

Perniosis idiopática: reporte de un caso y revisión de la literatura

Fernando Valenzuela A.⁽¹⁾, Daniela Carvajal A.⁽²⁾, Giacomo Minuzzi⁽³⁾, Lorena Gárate G.⁽³⁾

⁽¹⁾*Servicio de Dermatología, HCUCH.*

⁽²⁾*Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽³⁾*Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

SUMMARY

Pernio (chilblains) is an inflammatory condition classically characterized by localized erythema and swelling of acral sites upon exposure to cool and damp conditions. It is reported a case of a 59-year-old otherwise healthy woman with acute primary perniosis. She had a 3-day history of lesions on the toes brought on by cold, damp weather. On initial presentation, a biopsy sample was taken of a hallux lesion, and the patient was given a trial course of oral pentoxifylline, topical corticoid and nifedipine therapy. Follow-up at 2 weeks showed complete relief of symptoms and the biopsy results confirmed the diagnosis. Pentoxifylline therapy has been shown to be effective and should be considered the standard of care in the treatment of perniosis along with conservative environmental measures. The etiology and pathogenesis of perniosis are reviewed and discussed, as well as differential diagnoses and treatment options.

Fecha recepción: agosto 2017 | Fecha aceptación: octubre 2017

INTRODUCCIÓN

El eritema pernio (EP), perniosis o sabañones se caracteriza por un proceso inflamatorio localizado en respuesta a la exposición aguda o repetitiva al frío y humedad, pero sin alcanzar el punto de congelación⁽¹⁻³⁾.

No existen datos de prevalencia locales; sin embargo, ha sido descrita con mayor frecuencia en regiones frías, húmedas y pobremente calefaccionadas, particularmente en el ambiente rural. La prevalencia reportada por el Instituto Holandés de Investigación de Servicios de Salud (NIVEL), donde el

clima favorece el desarrollo de esta enfermedad, varía entre 0,9 y 1,7 por 1.000⁽⁴⁾. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de entre 15-30 años y con bajo índice de masa corporal (IMC); sin embargo, puede ocurrir en personas de todas las edades y sexos. Los pacientes ancianos pueden tener un curso más larvado y severo, mientras que los pacientes más jóvenes a menudo mejoran sin terapia⁽²⁾. A pesar de que no es una patología grave, suele producir discapacidad laboral temporal y afectar la calidad de vida. Los pacientes con perniosis reportan serias restricciones en las actividades de la vida diaria y sienten una necesidad urgente de un tratamiento efectivo⁽⁵⁾.

Es un motivo frecuente de consulta en Medicina General y el diagnóstico es eminentemente clínico. Se presenta como máculas, pápulas, placas o nódulos, únicos o múltiples, eritematosos a violáceos, asociados a edema, dolor o prurito de intensidad variable. Generalmente se distribuyen de forma simétrica en áreas acrales, incluyendo dedos de manos, pies, orejas, cara y muslos. En los casos severos, el EP puede presentarse con ampollas, pústulas y ulceración⁽¹⁻³⁾, siendo a menudo diagnosticadas erróneamente como vasculitis o un evento embólico, lo que conduce a un tratamiento elaborado y costoso⁽⁶⁾.

La perniosis aguda suele desarrollarse 12 a 24 horas después de la exposición al frío, resolviéndose espontáneamente luego de días o semanas (1 a 3 semanas en general). La perniosis crónica se caracteriza por la persistencia de las lesiones por semanas a meses con tendencia a recurrir durante las estaciones frías especialmente en personas mayores en condiciones ambientales predisponentes⁽²⁾.

El EP se clasifica como primario (o idiopático) y secundario, siendo las causas más frecuentes el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide,

leucemia mielomonocítica crónica, gammapatía monoclonal, hepatitis viral, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, crioproteinemia o uso crónico de cocaína, entre otros^(6,7).

