escaso en la dermis superior. En un 50% de los casos la inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgG, C3 e IgM en la unión dermoepidérmica (figs. 20 y 21). El patrón de los queratinocitos es moteado, rasgo distintivo del LEN y del LECSA<sup>134</sup>.

## Diagnóstico

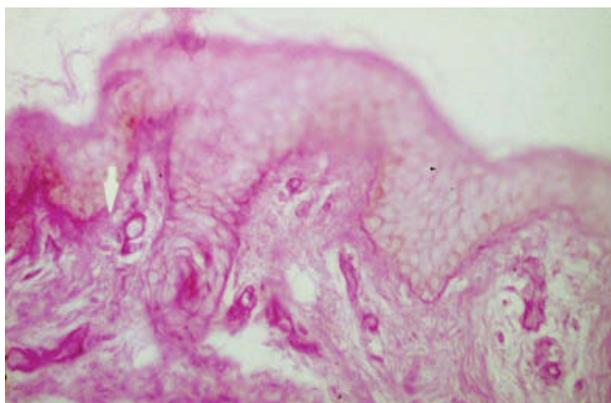
Se establece por las lesiones cutáneas típicas y por la presencia de autoanticuerpos maternos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o anti-U1RNP.

## Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar del EAC y del EAI entre otros EA.



**Figura 20.** Lupus eritematoso neonatal: atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de queratinocitos basales, infiltrado perivascular escaso en la dermis superior (HE  $\times 20$ ).



**Figura 21.** Lupus eritematoso neonatal. Membrana basal PAS positiva (PAS  $\times 20$ ).

## Tratamiento

Las lesiones cutáneas del LEN son transitorias. Se tratan con protectores solares y aplicación de corticosteroides de baja potencia (hidrocortisona).

El tratamiento sistémico es controvertido y sólo se sugiere para madres con LES previo al nacimiento, ante signos de bloqueo completo o incompleto o de alteraciones cardíacas.

## Eritema gyratum atrophicans transiens neonatale

Es una dermatosis infrecuente, de etiología desconocida, descrita en neonatos.

## Datos históricos

Gianotti y Ermacora la dieron a conocer en 1975<sup>135</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

Comienza en las primeras semanas de vida con una erupción generalizada, constituida por placas localizadas en el tronco, los muslos, la cabeza, la mucosa labial y el paladar. Las lesiones tienen un borde eritematoso levemente infiltrado. Al cabo de unos días el centro se torna blanquecino, atrófico y deprimido.

## Histopatología

Los hallazgos son epidermis atrófica y edema dérmico subyacente. Alrededor del borde de las lesiones hay bandas de colágeno infiltradas por células mononucleares. En la unión dermoepidérmica y sobre la superficie de los capilares superficiales se encontraron depósitos granulares de IgG, C3 y C4<sup>135</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Se debe efectuar con otros eritemas de la infancia. Según Puig et al es un subtipo de LEN<sup>136</sup>.

## Evolución

Las lesiones remiten por completo al año de vida.

## Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Darier J. De erytheme annulaire centrifuge (erythème papulo circiné migrateur et chronique) et de quelques eruptions analogues. *Ann Dermatol Syph.* 1916;6:56-7.
2. Kszan MS, Azeka TN, Santamaría JR. Eritema anular centrifugo. Estudio retrospectivo. *An Bras Dermatol.* 1997;72:337-40.
3. Mahood J. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. *Clin Exp Dermatol.* 1983;8:383-7.
4. Beare JM, Froggatt P, Jones JH, Neill DW. Familial annular erythema. An apparently new dominant mutation. *Br J Dermatol.* 1966;78:59-68.
5. Watsky KL, Hansen T. Annular erythema in identical twins. *Cutis.* 1989;44:139-40.
6. Lobitz WC, White CR, Cooper KD. The anergy of annularity. *J Dermatol.* 1984;11:425-32.
7. Cordero A. Eritema anular centrifugo vinculado a una parasitosis intestinal. *Arch Dermatol.* 1954;4:401-3.
8. Hammar H. Erythema annulare centrifugum coincident with Epstein-Barr virus infection in an infant. *Acta Paediatr Scand.* 1974;63:788-92.
9. Furue M, Akasu R, Ohtake N, Tamaki K. Erythema annulare centrifugum induced by molluscum contagiosum. *Br J Dermatol.* 1993;129:646-7.

