

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

Tesis Doctoral

ANGIOQUERATOMAS

Jesús Pereda Hernández

Granada. Diciembre, 1985

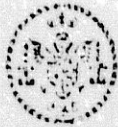


UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
MEDICO-QUIRURGICA

DON RAMON JOSE NARANJO SINTES, DIRECTOR Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal, por el aspirante al Título de Doctor, D. JESUS PEREDA HERNANDEZ, bajo el tema: "ANGIOQUERATOMAS", ha sido realizada bajo mi dirección, durante los cursos académicos 1983-84, 1984-85, 1985-86; considerando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada a once de diciembre de mil novecientos ochenta y cinco.



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
MEDICO-QUIRURGICA

DON VICENTE DELGADO FLORENCIO, PROFESOR TITULAR
INTERINO DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA Y VE
NEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNI
VERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO: Que la Tesis Doctoral que se pre
senta a juicio del Tribunal, por el aspiran
te al Título de Doctor, D. JESUS PEREDA HER
NANDEZ, bajo el tema: "ANGIOQUERATOMAS", ha
sido realizada bajo mi co-dirección, duran
te los cursos académicos 1983-84, 1984-85,
1985-86; considerando dicho trabajo adecua
do para tal fin.

Granada a once de diciembre de mil novecien
tos ochenta y cinco.

Delgado

A mi esposa *e hijo*

A mis padres

A los que me enseñaron

A la Armada

INDICE

PROLOGO Y AGRADECIMIENTOS	1
INTRODUCCION	5
PLAN DE TRABAJO	152
MATERIAL Y METODOS	155
OBSERVACIONES PERSONALES	155
RESULTADOS	262
ICONOGRAFIA	386
DISCUSION	406
CONCLUSIONES	428
BIBLIOGRAFIA	431

PROLOGO Y

AGR. DECIMIENTOS

A finales del siglo pasado, MIBELLI (283), introdujo en la Literatura Médica el término ANGIOQUERATOMA. Desde entonces, los ANGIOQUERATOMAS, se revisan desde cuatro puntos de vista: terminología, nosología, diagnóstico diferencial y tratamiento.

El concepto ANGIOQUERATOMA corresponde a una dilatación vascular, más que a neoformación en sentido estricto. No obstante, se acepta universalmente, respetándose la denominación histórica de MIBELLI (283). Historia paralela ocurrió con otros términos dermatológicos (Micosis Fungoide, Lupus Eritematoso, Eczema marginado de HEBRA...)

La clasificación más aceptada es la de IMPERIAL y HELWIG (221), pero con frecuencia, los diferentes autores utilizan terminología personal.

El ANGIOQUERATOMA se estudia dentro del grupo de los tumores vasculares. Su incidencia en nuestro medio, en particular la forma SOLITARIA, es notable. La importancia de esta forma radica en la dificultad de diagnóstico diferencial con el Melanoma Maligno, en aumento y de pronóstico serio.

Estos motivos nos llevaron a realizar un estudio detenido, clínico e histológico, a partir de 93 observaciones recogidas en nuestro Departamento.

Quiero expresar mi agradecimiento:

A mis padres, sin su esfuerzo, estímulo y sacrificio, no habría sido médico. A mis hermanos que siempre me ayudaron y apoyaron.

A Ramón Naranjo Sintés, Director y Profesor Titular del Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, sin su dirección no habría sido posible realizar esta Tesis.

A Vicente Delgado Florencio, Profesor Titular Interino del Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Co-Director de esta Tesis, por sus indicaciones y consejos en la elaboración de este trabajo.

Deseo significar la amistad y confianza que me ha unido en todo momento con Ramón y Vicente.

Al Prof. Don Felipe de Dulanto Escofet, Catedrático de Dermatología durante 30 años en esta Facultad, sirva de homenaje a la labor desarrollada.

Al Prof. D. Juan Linares Solano, Departamento de Anatomía Patológica (Prof. Nogales), por su contribución y facilidades concedidas para el estudio de la Microscopía Electrónica, cuyas orientaciones han sido decisivas. Asimismo a las Srtas. Ma Carmen Santos y Monique Boy, del citado Departamento, por su colaboración.

Al Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio", Facultad de Medicina, por todos los datos suministrados. También a todos los miembros del mismo, médicos y personal sanitario, para quienes sólo tengo agradecimientos. Mis más sinceras disculpas por las molestias que o ha producido el realizar este trabajo.

Al Servicio de Documentación Clínica y Hemeroteca por los datos facilitados.

Al Teniente Coronel Médico de la Armada, D. Juan Fernández de Simón Maxiá, Jefe de la Clínica de Dermatovenereología del Hospital Naval del Mediterráneo, en cuya clínica inicié mis primeros pasos dentro de la Dermatología.

A mi esposa, que ha soportado estoicamente todos los problemas que ha ocasionado este trabajo. Su colaboración en la búsqueda de bibliografía, historias clínicas y mecanografiado de esta Tesis, así como su apoyo en momentos de desánimo, fueron decisivos. A sus padres mi más sincera gratitud.

A Granada, su Hospital Clínico y Facultad de Medicina a los que no olvidaré.

INTRODUCCION

1. CONCEPTO

El ANGIOQUERATOMA es una alteración vascular, casi siempre adquirida (183), que se incluye dentro de los tumores vasculares, esto es, angiomas o hemangiomas. También se han descrito en perros (65). No son frecuentes, pero tampoco excepcionales.

La primera descripción se debe a MIBELLI en 1889 (283). Se apoyó en aspectos clínicos particulares y hallazgos histológicos para definirlo.

Son dilataciones vasculares o telangiectasias, localizadas en dermis superficial con hiperplasia epidérmica y marcada hiperqueratosis.

Deriva del griego ANGEION-KERAS (ἀγγεῖον - κέρασ) y del sufijo OMA, con tres significados: VASOS-CUERNO-TUMOR. El término ANGIOQUERATOMA es universalmente aceptado.

2. CLASIFICACION

Los angioqueratomas se incluyen, nosológicamente, en los tumores vasculares. Ocupan un lugar distinto según los autores. En general constituyen un grupo independiente (43, 54, 70, 107, 121, 170, 186, 187, 218), separado de los angiomas angioblásticos y de las telangiectasias.

ROOK (340), ANDREWS (8) y LEVER (261), mantienen una clasificación sin grandes grupos y hacen referencia uno a uno de todos los tumores con componente vascular.

FROM (160), HUNDEIKER (214) y MASCARO (276), lo incluyen dentro de las "Dilataciones vasculares": las "Telangiectasias". HUNDEIKER (214) clasifica los nevos vasculares sin proliferación capilar en:

A. Nevus angiectásicos sin afectación de epidermis.

B. Nevus angioqueratósicos con afectación de epidermis.

No obstante los autores están de acuerdo que los angioqueratomas son dilataciones vasculares pero de características especiales y los separan en un grupo particular.

En la clasificación de los diferentes tipos de angioqueratomas no hay unanimidad. Varias clasificaciones se utilizan en la actualidad. Los criterios seguidos son: edad de presentación, sexo, frecuencia, número de elementos, localización, modo de distribución, evolución, manifestaciones y causa. Un dato común: Histopatología semejante (72,221).

Entre las clasificaciones destacan cronológicamente (TABLAS nº 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 y 11):

- 5 -
TABLA Nº 1

IMPERIAL Y HELWIG - 1967 (221)
LYNCH Y KOSANOVICH - 1967 (269)
IGLESIAS Y COLS. - 1983 (220)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. CORPORIS DIFFUSUM
 5. A. SOLITARIO O MULTIPLE
-

TABLA Nº 2

GOETSCHEL - 1970 (182)
MASCARO - 1976 (276)
LEVER - 1983 (261)
CARO - 1985 (70)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CORPORIS DIFFUSUM
 4. A. CIRCUNSCRITO
 5. A. NEGRO
-

TABLA Nº 3

GOMEZ ORBANEJA - 1972 (187)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. CORPORIS DIFFUSUM
-

TABLA Nº 4

BEYLOT - 1978 (43)

1. A. MIBELLI
 2. A. ESCROTO
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. ANGIOMA SERPIGINOSO
 5. A. SOLITARIO O TUMORAL
-

TABLA Nº 5

FROM - 1980 (160)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. SOLITARIO
 5. A. CORPORIS DIFFUSUM
 6. FUCOSIDOSIS
-

TABLA Nº 6

DEGOS - 1981 (107)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. ANGIOQUERATOSIS CIRCUNSCRITA NEVIFORME
ANGIOMA SERPIGINOSO
 4. A. CORPORIS DIFFUSUM
 5. A. SOLITARIO. A. TUMORAL
-

TABLA N° 7

HURWITZ - 1981 (218)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. SOLITARIO O MULTIPLES
 5. A. CORPORIS DIFFUSUM
 6. FUCOSIDOSIS
-

TABLA N° 8

DULANTO Y ARMIJO - 1982 (121)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. ANGIOQUERATOSIS CIRCUNSCRITA NEVIFORME
 4. A. CORPORIS DIFFUSUM
 5. A. NEGRO SOLITARIO
 6. A. TUMORALES
-

TABLA Nº 9

ANDREWS - 1982 (8)

1. A. MIBELLI
 2. A. FORDYCE
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. SOLITARIO
-

TABLA Nº 10

CIVATTE - 1982 (78)

1. A. MIBELLI
 2. A. ESCROTO
 3. A. CORPORIS DIFFUSUM
 4. A. VERRUCOSO
-

TABLA Nº 11

ROOK - 1984 (340)

1. A. MIBELLI
 2. A. ESCROTO Y VULVA
 3. A. CIRCUNSCRITO
 4. A. CORPORIS DIFFUSUM
-

La clasificación de IMPERIAL y HELWIG (221) es la que más adeptos tiene. La comparten LYNCH y KOSANOVICH (269), IGLESIAS (220), GOETSCHHEL (182), MASCARO (276), LEVER (261) y CARO (70), salvo pequeñas diferencias en la terminología del Angioqueratoma Solitario.

DEGOS (107) y, DULANTO y ARMIJO (121), admiten los cinco tipos de IMPERIAL y HELWIG (221), pero además, añaden el Angioqueratoma Tumoral junto al Solitario (107) o como otra forma independiente (121).

El punto de mayor controversia surge del Angioqueratoma Corporis Diffusum y su posición nosológica. Existe unanimidad en su concepción como error innato del metabolismo lipídico y en que sus lesiones cutáneas son, clínicamente e histológicamente, angioqueratomas. Por ello la mayoría de los autores (107,121,182,218) incluyen su estudio entre los angioqueratomas, salvo ANDREWS (8), BEYLOT (43) y LEVER (260) que lo hacen exclusivamente entre las enfermedades metabólicas.

FROM (160) y HURWITZ (218) añaden al grupo de los angioqueratomas la Fucosidosis, por presentar ocasionalmente angioqueratomas.

La Escuela Francesa considera la Angioqueratosis Circunscrita Neviforme como sinónimo de Angioma Ser-

iginoso. No obstante, BEYLOT (43) considera a este último como otra forma más de Angioqueratoma.

Personalmente seguiremos la clasificación de IMPERIAL y HFLWIG (221) (TABLA nº 1).

ANGIOQUERATOMA

DE MIBELLI

1. HISTORIA

MIBELLI (283, 284, 285, 286) introduce en la Literatura Médica el término "ANGIOCHERATOMA" (ANGIOQUERATOMA). Su descripción se basa en aspectos clínicos, histológicos y causales. Lo denominó "ANGIOKERATOMA DIGITORUM", y fue descrito por primera vez en una niña de 14 años como "pequeñas tumoraciones, de aspecto angiomaso, tamaño variable entre puntiforme y una lenteja, redondeada o alargada, de coloración violácea o rojo oscura, superficie áspera y queratósica, localizada en dorso de dedos de manos y pies".

MIBELLI (283), refiere entre esas lesiones "pequeños espacios casi del tamaño de un grano de trigo, centro de color rojo más oscuro que la periferia y cubiertos de una epidermis dura, córnea, pero lisa y sin descamación".