A continuación, se presenta el caso de una paciente cuyo cuadro clínico de perniosis simuló una vasculitis cutánea, ejemplificando el desafío diagnóstico que representa el EP debido a su amplio espectro de presentación clínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años de edad, con antecedente de fibromialgia en tratamiento con pregabalina 75 mg/día. Consulta en Servicio de Urgencia (SU) por cuadro de 3 días de evolución caracterizado por dolor intenso, EVA 10/10, en primer y segundo orfejos de forma bilateral, que se inicia posterior a exposición al frío, sin respuesta a medidas de calor local ni analgésicos orales, requiriendo opioides endovenosos para manejo del dolor. Al examen físico, se observa edema y máculas purpúricas en primer y segundo orfejos bilateralmente (Figura 1). Niega consumo de nuevos fármacos, afebril, sin otros síntomas sistémicos.



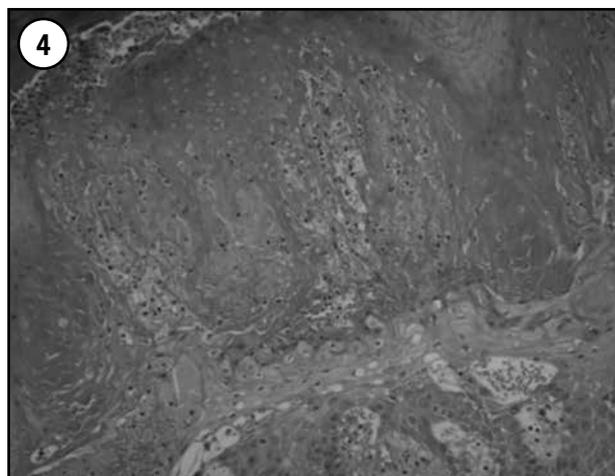
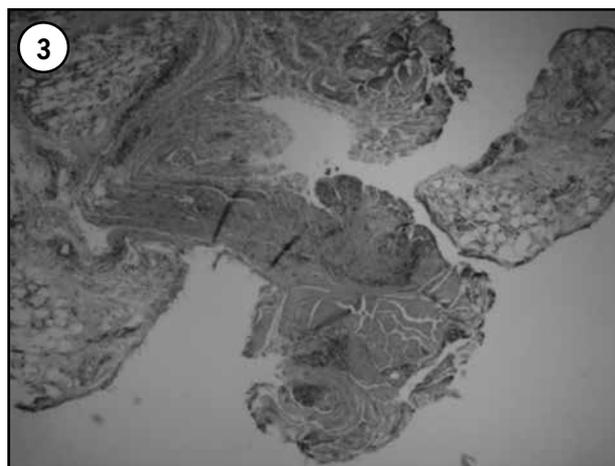
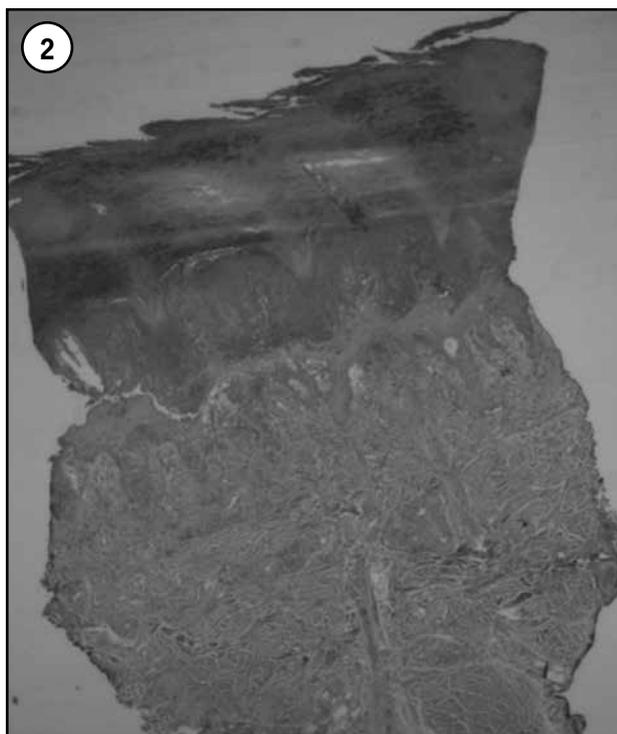
Figura 1. Edema y máculas purpúricas en primer y segundo orfejos bilateralmente. Lesiones clínicamente sugerentes de perniosis.