10. Kind R. [The bullous variant of erythema annulare centrifugum Darier in *Candida albicans* infections]. *Hautarzt*. 1975;26:466-70.
11. Jillson O. Allergic confirmation that some cases of erythema annulare centrifugum are dermatophytids. *Arch Dermatol*. 1954;70:355-9.
12. Borbujo J, De Miguel C, López A, de Lucas R, Casado M. Erythema annulare centrifugum and *Escherichia coli* urinary infection. *Lancet*. 1996;347:897-8.
13. Czechowicz R, Warren L, Moore L, Saxon B. *Pseudomonas aeruginosa* infection mimicking erythema annulare centrifugum. *Australas J Dermatol*. 2001;42:57-9.
14. Betloch I, Amador C, Chiner E, Varona C, Carbonell C, Vilar A. Erythema annulare centrifugum in Q fever. *Int J Dermatol*. 1991;30:502.
15. Bukhart C. Erythema annulare centrifugum. A case due to tuberculosis. *Int J Dermatol*. 1982;21:538-9.
16. Hogan DJ, Iocar KL. Erythema annulare centrifugum associated with piroxicam. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:284-7.
17. Hudson LD. Erythema annulare centrifugum: an unusual case due to hydroxycloquine sulfate. *Cutis*. 1985;36:129-30.
18. Tsuji T, Nishimura M, Kimura S. Erythema annulare centrifugum associated with gold sodium thiomalate therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:284-7.
19. Goette DK, Beatrice E. Erythema annulare centrifugum caused by hydrochlorothiazide-induced interstitial nephritis. *Int J Dermatol*. 1988;27:129-30.
20. Wach F, Stolz W, Hein R, Landthaler M. Severe erythema annulare centrifugum-like psoriatic drug eruption induced by terbinafine. *Arch Dermatol*. 1995;131:960-1.
21. García-Doval I, Peteiro C, Toribio J. Amitriptyline-induced erythema annulare centrifugum. *Cutis*. 1999;63:35-6.
22. Gupta H, Sapra S. Ampicillin induced erythema annulare centrifugum. *J Indian Med Assoc*. 1975;65:307-8.
23. Kay M, Duvic M. Reactive annular erythema after intramuscular vitamin K. *Cutis*. 1986;37:445-8.
24. Larrègue M, Bressieux JM, Laidet B, Cavaroc Y, Gallet P, de Giacomoni P, et al. Erythema annulare centrifugum revealing IgA dermatitis of childhood. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113:1213-22.
25. Launay P, Blanc D, Paris B, Quencez E, Drobacheff C, Zultak M. Erythème annulaire centrifuge révélateur d'une hyperthyroïdie. *Ann Dermatol Venereol*. 1988;115:721-3.
26. Thess F, Rigon JL, Cuny JF, Schmutz JL, Weber M, Beurey JI. Erythème annulaire centrifuge et thyroïdite de Hashimoto. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113:1087-8.
27. Halevy S, Cohen AD, Lunenfeld E, Grossman N. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:311-3.
28. Shelley WB. Erythema annulare centrifugum. A case due to hypersensitivity to blue cheese penicillium. *Arch Dermatol*. 1964;90:54-8.
29. Allue L, Pagerols X, Vives P, Peyri J. Eritema anular centrifugo en un paciente con «coat cell» pulmonar. *Actas Dermosifilogr*. 1990;81:17-21.
30. Dupré A, Carrère A, Bonafé JL, Viraben R, Christol B, Lassère J. Erythema annulare centrifugum of the legs symptomatic of prostate adenocarcinoma; a specific paraneoplastic syndrome? *Ann Dermatol Venereol*. 1979;106:789-92.