"La apariencia externa de los tumores sugirió el diagnóstico de queratoma. Sin embargo debemos distinguir lo que yo llamo angioqueratoma del simple queratoma (verruca vulgar). El diagnóstico diferencial es fácil si se tiene en cuenta el color peculiar del angioqueratoma, que desaparece bajo la presión y reaparece inmediatamente, y los cambios que sufre el color por la influencia del frío" (283). La evolución era de cinco años, desarrollándose sobre eritema pernio y no había manifestaciones sistémicas.

Anteriormente COTTLE (86) en 1887 y CROCKER (89) en 1888 lo asemejan a verrugas pero inusuales. En 1887 FOX (153) lo denomina LINFANGIECTASIA de manos y pies; y en 1889, DUBREUILH (120), VERRUGA TELANGIECTASICA por la gran hiperqueratosis y escaso componente angiomatoso.

PRINGLE (327) en 1881 y ANDERSON (7) en 1899 lo describen en adultos. BAZIN (27) en 1909 lo llama NEVUS en perniosis. En 1915, FABRY (136) añade el término "ACROASPHYCTICUM". Más tarde, BANG (15), en 1947, lo denomina ACROTELANGIECTASIA.

2. CLINICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Entidad rara que afecta a niños después de los dos años y sobre todo a adolescentes entre 10 y 15 años (118,160,202,340), con predilección por el sexo femenino (107,218,340,402). También ocurre en ancianos.

2.2 MORFOLOGIA

Tumoraciones de uno a cinco milímetros de diámetro. Número variable, desde escasos a múltiples elementos. La coloración varía de rojo violácea a azul oscuro. Superficie queratósica, desigual según la evolución de las le-

siones, mayor en las más antiguas, incluso de uno a dos centímetros de diámetro. No inflamatorias (283,393) y a veces pruriginosas (393).

La queratosis, a veces, es difícil de apreciar adquiriendo las tumoraciones aspecto purpúrico y deben diferenciarse de la Púrpura Papulosa de HEBRA (107). La punción evita confusión, en los angioqueratomas sangra.

Se describen formas abortivas, elevaciones o engrosamientos cutáneos, aspecto aterciopelado y que histológicamente son angioqueratomas (118).

2.3 LOCALIZACION

Se localizan en zonas acrales, con predilección en prominencias óseas de dedos de manos y pies (282,383), en ocasiones en líneas interarticulares de distribución lineal (85).

También se han descrito en dorso de manos y pies, codos, tobillos, rodillas, pirámide nasal, pabellones auriculares, palmas y plantas (72,107,128,218,340). Y más atípico en antebrazo (395), pantorrillas (81), muslo (184), prepucio y piel de pene (12) y paladar blando (156).

2.4 ASOCIACIONES

En general, el Angioqueratoma de MIBELLI, no se

encuentra asociado a alteraciones generales, y la exploración cardiovascular, respiratoria, nerviosa, génitourinaria, etc. son normales (202,283).

No obstante, a veces, se observan lesiones semejantes a la induración del eritema pernio (82,116,372,402), e incluso necrosis asociada del pulpejo de los dedos en falange distal (101,327) y ulceraciones bucales (101).

En individuos con acrocianosis y eritema pernio pueden existir alteraciones inmunológicas con aumento de los niveles de IgA, IgM e IgG (101,218). Asociado a distrofias dentarias e hipotrofia del cuerpo con trastornos de la estática (128).

Pueden coexistir con otro tipo de angioqueratomas como el de FORDYCE (202), Diffusum y Circunscrito (107,209).

2.5 EVOLUCION

Las lesiones evolucionan según los trastornos vasculares, con aumento en número e intensidad de las preexistentes en invierno (107,340).

Duran años (158,283). Ocasionalmente pueden desaparecer con la edad (107,182), por traumatismo (340) o al resolverse las lesiones producidas por el frío (158), incluso esporádicamente (184). Cuando no desaparecen disminuyen

de intensidad, sobre todo en verano. Al volver el frío aumentan de tamaño y número (158). Pueden sangrar a mínimo traumatismo.

3. ETIOPATOGENIA

Son personas con fenómenos acroasfícticos (99, 393) y un terreno peculiar donde con frecuencia asientan: acrocianosis, adiposidad cianótica, congelaciones, eritrocianosis supramaleolar, eritema pernio (81, 118, 158, 202, 209, 276, 312, 393).

Los pacientes son asténicos, vagotónicos, con ptosis visceral y en las mujeres alteraciones de la función ovárica (186).

Los angioqueratomas son en general adquiridos (221). Hay autores (118, 372, 402) que demuestran una incidencia familiar con herencia autosómica dominante de penetrancia variable (328). Se ha descrito en gemelos monocigóticos y en la madre de estos (85).

Hay un factor genético en acrocianosis y eritema pernio. En la acrocianosis existen dilataciones capilares en las papilas dérmicas semejante a lo que ocurre en el Angioqueratoma de MIBELLI (351). Existe el caso de THIERS (395) de Angioqueratoma de MIBELLI sobre angioma plano loca

lizado en antebrazo, mano y dedos que para el autor presu-
pone un origen congénito.

Su presencia en sujetos acroasfícticos y asociar-
se, a veces, a tuberculosis ganglionar (174), llevó a LERE-
DDE (259) a incluirlo en las tuberculides. Este hecho fue
negado por FRIEBOES (158) en 1927 y posteriores estudios
basados en la histología, Mantoux y ausencia de anteceden-
tes la han descartado (107,218).

Se considera al frío como factor esencial desen-
cadenante (101,107,202,218,283,285,286,327,339,340,393,426
440,441).

Los microtraumatismos y la asfixia tisular tienen
importancia (265). WAY (426) refiere que la hemorragia sub-
epitelial, inflamación perivascular, fragmentación y pérdi-
da del tejido elástico que observa en sus casos demostraría
el origen traumático.

Existe una alteración en la microcirculación pe-
riférica con paresia vascular por daño en los nervios de los
vasos que determinará la formación de ectasias (383). Los an-
tecedentes de acrocianosis, trastornos endocrinos, labili-
dad neurovegetativa confirmarían esta hipótesis (85,107,383)

El frío sería, para STROBEL (383), el mismo "fac-
tor patogénico de la Helodermia de VORNER, Eritema papuloso

a frigore de HUTCHINSON, Acrodermatitis querat6gena de TOU RAINÉ y el Angioqueratoma de MIBELLI".

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se establece con algunos tumores de partes blandas de la mano (180) y con dermatosis:

1. PURPURA PAPULOSA DE HEBRA (107). Sobre todo cuando la queratosis es discreta. La punción nos resuelve la duda, ya que en el caso del angioqueratoma se seguiría de una hemorragia más o menos continua.

2. TUBERCULIDES PAPULONECROTICAS. Relacionadas por LEREDDE (259) a principios de siglo. La histología, Mantoux e historia clínica, junto con radiografía de t6rax ayudan a diferenciarlos.

3. LINFANGIECTASIAS. FOX (153) en 1887 confundió los Angioqueratomas de MIBELLI con la linfangiectasia, sobre todo cuando predomina la hemorragia. La ausencia de antecedentes de eritema pernio en esta, y la histología permiten diferenciarlas. A veces, clínicamente se confunden sobre todo en aquellos casos en que hay contenido hemorrágico.

4. VERRUGAS VULGARES. En autores del siglo pasado se planteó esta confusión (86,89,283).

5. LESIONES PAPULO-QUERATOSICAS DE LAS CONGELACIONES O DEL FRIO. El Angioqueratoma de MIBELLI y las queratosis puntiformes por frío son trastornos tróficos con un mismo origen, es decir, frío sobre un terreno acroasfictico (107, 393).

6. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE CRONICO (107). La ausencia de antecedentes de sabañones, los datos histológicos y de inmunofluorescencia y la respuesta a la terapéutica nos aclaran el diagnóstico.

7. ERITEMA PERNIO. En estaciones frías pueden presentarse pequeñas extravasaciones dificultando el diagnóstico con formas iniciales de Angioqueratoma de MIBELLI.

8. ERITEMA POLIMORFO (107). Igual que en Eritema pernio, es decir, en estadios iniciales de Angioqueratoma de MIBELLI y cuando hay extravasación sanguínea.

9. HEMANGIOMAS VERRUCOSOS O QUERATOSICOS (99, 265, 301). Son congénitos e histológicamente existe neoformación de vasos y afectación de capas más profundas de dermis (169, 432).

10. ANGIOQUERATOSIS POR FRIO. Para DEGOS (107) y DUVERNE (128) hay que hacer una separación entre ambos, cosa que es extremadamente difícil como apunta TEMINE (393), cuyo enfermo presentó lesiones angioqueratósicas precedien

do en años a los angioqueratomas.

11. OTRAS:

+ EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA (128).

+ PORFIRIAS (128).

+ ACRODINIA (128).

+ BLUE RUBBER BLEB NEVUS (157).

5. HISTOPATOLOGIA

Los angioqueratomas son dilataciones vasculares, esto es, angiectasias o telangiectasias, y no hemangiomas verdaderos (55,160,261,276,356). Caracterizadas las telangiectasias por aumento en el tamaño de los vasos más que del número (78), y clínicamente pueden corresponderse con angiomas estelares, angiomas seniles u otras formas clínicas de telangiectasias, incluidos los angioqueratomas.

Los Angioqueratomas de MIBELLI, FORDYCE y SOLITARIO, tienen hallazgos histológicos similares (221) y varían de forma cuantitativa según la cronología de la lesión.

En lesiones iniciales o de corta evolución, hay capilares dilatados en dermis superficial o papilar, con hiperplasia de epidermis: acantosis y elongación de crestas interpapilares con hiperqueratosis escasa (78,184).

En las lesiones más antiguas, que clínicamente se

corresponden con un mayor tamaño, consistencia firme, más queratósicas y oscuras, la reacción epidérmica es intensa: gran hiperqueratosis ortoqueratósica, crestas interpapilares muy elongadas e incluso engloban a las lagunas vasculares con encapsulación parcial o completa de ellas, que aparecen como intraepidérmicas. Constituyen el denominado quiste sanguíneo "BLOOD CYSTS" de los anglosajones (107, 158, 202, 261, 327, 402, 426). Se origina una relación íntima entre la epidermis y las lagunas vasculares, que harían protrusión en la epidermis (107). Presencia de múltiples trombos (418).

La hiperqueratosis es debida, según WERTHEIN (432) a un acúmulo de CO₂ en los tejidos, mientras que para BETTMAN (40) al depósito de sustancias tóxicas presentes en sangre circulante.

En ocasiones hay despegamiento subcórneo con disminución del Cuerpo Mucoso de MALPIGIO y micropústulas de contenido linfomonocitario (128) y de exocitosis (393).

La presión de los quistes sanguíneos motivan atrofia de la epidermis (81) a expensas del Cuerpo Mucoso de MALPIGIO (202). En estos casos se corresponde con un aumento de la granulosa (202).

En dermis puede observarse, en ocasiones, un in-

filtrado linfocitario importante, denso y de aspecto nodular, más selectivamente en dermis papilar y menos en dermis reticular; centrados por dilataciones angiomatosas (107,124,393).

GOETSCHER (182) distingue dos tipos de angioqueratosis desde el punto de vista histopatológico:

A. Tipo LEVER. Quistes hemáticos engastados en epidermis sin reacción inflamatoria (261,395).

B. Tipo DUPERRAT. Predominio celular con los infiltrados inflamatorios descritos.

DEGOS (107) manifiesta que estos grupos crean confusión.

En ocasiones, existe hipertrofia de la íntima con oclusión de la luz vascular y necrosis de la epidermis (383).

6. TRATAMIENTO

Predominan medidas poco agresivas. Antigüamente se utilizó la radioterapia (158) hoy desechada, igual que electrolisis (12,158), inyección intralesional de sulfato de magnesio al 30 % (12).

Se emplea la electrocoagulación (12,85,99,107,158,218,340). La criocirugía con nieve carbónica (81,158,160,218) o Nitrógeno líquido (218). En casos muy localizados la

excisión quirúrgica.