Ante sospecha de vasculitis se realizan exámenes de laboratorio que descartan compromiso visceral, con PCR y VHS en límites normales y estudio de causas secundarias que resultó negativo (ANA, ENA, anticuerpos anti-ds-DNA, crioglobulinas, crioaglutininas, complemento, serología virus hepatitis C y B, citomegalovirus, virus Epstein Barr y *Mycoplasma pneumoniae* negativos). Se realiza biopsia de piel de ortijos, describiéndose epidermis con espongiosis y queratinocitos necróticos a nivel basal, en dermis presencia de edema e infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo, eritrocitos extravasados y trombos intravasculares en vasos pequeños, ausencia de mucina e inmunofluorescencia directa negativa (Figuras 2, 3 y 4), siendo estos hallazgos

compatibles con EP descartándose el diagnóstico inicial de vasculitis.

Se indicaron medidas generales para reducir la exposición al frío y tratamiento con pentoxifilina 400 mg 2 veces al día vía oral asociado al tratamiento tópico de nifedipino al 4% y acetoniido triamcinolona 0,1%.

Luego de dos semanas de tratamiento la paciente refirió remisión de los síntomas y disminución de las lesiones, sin recurrencias en los controles posteriores. No se reportaron efectos adversos. Se le informó sobre la susceptibilidad de recurrencia de la enfermedad y se le aconsejó tomar precauciones ambientales para evitar futuros episodios.



Figuras 2, 3 y 4. Imágenes características de perniosis: edema e infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo en dermis, espongiosis y queratinocitos necróticos a nivel basal de epidermis.

DISCUSIÓN

La presentación clínica del caso fue inusual, con lesiones acrales de aspecto purpúrico e intenso dolor que simulaban una vasculitis o vasculopatía oclusiva; sin embargo, la evolución clínica y la biopsia cutánea permitieron confirmar el diagnóstico de perniosis idiopática.

La patogénesis de la perniosis idiopática es poco clara. Se postula que sería el resultado de una respuesta neurovascular anormal al frío. Normalmente, la vasoconstricción inducida por el frío es seguida por un reflejo vasodilatador protector que intermitentemente abre el flujo sanguíneo para permitir la reperusión y prevenir la isquemia de la piel. Se ha propuesto que en los pacientes con perniosis, el periodo de vasoconstricción es prolongado y persistente, lo que conduce a hipoxemia y una reacción inflamatoria secundaria en respuesta al daño hipóxico en el endotelio⁽⁸⁾. Ozmen *et al* estudiaron los hallazgos capilaroscópicos de la perniosis idiopática y encontraron que el diámetro capilar del pliegue ungueal y el diámetro capilar apical estaban aumentados, sugiriendo que la perniosis podría tener un componente microvascular subyacente⁽⁹⁾.

El diagnóstico de la perniosis es eminentemente clínico y debe ser sospechada en pacientes que desarrollan las lesiones características en sitios acrales tras la exposición al frío y humedad. Dependiendo de la historia y la presentación clínica, se pueden plantear diversos diagnósticos diferenciales como vasculitis crioglobulinémica, criofibrinogenemias, enfermedad por crioglobulinas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, lupus pernio, tromboembolismo y otras formas de vasculitis (Tabla 1).

En casos cuya clínica no sea concluyente, es posible realizar una biopsia de piel, siendo importante enfatizar que no existe un patrón histopatológico patognomónico de perniosis. Entre los hallazgos más

frecuentes se describe edema dérmico, infiltrado linfocitario perivascular y perianexial superficial y profundo. Queratinocitos necróticos en epidermis y vasculitis linfocítica también podrían estar presentes, siendo con frecuencia inespecíficos. Al comparar los hallazgos histológicos de perniosis idiopática con perniosis secundaria a enfermedad autoinmune, se observó que la única diferencia era el infiltrado linfocítico periecrino en casos de perniosis idiopática, mientras que la forma autoinmune no presentaba esta distribución⁽¹⁰⁾.