31. Harrison PV. The annular erythemas. *Int J Dermatol*. 1979;18:282-90.
32. Phillips WG, Ramsay ID, Breathnach SM. Erythema annulare centrifugum unresponsive to immunosuppressive therapy. *Br J Dermatol*. 1994;131:587.
33. Badell A, Marcoval J, Graells J, Bordas X, Peyri J. Eritema anular centrifugo y leucemia linfocítica crónica. *Med Cut Iber Lat Am*. 1995;23:235-8.
34. Zultak M, Blanc D, Merle C, Maignon P, Rosenbaum A. Erythema annulare centrifugum et leucemia aigue myeloblastique. *Ann Dermatol Venereol*. 1989;116:477-80.
35. Triller R, Renard T, de Lacharrière O, Léonard F, Caullet T, Kalis B. Darier's erythema annulare centrifugum and primary Vaquez polycythemia. *Ann Dermatol Venereol*. 1984;111:767-8.
36. Yaniv R, Shpielberg O, Shpiro D, Feinstein A, Ben-Bassat I. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*. 1993;32:59-61.
37. Sigal-Nahum M, Cornelis F, Gaulier A, Konqi A, Pilik M, Sigal S. Erythema annulare centrifugum et lymphome non hodgkinien. *Ann Dermatol Venereol*. 1987;114:1445-7.
38. Krook G, Waldeström J. Relapsing annulare erythema and myeloma successfully treated with cyclophosphamide. *Acta Med Scand*. 1978;203:289-92.
39. Dodd HJ, Kirby JD, Chambert TJ, Stansfeld AG. Erythema annulare centrifugum and malignant histiocytosis. Report of a case. *Clin Exp Dermatol*. 1984;9:608-13.
40. Jiménez García J, Carnero M, Torres P. Eritema anular centrifugo en un paciente con leucemia mieloide crónica. *Actas Dermosifilogr*. 1992;83:521-4.
41. Watanabe T, Tsuchida T, Ito Y, Kanda N, Ueda Y, Tamaki K. Annular erythema associated with lupus erythematosus/Sjogren's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:214-8.
42. Tsuji T, Kadoya A. Erythema annulare centrifugum associated with liver disease. *Arch Dermatol*. 1986;122:1239-40.
43. Ferreira Calux MJ, Valente N, Cezar Pires M, Albertoni Neto DR. Síndrome hipereosinofílica. Quadro cutâneo «erythema annulare centrifugum» – Símile com estudo ultrastructural. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1988;16:299-304.
44. Altomare G, Capella G, Frigerio E. Sarcoidosis presenting as erythema annulare centrifugum. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:502-3.
45. Ingen-Housz S, Venutolo E, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, Dubertret L, Flagul B. Dermatose a type d'erythème annulaire centrifuge et polychondrite atrophiante. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127:735-9.
46. Choonhakarn C, Seramethakun P. Erythema annulare centrifugum associated with pregnancy. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:237-8.
47. Dogan G. Pregnancy as a possible etiologic factor in erythema annulare centrifugum. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:33-5.
48. Beare J, Frogatt P, Jones J, Neill DW. Familial annular erythema. *Br J Dermatol*. 1966;78:59-68.
49. Guillet MH, Dorval JC, Larrègue M, Guillet G. Darier's erythema annulare centrifugum of neonatal onset with a 15 years' follow-up. Efficacy of interferon and role of cytokines. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S134-5.