ANGIOQUERATOMA
DE FORDYCE

1. HISTORIA

En 1896, FORDYCE (152), describe la segunda variedad o tipo de angioqueratoma en un individuo de 60 años. Presentaba numerosas tumoraciones de 2-3 mm de tamaño, esféricas, oscuras y de aspecto purpúrico, en cara lateral y posterior de escroto, cuya distribución parecía seguir la red vascular superficial del mismo. Algunas desaparecen a la presión y otras lo hacen parcialmente.

"El enfermo no sufría molestia alguna, prurito, ni otros síntomas subjetivos" (152). FORDYCE (152) opone este tipo al existente de MIBELLI (283), y se basa en las siguientes premisas:

- + Localización distinta.
- + Ausencia de trastornos secundarios al frío.
- + Edad avanzada.

Confirmadas por HUDELO (213) que incluso sugiere el término de ANGIOMA de ESCROTO, y no como verdadero angioqueratoma.

ITOH (226), en 1925, separa el Angioqueratoma de escroto como un desorden independiente conocido por el nombre de su autor, FORDYCE.

TRAUB y TOLMACH (402), en 1931, realizan la primera revisión histórica, y afirman que son distintos en loca-

lización y etiología, pero idénticos histológicamente al Angioqueratoma de MIBELLI. Para ellos son casos atípicos pero verdaderos angioqueratomas (402).

En 1954, THAMBIAH y RAJAN (394) y KAUFMAN y GARDNER (238) aportan casos en mujeres, utilizando los dos primeros el término de QUERATO ANGIOQUERATOMA.

IMPERIAL y HELWIG (223,224), en 1967, refieren 25 pacientes con localización en vulva y 35 en escroto, quizás la casuística más numerosa.

IGLESIAS (220), en 1983, propone el término de ANGIOQUERATOMA GENITAL, en lugar de escrotal puesto que la localización en vulva en nada se diferencian de la escrotal ni en la clínica ni en la histología.

2. CLINICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La incidencia en europeos no ha sido correctamente determinada (340). Mayor frecuencia encontramos en japoneses con valores de 0.56 % entre 16-20 años y 16.67 % sobre 70 años (229).

Son relativamente frecuentes (107,223,224). Para otros es raro (413). Se inician en la edad media de la vida,

entre 20 y 40 años (70,72,95,160,218,220,223,239), y aumentan con la edad, con mayor incidencia entre 60-70 años (182, 229). Ocasionalmente incide en adolescentes e incluso congénito (223). Tiempo de evolución de semanas a 5-10 años (224).

2.2 MORFOLOGIA

Son lesiones tumorales papulosas, globulosas (223, 224), de tamaño variable entre 1-5 mm de diámetro, hemiesféricas.

El color oscila entre rojo brillante, violáceo e incluso azul oscuro (4,413). Llenas de sangre, elásticas o firmes, recubiertas de queratosis (107), que puede ser inaparente o muy intensa, con aspecto de una queratosis o verruga (107,182,218).

La queratosis aumenta con la edad, también el número y tamaño, e incluso, se vuelven más oscuras (4,223,224, 340). Estos cambios de color de rojo brillante a azul oscuro puede ser por presencia de trombo organizado (223). Por el contrario, las lesiones jóvenes son blandas y depresibles (4,223) y a vitropresión se blanquean (61).

El número de lesiones es variable. Único (220) o múltiple que es lo frecuente, incluso varios centenares (8). El escroto lleno de elementos rojo oscuros, verrucosos,

es el denominado "escroto en caviar" (182). Puede presentarse leucodermia en escroto (182).

2.3 LOCALIZACION

En el varón se localizan en escroto. Generalmente siguen o se disponen en el trayecto de capilares y vénulas dilatadas (61,70,95,97,107,218,223) de preferencia perpendicular al rafe del escroto en región anterolateral (218).

También en el pubis, parte alta de nalgas, hipogastrio, periumbilical, pene (4,107,152,223,399), glándula (61,69), muslo alto, inguinal (218). Pueden existir lesiones múltiples sin afectar escroto (223).

En mujeres ocupa la región vulvar (224,237,382) y son de mayor tamaño (224). Hay autores (218,220,223,402) que utilizan el término de Angioqueratoma de FORDYCE tanto para localizaciones en escroto como en vulva.

2.4 SINTOMATOLOGIA

El 75 % de los casos son asintomáticos (223). Sangran al mínimo traumatismo por erosiones de la superficie queratósica (4,8,95,160,182,218,223,224,340,413) o espontáneamente, aunque es más raro (8).

En algunas ocasiones, la hemorragia es tan profu-

sa que en mujeres menopáusicas hace sospechar un carcinoma uterino (224). Otros síntomas son prurito (95,223,224,413) y dolor (223,224,340).

2.5 ASOCIACIONES

En la mitad de las observaciones se asocian trans tornos circulatorios en relación con el aumento de la presión venosa (221,223,224).

En los varones este aumento de presión venosa de termina un aumento del retículo venoso escrotal (95) y puede ser originado por un varicocele (4,43,70,182,186,187, 221,223,276,338) y también por cualquier trastorno que oca sione oclusión vascular venosa con aumento de presión venosa en la zona.

Destaca: Hernia, herniorrafia, hernioplastia, trau matismos (97,223,338,339), flebectasia postinflamatoria, fle boesclerosis con trombosis (160,223), prostatitis, tumores de vejiga o epidídimo, linfogranuloma venéreo, tromboflebitis (70,182,218,223,338), elefantiasis miembro inferior, va rices miembro inferior (97), tras intervención quirúrgica sobre hernia o venas (182,338) o en relación con hemorroides (61).

Más raramente asociado a flebectasia de ye yuno y

de la cavidad oral (290). Incluso en cuadros carenciales como el beri-beri (223), inflamaterios crónicos como eczema (338) o dermatitis inespecífica (223) y linfedema crónico de miembro inferior (220).

En mujeres también existe relación con aumento de la presión venosa de la zona y más concretamente con el embarazo (224) o tras él (220,224), hemorroides (47,220), varicosidad en vulva (224) y tras intervenciones quirúrgicas como histerectomía (224). Más frecuente en mujeres en edad fértil con un 68 % (224).

Otras asociaciones vasculares son la ectasia superficial de las encías y cavidad bucal, "manchas en caviar" (333) que para algunos autores (287,335) serían angioqueratomas y aproximan su morfología al Angioqueratoma de FORDYCE. Sin embargo otros autores (28,61) las describen como lesiones vasculares, azuladas, no queratósicas que afectan además de lengua, a mucosa bucal y labios.

Se han descrito pacientes con Angioqueratoma de FORDYCE e historia de trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, tras extracción dentaria, amigdalectomía o epistaxis (61,405).

Pueden asociarse a otros tipos de angioqueratoma:

A. Angioqueratoma Corporis Diffusum. Hizo pensar

a TREPAT (403) puesto que la diferencia era topográfica, en una misma enfermedad con dos modalidades que pueden coincidir.

B. Angioqueratoma Circunscrito Neviforme (61).

DAMMERT (97) también lo ha descrito asociado a

Nevus Flammeus.

Existen formas familiares (399), con alteraciones de los vasos conjuntivales semejante a los descritos por FAERY (51) y en el Síndrome de LOUIS-BAR (266), con tortuosidades, aumento de tamaño y dilataciones saculares con una gran neoformación vascular de aspecto ramificado (399).

Otras más raras asociaciones es con Basalioma de escroto (134) y antecedentes de perniosis en manos y pies (61).

2.6 EVOLUCION

Con el tiempo pueden aumentar bruscamente de tamaño, hecho que junto a la hemorragia y coloración negruzca nos puede obligar a sospechar un Melanoma Maligno (224).

Algunos enfermos refieren fluctuaciones de tamaño con el ejercicio físico (223), incluso si este ejercicio es intenso se produce hemorragia intermitente.

3. ETIOPATOGENIA

MIBELLI (283) y PRINGLE (327), sostenían la dilatación vascular primaria con cambios secundarios de la epidermis. Estos hechos no son totalmente válidos para el Angioqueratoma de FORDYCE, puesto que en el mismo existe una relación estrecha entre el aumento de presión venosa local y presencia del angioqueratoma.

La anatomía y distribución del drenaje venoso del escroto explicaría, tanto la localización de las lesiones, como la influencia de los factores agravantes (434).

FORDYCE (152), en 1896, y SUTTON (386), en 1911, lo atribuían a una alteración patológica de los vasos del escroto o de su tejido de sostén como causa de la alteración de los capilares. FORDYCE (152) añade la atrofia del músculo dartos mientras que SUTTON (386) cree en una deficiencia congénita del tejido elástico.

Para IMPERIAL y HELWIG (223,224) existen dos posibilidades:

A. Una alteración primaria del tejido elástico de los vasos sanguíneos, con una vasodilatación como respuesta. Teoría poco aceptada, pues la mayoría de los pacientes manifiestan su aparición en época fértil de la vida.

B. Dilatación de los vasos secundaria a un aumen-

to de presión venosa lo que determinaría posteriormente una alteración del tejido elástico acompañado de cambios degenerativos (340).

Esta última posibilidad es más admitida, puesto que existen junto a antecedentes de aumento de presión venosa como embarazo, histerectomía o varicosidades, etc., una mayor frecuencia en el lado izquierdo. En el caso de vulva la mayor localización en izquierdo se debería a un mayor abastecimiento de sangre (224). No obstante para VERBOV (413) sería ocasional.

En escroto, la mayor frecuencia en el lado izquierdo es también por diferencias anatómicas: mayor tamaño, más sujeto a traumatismos o cambios de presión venosa, y además mayor incidencia de varicocele en el lado izquierdo. Por otro lado, el plexo pampiniforme del lado izquierdo drena a la vena espermática interna que a su vez desemboca en la vena renal y además no tiene valvas. Mientras que la del lado derecho si las tiene desembocando en la cava inferior. La formación de varicocele conlleva un aumento del flujo retrógrado al que hay que añadir el que procede del testículo. Estos aumentos de presión predisponen al desarrollo del angiokeratoma (223).

A estos dos puntos de IMPERIAL y HELWIG (223) hay

que añadir la relajación del músculo dartos, más frecuente en individuos de edad y en debilitados, que predispone al éstasis pues falla el soporte de los vasos escrotales y da como consecuencia en individuos con angioqueratomas una persistencia, aumento de número y sintomatología. También a presencia o existencia de trombosis venosa localizada sería un factor a tener en cuenta (223).

Para unos autores las lesiones escrotales son angiomas (202,229,428,434,436). Otros (29,310,338,426) defienden que las lesiones son telangiectasias con o sin queratosis. WAY (426) fundamenta esta dilatación en que los capilares están compuestos de endotelio, fino colágeno y escasas fibras elásticas, sobre los que actuaría el éstasis, aumento de la presión o injurias sobre la pared capilar.

AGGER (4) describe un caso de doble varicocele con angioqueratomas, que tras ser intervenido de varicocele con ligadura de vena espermática según técnica de IVANISSEVICH (227) disminuyeron los angioqueratomas, dato que no ha podido confirmar IMPERIAL y HELWIG (223). BOSSI (49) lo describe como un proceso evolutivo y degenerativo propio de la senectud.

En pacientes sin factor predisponente las lesio

nes son, quizá, por injuria a la pared capilar con reacción inflamatoria postraumática por factor mecánico o físico con formación de telangiectasia consiguiente.

Las radiaciones grenz generan ocasionalmente angioqueratomas, pero es más frecuente la atrofia, pigmentación y telangiectasia (132), queratosis (234) y carcinomas (58,77,235,307).

ABE (1) describe un angioqueratoma con acantosis que se desarrolló en un individuo con lesiones de liquen plano localizados en escroto y que fue tratado con radiaciones grenz con un total de 4.200 rads. Los elementos tumorales surgieron a los seis meses del tratamiento.

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El angioqueratoma plantea siempre problemas de diagnóstico. En las dos series más amplias, los 25 casos de Angioqueratoma de Vulva y 35 de escroto de IMPERIAL y HELWIG (223,224), el diagnóstico clínico fue problemático.