Una vez que el diagnóstico de perniosis ha sido confirmado, debe distinguirse la forma idiopática de la secundaria. Ante la sospecha de causas secundarias se sugiere solicitar exámenes como: anticuerpo antinuclear, factor reumatoideo (FR), anticuerpos anti-Ro y anti-La, anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinas, crioaglutininas, criofibrinógeno, electroforesis de proteínas séricas y la detección de la hepatitis B, la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros⁽⁷⁾. Un estudio epidemiológico de Takci *et al* con 51 pacientes mostró que, aunque el 86% de los casos de perniosis eran idiopáticos, el resto eran secundarios a hepatitis o trastornos del tejido conectivo, siendo indicadores clínicos de perniosis secundaria el sexo masculino, edad avanzada, hipergammaglobulinemia, FR positivo y persistencia de los síntomas más allá de las estaciones frías⁽¹¹⁾. Por esto se sugiere reservar la batería de exámenes propuestos solamente para cuando se sospechen causas secundarias o cursos crónicos o recurrentes.

TRATAMIENTO

El aspecto más esencial en el manejo de la perniosis primaria es el uso de ropa aislante apropiada y calefacción de la vivienda y lugar de trabajo. Se recomienda la suspensión del tabaco y la movilización frecuente para mejorar la perfusión sanguínea⁽²⁾.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de lesiones cutáneas inducidas por exposición al frío sobre el punto de congelamiento⁽²⁾

Patología	Características
Acrocianosis	Coloración rojiza a violácea Manos y pies No dolorosa
Perniosis	Eritrocianosis Distribución simétrica Dolorosa
Fenomeno de Raynaud	Palidez de límites precisos, seguidos por coloración azulada y luego eritematosa. Formas idiopáticas generalmente no se ulceran. Asociación con AI – ETC, discrasias sanguíneas, drogas, trauma
Livedo reticularis	Parches reticulados extensos azulados Puede ser idiopático. Asociación con EAI-TC, enfermedades hematológicas, enfermedad vascular oclusiva, medicamentos, infección
Paniculitis por frío	Placas eritematosas induradas, generalmente en mejillas Niños Se resuelve generalmente en 2 semanas.
Urticaria por frío	Ronchas inducidas por frío Puede ser idiopática Asociación con malignidad, infecciones, crioproteínas
Lupus pernio	Lesiones acrales inducidas por frío Características histológicas de lupus pernio Lupus eritematoso coexistente
Púrpura relacionado a crioproteínas*	
- Crioglobulinas	Precipitado de crioproteínas en plasma y generación de fenómeno vasculítico Asociación con discrasias sanguíneas y enfermedades linfoproliferativas
- Criofibrinogenos	Precipitado de crioproteínas en plasma y generación de vasculopatía trombótica de los vasos dérmicos Asociación con malignidad e infecciones
- Crioaglutininas	Agglutinación y ocasional hemólisis de GR en frío por un fenómeno autoinmune Asociación con infecciones (ej. Mycoplasma, EBV, CMV)
- Hemolisinas frías	Hemólisis de GR en frío Hemoglobinuria paroxística Asociación con infecciones (ej. virosis, sífilis)

*Acrocianosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticular y urticaria por frío también pueden observarse en asociación con crioproteínas. EAI-TC: Enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo; GR: glóbulos rojos; EBV: virus Epstein Barr; CMV: citomegalovirus.

El tratamiento farmacológico se reserva para casos que no responden adecuadamente a las medidas generales, existiendo alternativas tópicos como nitroglicerina, nifedipino, corticoides y medicamentos orales como vitamina D3, nifedipino o pentoxifilina; sin embargo, existe una escasez de recomen-

daciones basadas en la evidencia. En este trabajo presentamos una revisión actualizada sobre la evidencia de los tratamientos disponibles a la fecha.