50. Minni J, Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S134-5.
51. Stone OJ. A mechanism of peripheral spread or localization of inflammatory reactions—role of the localized ground substance adaptive phenomenon. *Med Hypotheses.* 1989;29:167-9.
52. Ackerman AB. Superficial Perivascular Dermatitis. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea & Febiger; 1978. p. 281-331.
53. Weyers W, Diaz-Casajo C, Weyers I. Erythema annulare centrifugum: results of a clinicopathologic study of 73 patients. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:451-62.
54. Ziemer M, Eisendle K, Zelger B. New concepts on erythema annulare centrifugum: a clinical reaction pattern that does not represent a specific clinicopathological entity. *Br J Dermatol.* 2009;160:119-26.
55. García Muret MP, Pujol RM, Giménez-Arnau AM, Barranco C, Gallardo F, Alomar A. Annually recurring erythema annulare centrifugum: a distinct entity? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1091-5.
56. Glorio R, Haas R, Deves A, Woscoff A. Eritema anular centrifugo. Presentación de un caso y revisión del tema. *Arch Argent Dermatol.* 1998;48:259-63.
57. Reuter J, Braun-Falco M, Termeer C, Bruckner-Tuderman L. [Erythema annulare centrifugum Darier. Successful therapy with topical calcitriol and 311 nm-ultraviolet B narrow band phototherapy]. *Hautarzt.* 2007;58:146-8.
58. Gniadecki R. Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. *Br J Dermatol.* 2002;146:317-9.
59. Rao NG, Pariser RJ. Annular erythema responding to tacrolimus ointment. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:421-4.
60. Gammel J. Erythema gyratum repens. Skin manifestations in patient with carcinoma of breast. *Arch Dermatol Syphilol.* 1952;66:494.
61. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:757-62.
62. Holt PJ, Davies MJ. Erythema gyratum repens. Erythema gyratum repens—an immunologically mediated dermatosis? *Br J Dermatol.* 1977;96:343-47.
63. Caux F, Lebbe C, Thomine E, Benyahia B, Flageul B, Joly P, et al. Erythema Gyrtatum Repens. A Case Studied With Immunofluorescence, Immunoelectron Microscopy And Immunohistochemistry. *Br J Dermatol.* 1994;131:102-7.
64. Kreft B, Marsch WC. Lupus Erythematosus Gyrtatum Repens. *Eur J Dermatol.* 2007;17:79-82.
65. Reynoso-Von Drateln C, Balderrama-Vargas C, Martínez-Baumbach EB, Tinoco-Ventura E, Rodríguez-Mora E. [Bullous pemphigoid with figurate erythema. A case report]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46:427-30.
66. Verma P, Samson S, Monk B. A Curious Eruption: Erythema Gyrtatum Repens In Resolving Pustular Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:637-8.
67. Kawakami T, Saito R. Erythema Gyrtatum Repens Unassociated With Underlying Malignancy. *J Dermatol.* 1995;22:587-9.
68. Bryan ME, Lienhart K, Smoller BR, Johnson SM. Erythema gyratum repens in a case of resolving psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:315-7.
69. Dermitsu T, Sasaki K, Iida E, Azuma R, Umemoto N, Kakurai M, et al. Urticarial Vasculitis Presenting As Erythema Gyrtatum Repens-Like Eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:215-7.
70. Yebra S, García B, Camacho M. Eritema *gyrtatum repens* de Gammel y enfermedad de Hodgkin. *Med Cutan ILA.* 1983;11:281-6.
71. Barber PV, Doyle L, Vickers DM, Hubbard H. Erythema gyratum repens with pulmonary tuberculosis. *Br J Dermatol.* 1978;98:465-8.
72. Matsumura T, Kumakiri M, Sato-Matsumura KC, Ohkawa A. Erythema *gyrtatum repens*-like eruption in a patient with Sjögren syndrome. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:327.
73. Teramoto N, Katayama I, Arai H, Eto H, Kamimura K, Uetsuka M, et al. Annular erythema: a possible association with primary Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:596-601.
74. Langlois JC, Shaw JM, Odland GF. Erythema gyratum repens unassociated with internal malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:170-1.
75. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L, Rogala-Poborska I. [Erythema gyratum repens Gammel without internal cancer-case report]. *Pol Merkur Lekarski.* 2008;24:257-9.
76. Asbrink E, Hovmark A. Classification, Geographic Variations and Epidemiology of Lyme. Borreliosis. *Clin Dermatol.* 1993;11:353-5.
77. Berger BW. Erythema Migrans. *Clin Dermatol.* 1993; 11: 359-62.
78. Hollström E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol.* 1951;31:235-43.
79. Hollström E. Penicillium treatment of erythema chronicum migrans. *Acta Derm Venereol.* 1958;38:285.
80. Sonck CE. Erythema chronicum migrans with multiple lesions. *Acta Derm Venereol.* 1965;45:34-6.
81. Scrimenti RJ. Erythema Chronicum Migrans. *Arch Dermatol.* 1970;102:104-45.
82. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:76-82.
83. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982;18:1317-9.
84. Berger B. Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Arch Dermatol.* 1984;120:1017.
85. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes-ricinus*-borne *Borrelia* spirochetes. *Acta Derm Venereol.* 1985;118:1-63
86. Müllegger RR, Mchugh G, Ruthazer R, Binder B, Kerl H, Steere AC. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol.* 2000;115:1115-23.
87. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis. *Ann NY Acad Sci.* 1988;539:4-15.
88. Asbrink E, Olsson L. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol.* 1985;65: 43-52.
89. Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A.* 1986;263: 253-61.