En el caso de Angioqueratoma de Vulva el acierto alcanzó el 12 %, mientras que en el de escroto el 26 %. De esta manera establecemos el siguiente diagnóstico diferencial:

4.1 ANGIOQUERATOMA VULVA

1. ANGIOMA SENIL. En especial cuando el angioqueratoma está en fase precoz, con escasa o nula queratosis y su color es rojo brillante o azulado, con parcial desaparición a vitropresión. El aspecto clínico distinto y la edad de aparición del angioqueratoma permite diferenciarlos (107). En la serie de IMPERIAL y HELWIG (224) el diagnóstico erróneo de angioma ocurrió en nueve de los 25 casos.

2. NEVUS. En observaciones con coloración azulada o negruzca y escasa hiperqueratosis. No obstante, la evolución, no desaparición a vitropresión y en definitiva la biopsia confirman el diagnóstico. Suponen seis de los 25 casos de IMPERIAL y HELWIG (224).

3. VERRUGA VULGAR. En tres de las 25 observaciones de IMPERIAL y HELWIG (224). Se plantea cuando el angioqueratoma presenta hiperqueratosis intensa con un número escaso de elementos. La histología es definitiva.

4. VARICOSIDAD. Es más difícil confundirlos puesto que al ocupar una situación más profunda en dermis es rara una respuesta hiperqueratósica.

5. GRANULOMA PIOGENO. Sobre todo en casos solitarios que sangren a pequeños traumatismos tras desprenderse la costra. La corta evolución en relación con el tamaño

y los datos histológicos de proliferación de elementos vasculares descartan esta posibilidad.

6. MELANOMA MALIGNO. Es el más importante de los diagnósticos diferenciales, por la trascendencia que tiene. En casos aislados o de 2-3 elementos en los que se produce un cambio brusco con aumento de tamaño, hemorragia, prurito, exulceración y color negrozco. En estos casos el modo de actuar debe ser quirúrgico, con extirpación-biopsia y aconsejable de forma intraoperatoria.

7. LIPOMA (224). Es difícil que se produzca esta confusión dada la localización en tejido celular subcutáneo del lipoma. IMPERIAL y HELWIG (224) lo refiere en un caso.

8. NEOPLASIAS O PROCESOS GINECOLOGICOS. Ante la presencia de episodios hemorrágicos que exigen una adecuada exploración ginecológica (413).

9. LINFANGIOQUERATOMA DE VULVA (355). Cuando está constituido por lesiones vesiculosas de contenido hemorrágico, coloración violácea y gran número de elementos, algunos hiperqueratósicos pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Histológicamente: vasos dilatados de tipo linfático que desplazan epidermis que está adelgazada alternando en otras zonas con acantosis e hiperquerato-

sis.

4.2 ANGIOQUERATOMA ESCROTO

1. ANGIOMAS SENILES. WISE (436) aproxima el Angioqueratoma de FORDYCE al Angioma Senil pues piensa que la acantosis e hiperqueratosis es secundaria. Pero los angiomas seniles son distintos, ya que no existe acantosis ni dilataciones en dermis media y además clínicamente no sigue el curso de los vasos superficiales. Aspecto diferente y en individuos mayores (223).

2. HEMANGIOMA. En lesiones de corta evolución el diagnóstico es difícil, solo por la histología.

3. NEVUS. Supusieron cuatro de los 35 casos de IMPERIAL y HELWIG (223). Se plantea en aquellos angioqueratomas de corta evolución, escasa o nula hiperqueratosis y pigmentación oscura. La histología es diferente.

4. ANGIOQUERATOMA MIBELLI. FORDYCE (152), en 1896, ya separaba estos dos tipos de angioqueratomas. Se basó en la localización distinta, no asociado a sabañones, personas de edad y la relación existente entre angioqueratoma y sistema venoso profundo. No obstante hay autores que describen Angioqueratomas de MIBELLI en pene (12).

5. ANGIOQUERATOMA CORPORIS DIFFUSUM. En aquellos

casos que aicance la región escrotal (340). Los datos bioquímicos los diferencian. Sin embargo, hay casos de Angioqueratoma Corporis Diffusum asociados a Angioqueratoma de escroto y que hace pensar a TREPAT (403) en una misma enfermedad con distintas formas clínicas según la zona afecta.

6. ANGIOQUERATOSIS ADQUIRIDAS. Sucede en musulmanes del Norte de Africa que se rasuran regularmente el pubis. Aparecen en zona de inserción del pene, parte alta del escroto, pliegue inguinal y pubis. Son 10-20 lesiones vegetantes pediculadas, tamaño variable, desde una lenteja a un grano de uva, azuladas o negras, elásticas y sangrantes si se traumatizan. DUPERRAT (124) las describe como formaciones queratósicas y angiomatosas adquiridas.

7. MELANOMA MALIGNO. Cuando la evolución del angioqueratoma corta, la similitud con el Melanoma MALIGNO puede ser grande, en especial si aumenta de tamaño bruscamente o sangra.

5. HISTOPATOLOGIA

Los hallazgos histológicos del Angioqueratoma de FORDYCE son similares a los del Angioqueratoma de MIBELLI y a los del Angioqueratoma Solitario. Sin embargo, junta

to a características comunes encontramos datos más específicos derivados de la localización y de la existencia de factores predisponentes.

Marcada dilatación vascular en dermis papilar. La pared vascular es fina pero normal (4). Focos de extravasación hemática (72) y depósitos de hemosiderina fagocitada, que puede corresponder a extravasación o a situación postquirúrgica (72). No es difícil encontrar en ocasiones trombos organizados (223), en gran número y posteriormente recanalizados (224).

Acantosis de intensidad variable. Es importante en un tercio de los casos (223,224). Elongación de crestas interpapilares que al rodear a las ectasias vasculares forman los quistes sanguíneos, produciéndose un contacto íntimo entre epidermis y vasos (47,95,97,242).

Hiperqueratosis en grado variable (97,107,223,224,340). Es frecuente y alcanza dos tercios de los casos. Es de tipo ortoqueratósico aunque la paraqueratosis fue observada por IMPERIAL y HELWIG (223,224) en el 30 % de sus pacientes, siendo también referida por otros autores (220). Cuando exista hemorragia la escamocostra es habitual (95).

Algunos autores describen cuadros con epidermis normal, sin hiperqueratosis y sin acantosis (61,72), e in

cluso atrófica por la presión de las cavidades vasculares aunque la capa córnea está hiperplásica (187).

Comunicaciones entre las lagunas superficiales y las venas dilatadas de dermis reticular (107,223,224). No proliferación o neoformación vascular, lo que descarta un hemangioma, pero puede observarse un ligero aumento en el número de vasos (95).

En dermis se pueden ver las siguientes alteraciones:

+ Fibrosis en dermis papilar.

+ Reacción inflamatoria crónica en un 60 % de los casos (223).

+ Disminución del tejido elástico en dermis superficial (223,224,386), que aparecería normalmente fragmentado y en relación con ectasias vasculares; incluso las fibras elásticas presentan signos degenerativos (223,224). No obstante también se describen fibras colágenas conservadas (95).

+ Atrofia del músculo dartos (223).

+ Flebitis (223) y linfangiectasia ocasional (224).

+ En circunstancias determinadas, infección secundaria, proceso de cicatrización, que dan lugar a la for

mación de tejido de granulación, puede observarse un aumento en el número de capilares (223) semejante a un hemangioma (223). IMPERIAL y HELWIG (224) añaden que este aumento de vasos también podría estar motivado por la apertura de capilares no aparentes y por secciones tangenciales de vasos tortuosos.

+ Las venas de dermis reticular se presentan congestivas y con edema perivascular por aumento de la presión venosa. Es constante en pacientes con factores o causas predisponentes asociadas (223).

Estos criterios no son admitidos de forma unánime. Hay autores que sitúan al angioqueratoma cerca de los angiomas (229, 310, 339, 434). WILE y BELOTE (434) no describen proliferación endotelial pero refieren un diminuto angioma cavernoso que presenta todas las características de los vasos sanguíneos. Para ORMSBY (310) son telangiectasias o lesiones angiomasos con o sin hiperqueratosis. IZAKI (229) refiere un aumento del número de vasos y lo califica de verdadero hemangioma acercándolo al angioma senil. RODRIGUEZ (339) lo asemeja a angiomas cavernosos o a angiomas seniles.

ABE (1) describe un caso particular: Junto a hallazgos histológicos típicos como hiperqueratosis, acanto-

sis, dilataciones vasculares en dermis papilar y formación de quistes sanguíneos; se observan fenómenos de acantolisis solamente a nivel de la capa basal. ABE (1) refiere que es secundario a la radioterapia, hecho poco frecuente, apreciándose periféricamente signos de radiodermitis crónica.

La histología de las "manchas caviar" ha sido descrita por BEAN (28): Presenta una vena dilatada con endotelio hipoplásico y una pared celular engrosada.

6. TRATAMIENTO

En aquellos casos en que los elementos tumorales sean estacionarios y cursen sin sintomatología, se realizará vigilancia periódica (72).

El tratamiento de elementos tumorales sintomáticos es quirúrgico. Se utiliza:

A. Electrocoagulación (8,72,218,361,403). Siempre que se traten elementos puntiformes ofrece buenos resultados.

B. Criocirugía con CO₂ (218,403) o con Nitrógeno líquido (361). Es menos traumática para el enfermo.

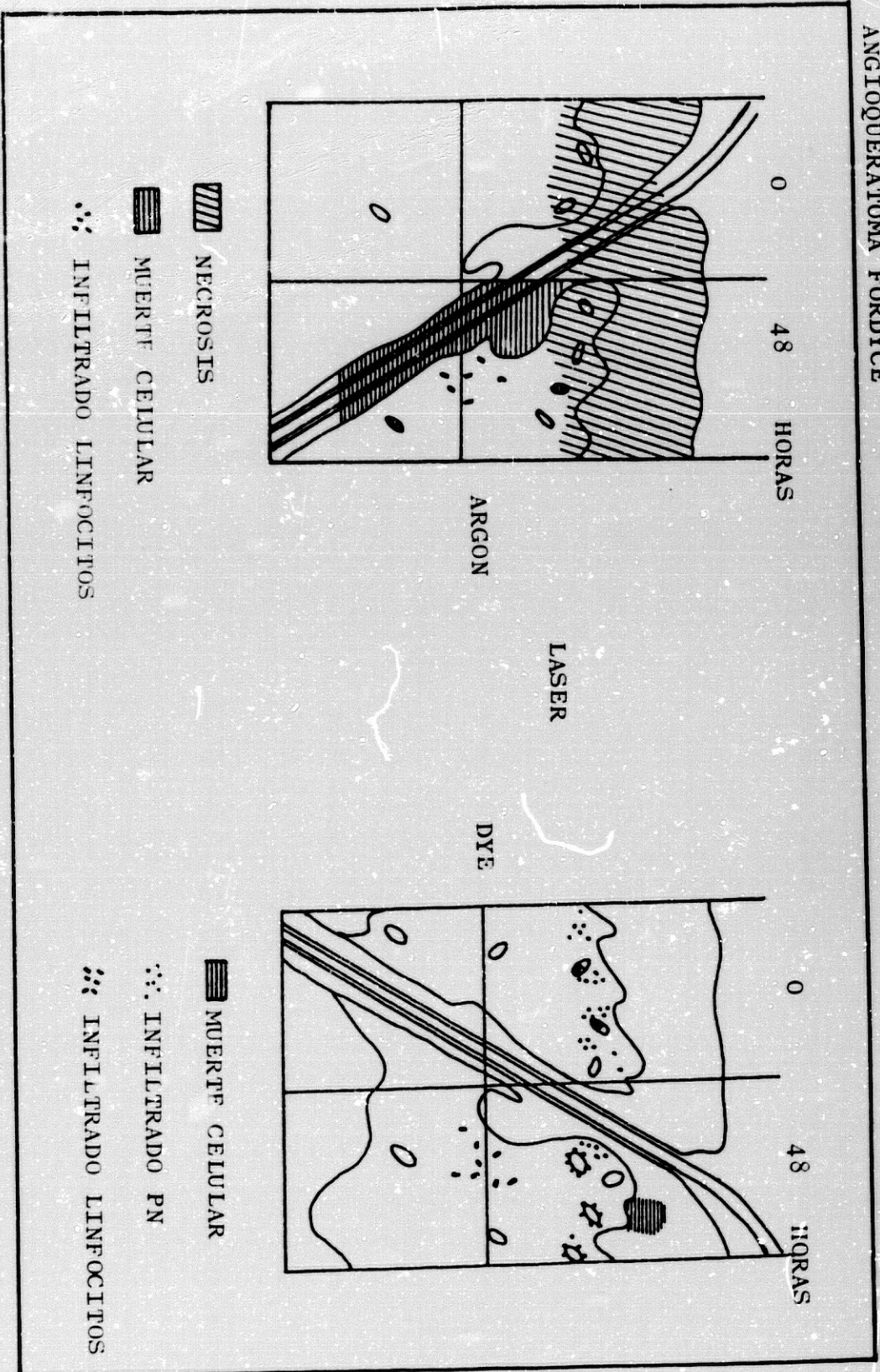
C. Laser. Supone la última innovación. El Láser de CO₂ que es útil en hemangiomas se encuentra limitado

cuando se trata de dilataciones vasculares (244). El Láser de Argón se muestra eficaz (147), ya que produce fotocoagulación de los elementos tumorales con una serie de ventajas como son: eliminación permanente de las lesiones, alivio del prurito y/o desaparición de la hemorragia. Este método se muestra seguro, no produce yatrogenia, no es invasivo y se puede realizar con anestesia local de forma ambulatoria con un mínimo de molestias e incomodidad para el enfermo.