Los **corticosteroides tópicos** son prescritos con frecuencia a pacientes con pernios crónica a pesar

de la escasa evidencia de su eficacia. El 2017 Souwer *et al.* publicó un ensayo clínico randomizado, controlado, doble ciego, en 34 participantes con perniosis crónica. Se comparó la aplicación tópica de valerato de betametasona al 0,1% en crema dos veces al día versus placebo. Luego de 6 semanas de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos⁽⁴⁾. En los últimos 20 años, no existen ensayos clínicos que respalden el uso de corticoides tópicos en la perniosis; sin embargo, por su mecanismo de acción antiinflamatorio y su buena respuesta en casos seleccionados, se han mantenido como una buena alternativa para tratamiento local.

La **nitroglicerina tópica** actúa mediante la relajación de la musculatura lisa, produciendo vasodilatación a nivel de arterias y venas periféricas⁽¹²⁾. Un estudio realizado en 22 pacientes con perniosis severa, evaluó la efectividad de la nitroglicerina 0.2% en ungüento. Luego de 2 semanas de tratamiento, 18 de los 22 pacientes presentó una remisión completa de las lesiones⁽¹³⁾. En Chile, no se encuentra disponible la nitroglicerina tópica; sin embargo, existe en recetario magistral el nifedipino tópico en concentraciones que varían entre 2% y 10% con efecto vasodilatador sobre los vasos periféricos. Si bien no existen publicaciones de ensayos randomizados, la buena experiencia local apoya su uso como una herramienta efectiva, segura y bien tolerada.

El **nifedipino oral** se ha prescrito comúnmente para el tratamiento de la perniosis crónica basado en estudios observacionales y en un único ensayo clínico de pequeño tamaño muestral publicado en 1989⁽¹⁴⁾. Souwer *et al* publicaron en 2016 un estudio randomizado, controlado, doble ciego, en 32 pacientes con perniosis crónica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a nifedipino (30 mg de liberación controlada dos veces al día) o placebo. Luego de 6 semanas de tratamiento, no

se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, observándose mayor hipotensión sistólica y edema en el grupo tratado con nifedipino⁽¹⁵⁾. Estos hallazgos contrastan con los del estudio más antiguo y no apoyarían el uso rutinario de nifedipino para esta condición.

El 2009, el mismo autor Souwer *et al* demostró que la administración oral de 2.000 UI de **vitamina D3** al día en pacientes con perniosis crónica no era superior al placebo⁽¹⁶⁾, por lo que no se recomienda su suplementación para el tratamiento de la perniosis.

La **pentoxifilina** es un derivado semisintético de la dimetilxantina ampliamente utilizada en el tratamiento de la claudicación intermitente y otros defectos de la microcirculación periférica. Actúa produciendo vasodilatación, aumentando la flexibilidad del eritrocito y reduciendo la viscosidad sanguínea, mejorando así la perfusión sanguínea⁽¹⁷⁾. Además, tendría un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio actuando sobre TNF- α , IL-1 e IL-6⁽¹⁸⁾. Los efectos adversos descritos son raros, pero pueden presentarse como mareos, dolor de cabeza, náuseas o vómitos y molestias gástricas. Un ensayo clínico randomizado, doble ciego, realizado por Al-Sudany *et al.* en 110 pacientes con eritema pernio idiopático, comparó la administración de pentoxifilina oral 400 mg 3 veces al día *versus* placebo. Luego de 3 semanas de tratamiento, se observó una mejoría clínicamente significativa del dolor y las lesiones cutáneas en el grupo tratado en comparación al placebo ($p < 0,001$). Ninguno de los pacientes tratados con pentoxifilina experimentó recurrencias. No se presentaron efectos adversos en ninguno de los grupos⁽¹⁹⁾. En otro estudio, la pentoxifilina, en las mismas dosis que el estudio anterior, demostró ser mejor que el tratamiento con 0,5mg/kg/d de prednisolona más clobetasol tópico ($p < 0,05$) para la perniosis idiopática⁽²⁰⁾.

Para evitar posibles efectos adversos en nuestra paciente, se decidió indicar un esquema terapéutico de menor dosis (400 mg cada 12 horas) que el propuesto en los estudios anteriormente mencionados, al cual presentó muy buena respuesta.