90. Webwe K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Hygiene*. 1986;263:209-28.
91. Berger BW. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis*. 1989;11:6:S1475-81.
92. Helleström S. Erythema chronicum migrans Afzelius with meningitis. *Acta Derm Venereol*. 1951;31:227.
93. Puius YA, Kalish RA. Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:289-300.
94. Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:355-68.
95. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med*. 1990;323:219-23.
96. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Einhäupl K. Serological diagnosis of erythema migrans disease and related disorders. *Infection*. 1984;12:33.
97. Osorio G. Búsqueda de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato* mediante PCR en garrapatas ixoideas chilenas silvestres. *Rev Med Chile*. 2001;129:270-6.
98. Müllegger RR, Glatz M. Is serological follow-up useful for patients with cutaneous Lyme borreliosis? *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:178-82.
99. Wagner L, Susens G, Heiss L, Ganz, McGinley J. Erythema chronicum migrans. *West J Med*. 1976;124:50.
100. Zina G, Consentino B. Su due casi di Rickettsiosi cutanea. *G Ital Dermatol Minerv Dermatol*. 1971;46:336-33.
101. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA*. 1944;126:481-4.
102. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992;268:2069-73.
103. Troyer C, Grossman ME, Silvers DN. Erythema marginatum in rheumatic fever: early diagnosis by skin biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:724-8.
104. Echenique-Elizondo M, Martínez de Lizarduy I. Glucagonoma y eritema necrolítico migratorio. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:455-7.
105. Mallinson CM, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet*. 1974;2:1-5.
106. Mendoza-Guil F, Hernández-Jurado I, Burkhardt P, Linares J, Naranjo R. [Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:175-8.
107. Choksi UA, Sellin RV, Hickey RC, Samaan NA. An unusual skin rash associated with a pancreatic polypeptide producing tumour of the pancreas. *Ann Intern Med*. 1988;108:64-5.
108. Thivolet J. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma. *Arch Dermatol*. 1981;4:117.
109. Shuster S. The gut and the skin, in Third Symposium of Advanced Medicine. Proceedings of a Conference Held at Royal College of Physicians, London. En: Dawson AM, editor. London: Pitman Medical; 1967. p. 349.
110. Rappersberger K, Wolff-Schreiner E, Konrad K, Wolff K. [Das glukagonom-Syndrom]. *Hautarzt*. 1987;38:589-98.
111. Binnick AN, Spencer SK, Dennison WL Jr, Horton ES. Glucagonoma syndrome. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol*. 1977;113:749-54.
112. Sohler J, Jeanmougin M, Lombraill P, Passa P. Rapid improvement of skin lesions in glucagonomas with intravenous somatostatin infusion. *Lancet*. 1980;5:40.
113. Goodenberger DM, Lawley TJ, Strober W, Wyatt L, Sangree MH Jr, Sherwin R, et al. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma. *Arch Dermatol*. 1979;115:1429-32.
114. Baselga E. Inflammatory and purpuric eruptions. En: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors. *Neonatal Dermatology*. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 294-323.