El mecanismo de acción del LASER de ARGON (11, 71, 190), es producir necrosis de dermis superficial e infolículo pilosebáceo y glándulas sudoríparas. También puede emplearse el LASER de DYE (190) que actúa a nivel de vasos en dermis superficial sin alteración de epidermis o anejos (GRAFICA Nº 1).

D. Cirugía. Cuando es escaso el número de elementos, de uno a tres, pueden extirparse (72, 361). Más aún si toman el aspecto de melanoma maligno, en cuyo caso la extirpación-biopsia con investigación histológica intraoperatoria debe ser el método a seguir.

Cuando existan factores predisponentes se impone su tratamiento. En el varicocele, el más frecuente (223), se realiza la ligadura de la vena espermática mediante la



técnica de IVANISSEVICH (227), lo que conllevaría la desaparición total o parcial de los angioqueratomas (4, 223). A pesar de esto, IMPERIAL y HELWIG (223) también describen la aparición de nuevos elementos en otras zonas fuera del escroto, como pene, pubis o muslo. Si existen trastornos venosos debe realizarse flebografía que demostrará conexiones entre sistema venoso profundo y superficial.

7. PRONOSTICO

Varía según el número de angioqueratomas. Si existen pocas lesiones es bueno, y tras excisión o electrocoagulación se consigue curación (223).

Cuando son múltiples, la excisión puede acompañarse de la aparición de nuevos elementos. Los tumores sangrantes regresaron en ocasiones pero nunca en su totalidad (223).

ANGIOQUER ATOMA
CORPORIS
DIFFUSUM

1. HISTORIA

FABRY (135), en 1898, describe la tercera forma de angioqueratoma en un niño de 13 años, y lo denominó "Purpura hemorrágica nodularis". Presentaba numerosos elementos de color rojo-azulado o casi negro, elevados y localizados en cara anterior de miembros inferiores y posterior de muslos, totalidad de miembros superiores, cara anterior de tórax, región umbilical, ileosacra, escroto, y, en menor proporción, en mucosa bucal. El examen general sólo reveló discreto edema de párpados. Las lesiones comenzaron cuatro años antes como pequeños tumores oscuros, indoloros, localizados en hueco poplíteo izquierdo. No había manifestaciones en órganos internos.

ANDERSON (6), el mismo año, al presentar un caso similar, describe, histológicamente, como angioqueratomas las lesiones, aunque considera poco adecuado ese término, ya que la lesión vesiculosa no es una neoformación, como implica el sufijo "OMA", sino una ectasia de los capilares cutáneos. Presentaba, también, proteinuria y lo relacionó con modificación de los vasos sanguíneos renales.

En 1915, FABRY (136), propone el término de "ANGIOQUERATOMA CORPORIS DIFFUSUM" (A.C.D.) en oposición al circunscrito. Lo incluye entre los procesos nevoides.

FABRY (137), un año más tarde, y sobre el enfermo "princeps" refiere el aumento en el número de lesiones pero con la misma distribución, presentando además edema de párpados y proteinuria. Murió en 1928 por fallo pulmonar (138).

En 1916, STUMPKE demuestra el carácter familiar de la enfermedad en tres hermanos (384). WEICKSEL (427), en 1925, describe opacidades corneales y anomalías vasculares de la conjuntiva.

En 1939, RUITER y POMPEN (347), demuestran que se trata de una enfermedad cardio-vasculo-renal.

RUITER, POMPEN y WYERS (348), en 1947, realizan la necropsia a un enfermo con A.C.D., y observan degeneración de las células musculares cardíacas y vasculares con vacuolización evidente y sospecharon el depósito de una sustancia lipídica.

En 1950, HORNBOSTEL, SPIERS, KOCH y SCRIBA (212), confirman los hallazgos de RUITER, POMPEN y WYERS (348). SCRIBA (362) descubre una sustancia birrefringente bajo luz polarizada, localizada en vasos, miocardio, bazo, cápsulas suprarrenales, cerebro, ganglios y nervios periféricos. Califica a la sustancia de diamino fosfátido e interpreta se trate de un trastorno del metabolismo lipídico.

HORNBOSTEL (211), en 1952, lo confirma y cambia el diagnóstico de su enfermo de Angioqueratoma de MIBELLI por el de A.C.D. al encontrar dicha sustancia en la capa media de las arteriolas subcutáneas.

En 1954, RUITER (344), y en 1955, PITTELKOW, KIERLAND y MONTGOMERY (322), mediante trabajos histoquímicos, demuestran que la enfermedad es por depósito de glicolípidos y fosfolípidos.

FESSAS, WINTROBE y CARTWRIGHT, en 1955, observan células vacuoladas en médula ósea, y gránulos birrefringentes en sedimento urinario (142). Distinguen dos tipos de A.C.D.:

+ Tipo I. Afectación dermatológica con estudios complementarios que demuestran invasión sistémica.

+ Tipo II. Afectación dermatológica sin afectación sistémica.

En 1958, WA LACE (423), describe el primer caso en mujeres al comprobar -mediante necropsia- células glomerulares vacuoladas en la madre de un paciente con A.C.D.

TANAKA, FROST y SPAETH (390), en 1963, mediante estudios ultraestructurales, refiere que el material almacenado consiste en gránulos de estructura altamente organizada, similar en algunos aspectos a los observados en

otros desórdenes de almacenamiento de esfingolípidos como las enfermedades de NIEMAN-PICK y TAY-SACHS.

Ese mismo año, SWEELEY y KLIONSKY (387), demuestran la naturaleza glicolipídica de la sustancia depositada y aislan el Trihexósido y Dihexósido de Ceramida en riñón, y clasifican a la enfermedad dentro de las esfingolipidosis.

En 1964, DE GROOT (103), propone el término de LIPOIDOSIS o TESAURISMOSIS de RUITER-POMPEN-WYERS, y reserva el término de A.C.D. de FABRY para aquellas manifestaciones que engloban a los vasos cutáneos.

HASHIMOTO, GROSS y LEVER (197), en 1965, mediante microscopía electrónica, describen los grandes cuerpos de inclusión que consideran de origen lisosomal. Enuncian la Teoría Lisosomal, y refieren que la enfermedad se debe a un posible déficit de enzima lisosomal, esencial para la digestión de las lipoproteínas.

En 1967, BRADY y cols. (52), denominan al déficit enzimático, ceramidatrihexosidasa. Ese mismo año, BURDA y WINDER (64) publican 12 casos femeninos, y WALLACE (424), apunta que ANDERSON fue el primero en descubrir la enfermedad en 1897, pero la publicó, al igual que FABRY, en 1898, por lo que se debería llamarse Enfermedad de AN-

DERSON o, a lo sumo, Enfermedad de ANDERSON-FABRY.

En 1969, PHILIPPART, SARLIEVE y MANACORDA (319) extraen de los lípidos urinarios el trihexósido y dihexósido de ceramida.

Un año más tarde, KINT (240) descubre el enzima responsable, cuyo déficit produce la enfermedad. El hallazgo se realiza en leucocitos, y denomina al enzima alfa-galactosil hidrolasa. Demostrar el déficit de este enzima en leucocitos y suero es el test válido para el diagnóstico de la Enfermedad de FABRY, a la que describe como una esfingolipidosis con acúmulo de trihexósido de ceramida.

En 1980, BREATHNACH (56), describe la enfermedad en un tataranieta del enfermo descrito por ANDERSON (6), de un año de edad, con disminución de alfa-galactosidasa en leucocitos y plasma.

Para DEGOS (107), el A.C.D. ocupa un lugar distinto a los restantes angioqueratomas desde que se comprobaron las alteraciones generales de preferencia en riñón, vasos y corazón, producidas por el depósito de lípidos. Numerosos autores (8,144,162,340) lo describen dentro de las dermatosis metabólicas.

Siguiendo a LYNCH (208) incluimos la Enfermedad de FABRY dentro de las esfingolipidosis (TABLA nº 12):

TABLA Nº 12

ESFINGOLIPIDOSIS - LYNCH (268)

<u>ENFERMEDAD</u>	<u>DEFICIT ENZIMATICO</u>
1. NIEMAN-PICK	ESFINGOMIELINASA
2. GAUCHER	GLUCOCEREBROSIDASA
3. KRABBE	BETA-GALACTOSIDASA
4. G _{M1} GANGLIOSIDOSIS	BETA-GALACTOSIDASA
5. LEUCODISTROFIA METACROMATICA	ARILSULFATASA A
6. FARRY-ANDERSON	ALFA-GALACTOSIDASA A
7. FUCOSIDOSIS	ALFA-L-FUCOSIDASA
8. TAY-SACHS	HEXOSAMINIDASA A Y B
9. SANDHOFF G _{M2} GANGLIOSIDOSIS	HEXOSAMINIDASA A Y B
10. FARBERS LIPOGRANULOMATOSIS	CERAMIDASA

Las esfingolipidosis son deficiencias heredadas de enzimas lisosomales, responsables de desglosar fosfolípidos y glicolípidos que contienen ceramida, una mezcla compuesta de esfingosina y ciertos ácidos grasos (268).

2. CLINICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad hereditaria, con incidencia

en varones de forma homocigota, mientras que las mujeres, heterocigotas, manifiestan la enfermedad en menor grado (107). Poco frecuente, se han descrito 400 casos aproximadamente.

Se presenta en caucasianos (162), siendo excepcional en negros (419) y orientales (439).

2.2 PRODROMOS

Comienza en la primera o segunda infancia con unos síntomas que generalmente pasan desapercibidos (107, 162):

- + Fiebres inexplicadas.
- + Dolores de tipo neurítico en extremidades.
- + Parestesias en manos desencadenadas por calor o frío.
- + Proteinuria.
- + Lesiones cutáneas.
- + Dolores articulares y limitación de la movilidad articular, con frecuente incapacidad para abrir la boca, movilizar el codo o muñeca, que pueden provocar atrofia.

2.3 PERIODO DE ESTADO

2.3.1 ALTERACIONES CUTANEAS

2.3.1.1 ANGIOQUERATOMAS

EDAD DE COMIENZO

Surgen entre los seis y 18 años (107,162,165, 218,347). Son los signos precoces y característicos de la enfermedad (103,182), con evolución progresiva hasta la edad adulta.

MORFOLOGIA

Tumores puntiformes entre uno y cuatro milímetros de diámetro (48,91,107,144,260,406), aspecto purpúrico (107,135,198), poco elevados y con queratosis no uniforme, más apreciable al tacto (41,48,107,177,218,339). El color oscila desde rojo vivo (107,199,218,339) a azul pizarra (268,406), pasando por el rojo oscuro (165,406).