CONCLUSIÓN

La perniosis idiopática es una entidad común, con un amplio espectro de presentación clínica, con lesiones en sitios acrales tras la exposición al frío, a menudo bilaterales, asociada a grados variables de dolor o prurito, generalmente durante los meses fríos. El reconocimiento de estas características clínicas ayuda a distinguir esta condición de otras

entidades como la enfermedad tromboembólica o las vasculitis, evitando retrasos en el diagnóstico y la utilización innecesaria de otras pruebas diagnósticas. Se aconseja realizar estudio para descartar una perniosis secundaria en pacientes de sexo masculino, edad avanzada y en quienes los síntomas persisten más allá de las estaciones frías.

La gran mayoría de los casos de perniosis idiopática se resuelve de forma espontánea, siendo esencial en el manejo la limitación de la exposición al frío. Aunque varias medidas farmacológicas se han propuesto, solamente la pentoxifilina oral ha demostrado su efectividad en ensayos clínicos controlados.

REFERENCIAS

1. Goette DK. Chilblains (perniosis). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:257–62.
2. Smith ML. Environmental and sports-related skin diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Vol 2. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier Limited; 2008:1353-75.
3. Gerald EP, Pascale Q, Claudine P-F. Cold injuries. En: Lowell AG, Stephen IK, Barbara AG, Amy SP, David JL, Klaus W, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2012:1086–7.
4. Souwer IH, Jacobus HJ, Smiths P, Lagro-Janssen ALM. Assessing the effectiveness of topical betamethasone to treat chronic chilblains: a randomised clinical trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2017;67:e187-e193.
5. Souwer IH, Robins LJH, Lagro-Janssen ALM. Chilblains from the patient's perspective. *Eur J Gen Pract* 2007;13:159-60.
6. Prakash S, Weisman MH. Idiopathic chilblains. *Am J Med* 2009;122:1152-5.
7. Parra SL, Wisco OJ. What is your diagnosis? Perniosis (Chilblain). *Cutis* 2009;84:15:27-9.
8. Shahi V, Wetter DA, Cappel JA, Davis MDP, Spittell PC. Vasospasm is a consistent finding in pernio (chilblains) and a possible clue to pathogenesis. *Dermatology* 2015;231:274-9.
9. Ozmen M, Kurtoglu V, Can G, Tarhan EF, Soysal D, Aslan SL. The capillaroscopic findings in idiopathic pernio: is it a microvascular disease? *Mod Rheumatol* 2013;23:897.
10. Boada A, Bielsa I, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C. Perniosis: clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol* 2010;32:19–23.
11. Takci Z, Vahaboglu G, Eksioglu H. Epidemiological patterns of perniosis, and its association with systemic disorder. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:844.
12. Anderson ME, Moore TL, Hollis S Jayson MI, King TA, Herrick AL. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2002;41:324–8.
13. Verma P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. *Skinmed* 2015;13:176-7.
14. Rustin MHA, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol* 1989;120:267-75.
15. Souwer IH, Jacobus HJ, Smiths P, Lagro-Janssen ALM. Nifedipine vs placebo for treatment of chronic chilblains: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2016;14:453-9.
16. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. Vitamin D3 is not effective in the treatment of chronic chilblains. *Int J Clin Pract* 2009;63:282–6.
17. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000;59:1057–70.

18. Thanhäuser A, Reiling N, Böhle A, Toellner KM, Duchrow M, Scheel D, *et al.* Pentoxifylline: a potent inhibitor of IL-2 and IFN-gamma biosynthesis and BCG-induced cytotoxicity. *Immunology* 1993;80:151-6.
19. Al-Sudany NK. Treatment of primary pernio-
sis with oral pentoxifylline (a double-blind
placebo-controlled randomized therapeutic
trial). *Dermatol Ther* 2016;29:263-8.
20. Noaimi AA, Fadheel BM. Treatment of per-
nio-
sis with oral pentoxifylline in comparison
with oral Prednisolone plus topical clobeta-
sol ointment in Iraqi patients. *Saudi Med J*
2008;29:1762-4.

CORRESPONDENCIA

Dr. Fernando Valenzuela Ahumada
Servicio Dermatología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8173
E-mail: fvalenzuela.cl@gmail.com