115. Peterson AO Jr, Jarratt M. Annular erythema of infancy. *Arch Dermatol*. 1981;117:145-8.
116. Hebert AA, Esterly NB. Annular erythema of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:339-43.
117. Cox NH, McQueen A, Evans TJ, Morley WN. An annular erythema of infancy. *Arch Dermatol*. 1987;123:510-3.
118. Annessi G, Signoretti S, Angelo C, Paradisi M, Puddu P. Neutrophilic figurate erythema of infancy. *Am J Dermatopathol*. 1997;19:403-6.
119. Patrizi A, Savoia F, Varotti E, Gaspari V, Passarini B, Neri I. Neutrophilic figurate erythema of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:255-60.
120. McCuiston CH, Schoch EP Jr. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant. Report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *Arch Derm Syphilol*. 1954;70:782-5.
121. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus: clinical findings and pathogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:52-6.
122. Larralde M, Basan M, Rodríguez M, Argüello E, Carbajosa A, Salmentón G. Lupus eritematoso neonatal: reporte de ocho casos. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005;3:201-8.
123. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1993;100:95-135.
124. Crowley E, Frieden IJ. Neonatal Lupus Erythematosus: an unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosions, alopecia and pancytopenia. *Pediatric Dermatol*. 1998;15:38-42.
125. Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:675-81.
126. Lee LA, Reichlin M, Ruyle SZ, Weston WL. Neonatal lupus liver disease. *Lupus*. 1993;2:333-8.
127. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, Britton JR, Cutz E, Dimmick J, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1990;116:238-42.
128. Truccone N, Mariona F. Prenatal diagnosis and outcome of congenital complete heart block: the role of fetal echocardiography. *Fetal Ther*. 1986;1:210-6.
129. Epstein R, Gatenby P, Wittingham S, McNeilage LJ, Henderson-Smart DJ, Basten A. Infantile Complete Heart Block Associated With Maternal Ro/Ssa Ribonucleoprotein Auto-Antibodies: Report Of Two Cases. *Aust N Z J Med*. 1985;15:58-61.
130. Franco HL, Weston WL, Peebles C, Forstot SL, Phanuphak P. Autoantibodies directed against Sicca Syndrome antigens in neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1986;4:67-72.

131. Kephart D, Hood A, Provost T. Neonatal lupus erythematosus: new serological findings. *J Invest Dermatol.* 1981;77:331-3.
132. Lehmann T, Reichlin M, Santner T, Silverman E, Petty RE, Spencer CH, et al. Maternal Antibodies To Ro (Ss-A) are associated with both early onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arch Rheumatis.* 1989;32:1414-20.
133. Ramsey-Goldman R, Ham D, Deng J, Ziegler GC, Kahl LE, Steen VD, et al. Anti-Ss-A Antibodies and fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1269-73.
134. Cabrera H, Kaminsky A, Baschiera W, Rubinson R. Lupus eritematoso neonatal. *Dermatol Argent.* 1997;Iii:141-4.
135. Gianotti F, Ermacora E. Erythema Gyrratum Atrophicans Transiens Neonatale. *Arch Dermatol.* 1975;111:615-6.
136. Puig L, Moreno A, Alomar A, de Moragas JM. Erythema Gyrratum Atrophicans transiens neonatale: a variant of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol.* 1988;5:112-6.