El número de elementos varía desde unos pocos a cientos (107) o miles (218), a veces, sobre base eritematosa (107). Tendencia a formar placas queratósicas que toman color blanquecino o grisáceo si predomina la queratosis (339). No existe correspondencia entre el número de lesiones y la gravedad de la enfermedad (329).

Las lesiones distribuidas en una misma región

suelen estar mal delimitadas, irregulares, con elementos aislados, por lo que FABRY (136) lo denominó difuso.

LOCALIZACION

El inicio de las lesiones en la pubertad tienen localización escrotal, pene y caras internas y superiores de muslos (162). Después invade la región umbilical, codos, región sacra, dedos, labios y mucosas (162).

Puede ocupar cualquier parte del tegumento. En resumen, ocupa de preferencia una zona que va desde ombligo hasta rodillas, a modo de calzón (41,107,165,171, 177,182,218), pero sobre todo en región umbilical donde toma aspecto en roseta (73,103,123,177), región glútea (94 103,409) y escroto (103,146,409), donde son de mayor tamaño y más queratósicas. Tienen aquí igual morfología que el Angioqueratoma de FORDYCE (146,409).

Para DE GROGT (103) existe predilección por prominencias óseas: pala ilíaca, trocánter, vértebras, hemitórax, codos, rodillas y región cigomática.

La erupción es simétrica (107,218,339) y puede afectar otras áreas: región vertebral, codos (339), antebrazos (339), dorso de dedos (41,304), tercio superior de tórax (297), cuello, labios (41,103,171), paladar y mucosa yugal (41,304), totalidad extremidades inferiores y

pies (339), palmas (171) y pene (103,409). Más raro en cuero cabelludo, pabellones auriculares (339), cara (218) y pirámide nasal (339).

SINTOMATOLOGIA

Asintomáticas generalmente. Pueden sangrar por traumatismo (268,339). En ocasiones disminuyen y se hacen imperceptibles (171), y hasta pueden desaparecer de forma individual por fenómenos de trombosis (177).

En mujeres heterocigotas, las lesiones son inconstantes (406), menos numerosas (20-25 %) (64,309,425), incluso pueden estar ausentes (79,148,256,257,408,419).

2.3.1.2 EDEMA

Frecuente. Tardío, y revela trastornos cardiorrenales. Cuando es precoz y primitivo no guarda relación.

Se localiza de preferencia en regiones maleolares (107,162,171,218,339,347). También en región pretibial (171), miembros inferiores (297), manos (107), y en cara sobre todo párpados (91,107,162,375). En ocasiones es poco evidente (103).

En edemas intensos y persistentes surgen complicaciones:

+ Ulcera de éstasis (218).

+ Linfedema crónico de los miembros inferiores (175) por un aumento de permeabilidad capilar. Frecuente en verano (218).

2.3.1.3 OTRAS MANIFESTACIONES

1. Telangiectasias: periungueales (107,339), tórax (161,256), axila (103,161,218,425) y párpados (41).
2. Angiomas y queratomas aislados (107).
3. Manchas purpúricas en labio inferior (218).
4. Lento crecimiento del pelo y barba (103,107, 218,326). Normalmente solo necesitan afeitarse una o dos veces por semana (52).
5. Lívedo reticular (161,409).
6. Vasculitis. Tipo eritema nudoso que causan invalidez total cuando aparecen (161); tipo necrotizante (280).
7. Cambios ungueales. Onicolisis (41), uñas hipocráticas (103,142) o inespecíficas (329).
8. Acropatía ulcero-mutilante de miembros inferiores (94,175).
9. Transtornos sudorales. Debidos a una disfunción de los nervios autonómicos periféricos, comprobado mediante el test del Mecholyl (Metacolina) (67,177), his

tamina (94,177) o pilocarpina (94). Destacan:

1. Hipohidrosis generalizada (67,84,94,103,142, 182,348,423), incluso anhidrosis (103,401).
2. Hiperhidrosis palmo-plantar (299).
3. Hiperhidrosis tras episodios dolorosos (126).

2.3.2 ALTERACIONES OCULARES

Síntomas precoces que permiten diagnosticar la enfermedad en la infancia o la afectación familiar (84, 151,218,375). El 90 % de los enfermos homocigotos (84,375) y mujeres heterocigotas (412,425), presentan afectación ocular. Incluso para SWEELEY (388) y MAINO (273) alcanzaría proporciones más elevadas. Se puede observar:

1. Opacidad corneal. Es la córnea verticilata (198,406). Es el signo más precoz, frecuente y característico. No impide la visión (162). Sólo es visible con lámpara de hendidura (260), como finas láminas opacas, de color mostaza, curvilíneas y sinuosas, que desde la periferia convergen en un punto central (84,91,146,198,218,349, 375,412,420,423,425,436).

Para WISE (436) se encuentra en todos los casos en que ha sido buscada. FROST (162) señala más del 90 %.

Aparece desde los primeros meses de la vida (375)

y su intensidad no guarda relación con la gravedad de la enfermedad (162).

2. Vasos conjuntivales dilatados y tortuosos (107,142,239,250,299). Para MURWITZ (218) tendrían forma de salchicha. Presentes en el 55 % de los casos (161).

Los cambios vasculares serían raros en las mujeres (162).

3. Vasos retinianos dilatados (41,84,103,375).

4. Cataratas (218,268,375). Patognomónica en cápsula posterior (218,375). Radios tortuosos que se extienden desde el centro del cristalino, y que con iluminación directa muestran líneas blancas, angostas, semejantes a plumas (162). Aparece en el 50 % de los casos (45,162). No obstante hay series que no la reflejan (412,425).

5. Erosiones y ulceraciones corneales (330).

6. Edema de párpados (375). Según FROST (162) en el 25 %.

7. Papiledema (103,207,299). Hasta un 8 % (162).

8. Pérdida de visión por obstrucción de la arteria central de la retina (144).

Las alteraciones se producen por el acúmulo de glicolípidos en las células epiteliales, musculares y endoteliales vasculares (161).

2.3.3 ALTERACIONES NEUROLOGICAS

Incide en el 12 % de los casos (119). Se observan:

1. Episodios dolorosos intermitentes (304). En extremidades y, suceden, en edad temprana (103,162,177, 425) o más tarde (297) e incluso pueden ser el primer sín toma de la enfermedad (388). CHEVRANT (94) las describe de tipo RAYNAUD.

Pueden ser espontáneos o desencadenados por el esfuerzo (103,171,218), por cambios de temperatura (218), y más raro por el calor (256,406).

Se acompañan de trastornos neurovegetativos: náuseas, vómitos, cefaleas (171) y episodios de flushing o cianosis de las extremidades (48,144).

Desaparecen en la segunda y tercera décadas (406). La patogénesis se debe probablemente a depósito en los vasa vasorum, tejido perineural o axones (164,363).

DE GROOT (103) señala que es por alteraciones de los ganglios radicales, concretamente para GADOTH (167) y GEMIGNANI (176) en la raiz dorsal de los mismos puesto que solo descubrieron depósito a ese nivel. Además otras alteraciones como Neuropatía Sensitiva Radicular, Disautonomía Familiar y Tabes Dorsal, presentan cuadros dolorosos

semejantes y tienen afectados esos ganglios.

La clínica no revela neuropatía sensitiva ni mo
tora, lo que sugiere que la afectación del sistema nervios
so autónomo es responsable de los síntomas (268,304).

2. Transtornos menos intensos como parestesias
localizadas en manos y pies (67,73,347,401), con preferenu
cia en dedos de la mano y dedo gordo del pie (107,420), y
más raramente en glande (420). Son constantes en la infanu
cia y preceden a la erupción cutánea desapareciendo en la
adolescencia (107). Son desencadenados por el frío y mejou
ran con el calor (103,347) o viceversa (103).

3. Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo:
Simpático y Parasimpático. Responsable posiblemente de las
alteraciones sudorales y parestesias. CABLE (67) las enconu
tró en todas sus observaciones mediante una serie de prueu
bas:

- + Reactividad pupilar.
- + Secreción salival y lacrimal.
- + Sudor eccrino.
- + Ritmo cardíaco.
- + Tensión arterial.
- + Reacción a histamina, metacolina y pilocarpina.
- + Respuesta gastrointestinal.

4. Accidentes cerebrovasculares. De inicio brusco, con evolución parcial o totalmente regresiva (107,171, 172,178), pero pueden volverse permanentes (91,107). Suponen la segunda causa de muerte en la enfermedad de FABRY (268). Más frecuentes en el territorio vértebro-basilar (171). Destacan:

- + Hemiplejia (126,218,401), a veces, con trastorno de la palabra (171).
 - + Afasia (162,401).
 - + Signos cerebelosos: Vértigo, ataxia, nistagmo, diplopia, temblores (59,103,171).
 - + Crisis comiciales unilaterales o generalizadas (171).
 - + Ausencias tipo "Petit Mal" (171).
 - + Sordera (401).
 - + Hemianestesia (91).
 - + Síndrome de MENIERE (103).
 - + Pérdida de conciencia (218) o síndrome confusional pasajero (171).
 - + Transtornos psicóticos (218).
 - + Deficiencia mental (73,279).
 - + Esclerosis múltiple (199).
5. Cefaleas (48,142).

Los trastornos son debidos al acúmulo de esfingolípidos en endotelio y células musculares de la capa media de los vasos cerebrales (268), además de depósitos en corteza cerebral (87,330), tronco cerebral (380) y nervios periféricos (243,308).

2.3.4 ALTERACIONES RENALES

Constantes a partir de los 25 años (103). Condicionan el pronóstico de la enfermedad (107). Para LYNCH (268) es causa de muerte en todos los varones homocigóticos, en más del 50 %, mientras que en las mujeres son más benignas (64). Los enfermos pueden ser catalogados y tratados de Glomerulonefritis crónica hasta que no se realice estudio histológico (292). Encontramos:

1. Proteinuria. Al principio intermitente y después constante y elevada (107). No se acompaña de Síndrome nefrótico (146,182,409). Comienza en la segunda década (268) e indica que la enfermedad está en etapa tardía (107).

2. En una fase posterior se acompaña de hematuria microscópica, cilindruria y edema de miembros inferiores (107,297,347).

3. Lipiduria y presencia de células espumosas en el sedimento (182,199,322).

4. En fase final, hipostenuria, isostenuria y uremia severa y progresiva que conduce a la muerte (268), que sucede en cuarta o quinta décadas, pero que puede presentarse de forma precoz (366).

2.3.5 ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

A. CARDIACAS

Se presentan en individuos mayores de 20 años (103) y ocurren en el 26 % de los casos (119). Sin embargo las alteraciones electrocardiográficas alcanzan para MEHTA (281) el 75 % de varones homocigotos y al 50 % de mujeres heterocigotas. Los depósitos en miocardio y arterias coronarias determinan:

1. Cardiomegalia (347). A expensas de ventrículo izquierdo (103,107,218,304).
2. Sobrecarga sistólica (171).
3. Alteraciones electrocardiográficas con variaciones en el intervalo P-R, hipertrofia de ventrículo izquierdo, cambios en el S-T y onda T (268,322).
4. Infarto de miocardio (17,146).
5. Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva congestiva (270).
6. Estenosis Aórtica (230).

7. Enfermedad de la válvula mitral (149,199) con insuficiencia secundaria a cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva (94).

8. Fallo cardíaco (17,103).

B. VASCULARES

1. A nivel periférico cambios hemodinámicos medidos por pletismografía y con aumento de resistencias periféricas (364).

2. Hipertensión (107).

2.3.6 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Las manifestaciones intestinales no son frecuentes (148,304,343,408,436):

1. Diarrea de forma aguda (304) o crónica (142, 343,347).

2. Colitis ulcerosa crónica. Con diarreas y ulceraciones en el colon y recto, de aspecto granular o en empedrado. Histológicamente corresponde a pseudocolitis (148, 425).

3. Hallazgos radiológicos peculiares, con engrosamiento de pliegues yeyunales, espasmo e irritabilidad ileal, haustras gruesas y acortamiento del colon sigmoides por espasmo segmentario (304).

4. Obstrucción ileocecal (425).
5. Dolores agudos abdominales acompañando a la sintomatología (3,304,425).
6. Sobrecrecimiento de bacterias aerobias y anaerobias (304).
7. Proctitis (218).
8. Colelitiasis (304).
9. Achalasia (336).
10. Apendicitis (199).
11. Diverticulosis intestinal con perforación (159).
12. Pancreatitis (347).

Las alteraciones de tipo funcional se deben a transtornos de las células ganglionares del plexo de MEISSNER que se encuentran ensanchadas y vacuolizadas por depósitos de trihexósido de ceramida (304,425). FRIEDMAN (159) postula que existe una incoordinación entre la actividad del músculo liso y la afectación del plexo neuronal mioentérico.

2.3.7 OTRAS ALTERACIONES

1. Fiebre (41,297,304). Brotes febriles favorecidos por el calor (107), frecuentes en la infancia y pasan

inexplicados. Se acompaña de:

+ Hipohidrosis. Si se realiza un ejercicio intenso presenta pico febril, puesto que existe un deterioro del control de la temperatura (162).

+ Debilidad. Puede simular una poliomielitis (161).

+ Transtornos articulares y dolor en extremidades, por lo que puede ser encasillada de Artritis Reumatoide (103,199).

+ Crisis dolorosas (107,268).

En otras ocasiones se ha interpretado de Fiebre Reumática, Esclerodermia, Mononucleosis infecciosa e Histeria (162).

2. Alteraciones del aparato locomotor:

+ Artropatías. Lo más frecuente son las artralgias (103,107,146,171,256,297,401). Más raras son la artritis interfalángica distal con cambios degenerativos (162) y poliartritis (257).

+ Dificultad en la extensión activa y pasiva del dedo pulgar de la mano (376).

+ Mialgias (107,198,297).

+ Necrosis avascular de la cabeza del fémur (322).

+ Engrosamiento de las corticales óseas demostr

ble por radiografías (162).

3. Alteraciones cavidad bucal. Macroglosia (22), lengua escrotal (103), queilitis (438), glositis (438), hiperplasia gingival eritematosa (438) y dientes supernumerarios (57).

4. Alteraciones del aparato respiratorio. Se han encontrado cuadros de tipo obstructivo (21,341). CHEVRANT (94) describe una disnea de tipo asmático. Más raramente epistaxis y hemoptisis (68,218).

5. Debilidad generalizada en adultos (162).

6. Anemia normocrómica y normocítica (107,162).

7. Enfermos con extremada sensibilidad al frío, e intolerancia o dolor al calor (107).

8. Hipogonadismo y pubertad retrasada, posiblemente por acúmulo testicular. La líbido y la fertilidad están disminuidas (162). Sin embargo otros refieren fertilidad normal a pesar de estar todo el aparato reproductor afectado (302).

Para BRADY (52) son individuos con un fenotipo especial:

+ Lento crecimiento.

+ Labios prominentes.

+ Forma tosca.

+ Disminución del pelo de la cara.

+ Maduración puberal tardía.

Se ha descrito asociado a otras enfermedades como el Lupus Eritematoso Diseminado Agudo (342).

2.4 EVOLUCION

El curso evolutivo de la enfermedad se sitúa en tres fases (330):

A. Inicial. En infancia y adolescencia. Aparecen los dolores en las extremidades, con parestesias, síndrome febril y aparición de los angioqueratomas (74,420). En ausencia de lesiones cutáneas el diagnóstico se realiza por encuesta familiar y métodos histoquímicos.

B. Latente. Entre los 20 y 40 años. Se caracteriza por extensión de las lesiones cutáneas y aparición de signos renales discretos.

C. Terminal. Con manifestaciones renales, cardíacas y neurológicas.

Se han visto cursos prolongados de estabilización pero es raro (173).

3. ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad hereditaria recesiva, ligada al sexo, concretamente al cromosoma X (103,104,107,162,247,406).

Hay un defecto en el cromosoma X, del locus responsable de la síntesis de alfa-galactosidasa A (162). El locus estaría próximo al del grupo sanguíneo Xg(a) o incluso ligado a él (177,309), posibilidad esta aún no descartada.

En los casos en que no se han demostrado antecedentes familiares se ha sugerido una mutación (107,376).

La penetración es constante y completa para el sexo masculino mientras que es menor en portadoras heterocigotas (98,105,177,189,309). Esto repercute en las tasas de efectividad o actividad de la alfa-galactosidasa, pues mientras en hombres homocigotos la actividad se sitúa entre 10-20 % (304,406), en mujeres heterocigotas alcanza el 50 % puesto que el otro cromosoma X estaría indemne (52,198,247,406).

HOLMES (208) describe un caso de erupción cutánea pero sin alteraciones generales ni déficit de alfa-galactosidasa, y refieren A.C.D. benignos.

La mujer portadora transmite el gen y, por tan-

to la enfermedad, al 50 % de varones y hembras. Los hijos serán afectados al igual que los descendientes (107,162) y las mujeres serán portadoras.

La Enfermedad de FABRY es una esfingolipidosis. Los esfingolípidos son compuestos de ceramidas: amidas formadas por esfingosina y ácidos grasos. El metabolismo anormal de los esfingolípidos conduce al depósito celular (144).

KINT (240) demostró el déficit de alfa-galactosidasa en leucocitos de enfermos homocigotos. Existen dos tipos de alfa-galactosidasa medidos en extractos de leucocitos humanos, bazo, encéfalo, riñón e hígado (109,241), y en plasma, orina y lágrimas (109,232). La forma llamada alfa-galactosidasa A es deficiente en la Enfermedad de FABRY.

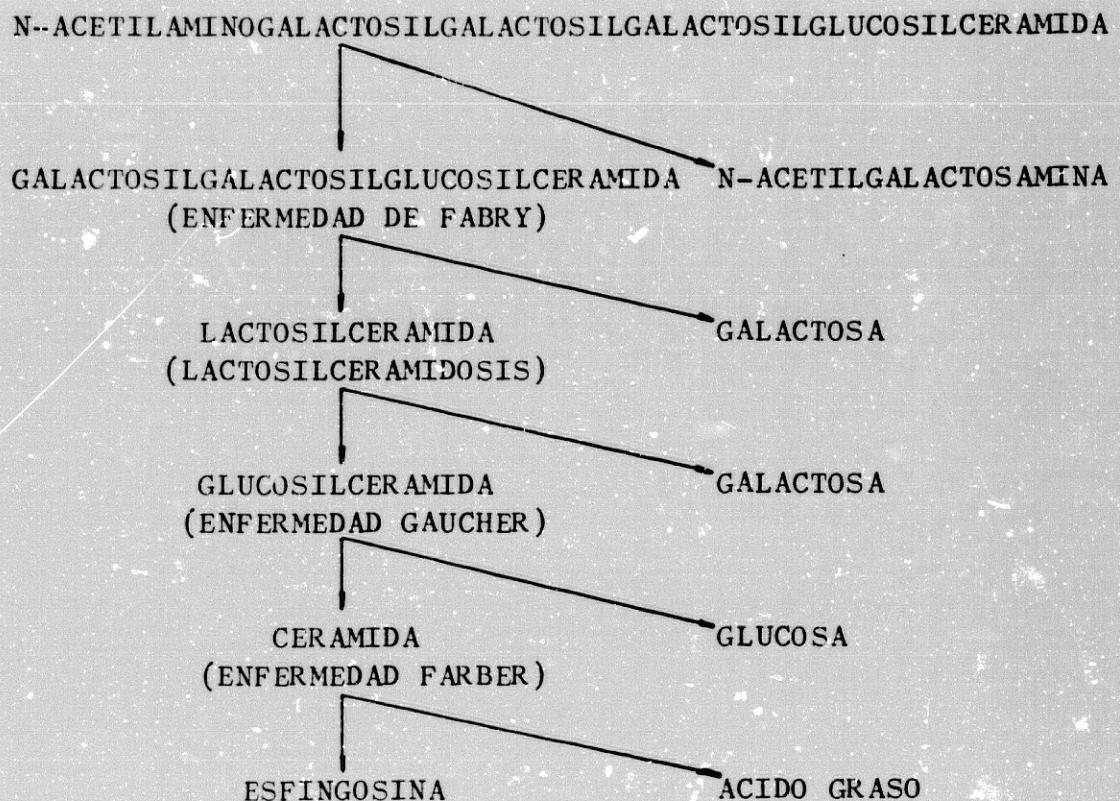
El enzima alfa-galactosidasa A de distribución universal (162) es indispensable para eliminar la galactosa terminal en el metabolismo de varios glicolípidos (52, 240).

Existen tres tipos de alfa-galactosidasa A que difieren por el número de residuos siálicos y su punto isoelectrico (352). Existe otra alfa-galactosidasa tipo B, que es una alfa-N-Acetilgalactosaminidasa, con distintas cualidades bioquímicas, y su defecto radica en un gen del cromosoma 22 (352).

En la TABLA nº 13, se observa la vía catabólica de ciertos glicolípidos según FROST (162):

TABLA Nº 13

VIA CATABOLICA GLICOLIPIDOS - FROST (162)

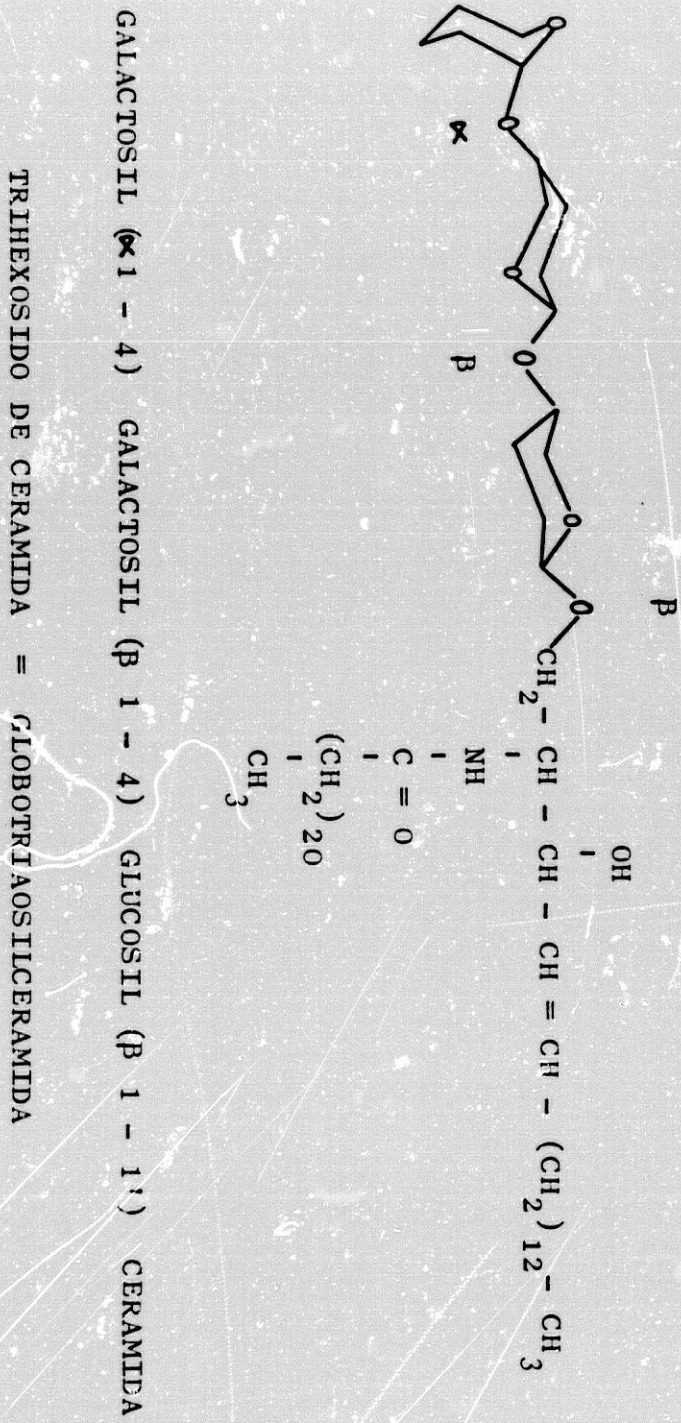


La ausencia del enzima determina la acumulación o depósito de TRIHEXOSIDO DE CERAMIDA (Gráfica nº 2) en distintos órganos.

El depósito de trihexósido de ceramida se encuentra dentro de los lisosomas. La enfermedad se produce por dos mecanismos (268):

ANGIOQUEPATOMA CORPORIS DIFFUSUM

Gráf. ne 2



1. En la membrana de los eritrocitos el trihexó-
sido de ceramida es un componente normal (106). Debido a
la gran capacidad de recambio de los eritrocitos, se pro-
ducen niveles altos en sangre de trihexósid^o de ceramida,
que es fagocitado y depositado en las células endoteliales
y células de la capa media de los vasos sanguíneos. Se pro-
duce un aumento del volumen celular que se proyecta hacia
la luz vascular con estrechamiento e isquemia del órgano
(111).

2. Acúmulo directo en el órgano como consecuen-
cia de la rotura de la membrana celular, que se produce en
el recambio de las células parenquimatosas con afectación
de sistema nervioso, riñón, corazón, etc. (268).

Así las distintas alteraciones tienen una corre-
lación etiopatogénica (144,162,199):

+ El acúmulo en vasos de dermis superficial de-
termina pérdida de la elasticidad y consecuente angiecta-
sia con formación del angioqueratoma.

+ En vasos conjuntivales y retinianos determina
un carácter tortuoso y aneurismático.

+ Crisis epilépticas, parestias, parálisis y ce-
faleas, por depósito en vasos cerebrales.

+ En vasos coronarios y fibras miocárdicas, con

alteraciones en el electrocardiograma e infartos de miocardio.

+ Acúmulo en epitelio y vasos renales con proteinuria, hematuria y posteriormente isostenuria, produciéndose uremia y la muerte. Si el daño se localiza en el resto del túbulo renal se origina un cuadro similar a la diabetes insípida.

+ La isquemia por engrosamiento de células endoteliales por acúmulo de lípidos, así como la disfunción vasomotora de vasos sanguíneos periféricos puede contribuir a dolor grave (198).

+ Las células del epitelio bronquial presentan acúmulos de trihexósido de ceramida con producción de un cuadro obstructivo (341).

+ Las alteraciones articulares serían el resultado de la formación de complejos Ag-Ac, siendo el antígeno el depósito de trihexósido de ceramida. Pero las técnicas de fijación del complemento no lo han demostrado (162).

Además de trihexósido de ceramida se producen acúmulos de dihexósido de ceramida con depósito también en corazón (32,295), cerebro (87,317) y riñón (220,388). También en el aparato locomotor y glándulas endocrinas, lo que en la mujer se traduce además de un retraso del creci-

miento , en pubertad tardía y esterilidad frecuente (171).

En individuos homocigotos predomina el acúmulo de trihexósido de ceramida, mientras que en los heterocigotos es indiferente (319).

El prolongado curso de la Enfermedad de FABRY contrasta con el rápido deterioro que se produce en otras lipoidosis como la Enfermedad de GAUCHER. Puede ser debido a que la trihexósido de ceramida es más hidrosoluble que los glucocerebrósidos lo que indicaría un menor índice de depósito (162).

4. DIAGNOSTICO

Existen una serie de datos clínicos e histoquímicos para el diagnóstico de la enfermedad:

1. Historia familiar.
2. Lesiones cutáneas de angioqueratoma.
3. Opacidad corneal tras exploración ocular.
4. Hallazgos en el sedimento urinario:

+ Precoz. Células epiteliales espumosas (células muri formes. Son de citoplasma vacuolado, semejante a un panal de abejas con material sudanófilo y birrefringente con núcleo picnótico y periférico (107). Presencia de lipófagos (162). Lipiduria, en forma de cruces de MALTA (107,199,218,

420). Hematíes.

+ Tardío. Proteinuria, pérdida función renal con isostenuria y uremia elevada.

+ Inmunohistoquímica. Técnica de Ac fluorescentes para localizar células tubulares renales descamadas y que contienen glicolípidos (92).

5. Punción medular. Macrófagos con gránulos lipídicos (162).

6. Niveles de trihexósido de ceramida en sangre (218,257,268) y orina (406). Para SWEeley (387) se elimina precozmente por orina.

7. Niveles de alfa-galactosidasa A en leucocitos (94,256,357,377), fibroblastos (377) y raíz del pelo (31, 377,415,416).

8. Biopsia de piel, donde se encuentran depósitos lipídicos birrefringentes intracelulares (218).

9. Punción renal y biopsia renal (205). Determinan alteraciones histológicas del aparato glomerular y tubular, con presencia de células vacuolizadas.

10. Determinaciones de alfa-galactosidasa A intrauterina mediante cultivo de células obtenidas por amniocentesis (51) realizado entre la 15 y 16 semanas de gestación (287).

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se establece con:

1. ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER (247). Es una vasculopatía terminal hereditaria con acumulación secundaria en las paredes vasculares, de sustancia amiloide o sales de calcio.

2. ANGIOQUERATOMA DE FORDYCE (48,162,217). Las lesiones de A.C.D. cuando se inician localizándose en escroto no se pueden diferenciar del Angioqueratoma de FORDYCE.

3. ANGIOQUERATOMA DE MIBELLI (48,162). Se localiza en manos y pies, pero también en zonas de extensión de extremidades y se acompañan o van precedidos de eritema pernio. Los datos histológicos son concluyentes.

4. ANGIOQUERATOMA SOLITARIO (162). Son elementos tumorales aislados que no guardan disposición alguna.

5. OTRAS TESAURISMOSIS: Enfermedad de NIEMAN-PICK y Enfermedad de TAY-SACHS. Los datos clínicos difieren, pero existen semejanzas histológicas, aunque la periodicidad de las inclusiones lipídicas es distinta según cada enfermedad.

6. PURPURAS (48). FABRY (135) la confundió en

1898. El aspecto de las lesiones iniciales puede parecer una púrpura. Existen maniobras que nos distinguen los dos procesos:

+ Desaparición parcial a vitropresión en caso del A.C.D. (103,107,171,177,218,339).

+ Sangra ligeramente a la punción si es un A.C.D. (107).

+ El angioqueratoma es una lesión permanente (107).

7. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME. FABRY (136) los distinguió en 1915. La clínica plantea problemas con la variedad de pequeños elementos. La ausencia de manifestaciones generales y la histología permite resolver.

8. ANGIOMA SERPIGINOSO (48). Ayudan las mismas características que citábamos para el Angioqueratoma Circunscrito Neviforme. Además no hay hiperqueratosis, es congénito o se presenta en la primera infancia, sexo femenino, no familiar y desde el punto de vista histológico no existe el depósito lipídico.

9. POLIARTERITIS NODOSA (48). En etapas iniciales, cuando existe hipertensión, dolores neuríticos y fiebre.

10. Los episodios dolorosos de la Enfermedad de FABRY hay que diferenciarlos de las acroclonias, eritromelalgias (48) y Enfermedad de RAYNAUD (171,406).

11. La nefropatía asociada a silicosis (16) revela con microscopía electrónica inclusiones renales semejantes a los de la Enfermedad de FABRY, pero las tasas de alfa-galactosidasa estaban dentro de la normalidad.

6. HISTOPATOLOGIA

6.1 MICROSCOPIO OPTICO

6.1.1 LESION CUTANEA

Angiectasias superficiales (73,107,199,260,268) con daño de la pared vascular por acúmulo de lípidos (177). Ocupan dermis papilar y hacen protusión en epidermis, que a este nivel se encuentra adelgazada (103,171). RODRIGUEZ (339) refiere dilataciones capilares con pared engrosada a todo el dermis. No son cambios angiomasos (41,64,177, 260).

Hiperqueratosis ortoqueratósica. La epidermis presenta acantosis interpapilar que incluso rodea las dilataciones vasculares (103,177,199,260). Si la lesión es reciente la epidermis está adelgazada y la hiperquerato-

sis es escasa (177) o está ausente (199), incluso aparece sin alteraciones (73).

Corpúsculos lipídicos en la pared endotelial y en los pericitos de los capilares del dermis superficial (344,345). Las células endoteliales están aplanadas y en algunos sitios vacuolizadas e hinchadas (41,199,258), y hacen protusión en la luz vascular.

Estos corpúsculos lipídicos pueden pasar desapercibidos si no se utilizan técnicas apropiadas (346). La cantidad de lípidos en piel es mínima para ser detectada en cortes fijados y coloreados de rutina (260,391). Se emplean:

1. Sudán negro o Sudán rojo. En cortes con criostatato previa congelación. Fue RUITER (344) el que recomendó este método para observar lípidos, que se ven de color negro o rojo. Es el más utilizado produciéndose mínimos errores (346). El sudán negro revela con mayor nitidez el material lipídico en endotelio y células musculares de los vasos (103).

2. 3-4 Benzopireno Fluorescente. Tiñe los granulos de color azul fluorescente.

3. Luz polarizada. El material lipídico adquiere formas de cruces de MALTA. Esta sustancia birrefringente

es patognomónica de la Enfermedad de FABRY (177).

Las cavidades vasculares se encuentran repletas de sangre (103,199), y en ocasiones, trombos, algunos en vías de organización (103,297).

Infiltrado de linfocitos, histiocitos y fibroblastos (177,297).

Finos gránulos PAS + en células de glándulas sudoríparas vacuolizadas (177) y en células endoteliales (73). Presencia de gránulos pardo-amarillentos en la pared de los capilares del tejido celular subcutáneo (297).

Vacuolización del músculo arrector (177,344) y fibroblastos (344).

Los vasos de dermis e hipodermis muestran un engrosamiento de la capa media muscular, con un contenido de material sudanófilo (177) y birrefringente (103).

CHEVRANT (94) y GEMMINGEN (177) refieren que no hay modificaciones en el folículo pilosebáceo.

6.1.2 RIÑÓN

Es el más afectado. En individuos heterocigóticos, las alteraciones están más limitadas, y en ocasiones, sólo visibles al microscopio electrónico (406).

Vacuolización en nidos de abeja con inclusiones

lipídicas en células del epitelio glomerular que toma un aspecto espumoso (94,103,196,425), cápsula de BOWMAN, asa de HENLE y túbulos distales (107,260). Poco frecuente en el intersticio. La uremia elevada produce glomerulonefritis crónica con fibrosis renal (165,204).

En individuos con función renal normal se encuentran alteraciones glomerulares (420,425). Pero normalmente existe proteinuria, lípidos urinarios intra y extracelulares birrefringentes en forma de cruces de MALTA.

6.1.3 CORAZON

Acúmulos lipídicos en válvulas cardíacas, fibras musculares y pared. También en el endotelio y células musculares de arterias coronarias (110,168,263).

6.1.4 VASOS

Engrosamiento de la pared arterial a nivel de la capa media (91,103,345,348). Vacuolización citoplásmica y aspecto espumoso de las células que contienen depósitos lipídicos (107,239,420).

También presencia de células vacuolizadas y lipídicas en:

+ Ganglio radicular (107).

+ Intestino. La biopsia rectal descubre pequeños grupos de células espumosas en el interior del plexo de MEISSNER (182). Las células se encuentran ensanchadas y vacuolizadas (304).

+ Médula ósea (420).

+ Tronco cerebral (107).

6.2 MICROSCOPIO ELECTRONICO

Permite realizar siempre el diagnóstico (56), y aporta datos sobre la patogénesis de la enfermedad, presentando peculiaridades específicas.

A nivel cutáneo, se observan en las zonas aplanadas del endotelio unas células que hacen proyección hacia la luz (197,267,297). Numerosas inclusiones electrónicamente densas y vacuolización (198).

Las inclusiones al ser seccionadas presentan estrías o estructuras lamelares (350) periódicas cada 60 Å, y eran, aproximadamente, de un tercio a dos tercios de las vainas de mielina (198,324). Adquieren una forma característica en forma de cebra, "zebra pattern", con zonas claras y opacas que se alternan (73,161). Esta periodicidad tiene valores distintos según los autores, así para CASTELLETO (73) entre 40-50 Å; RUITER y VAN MULLEN (350)

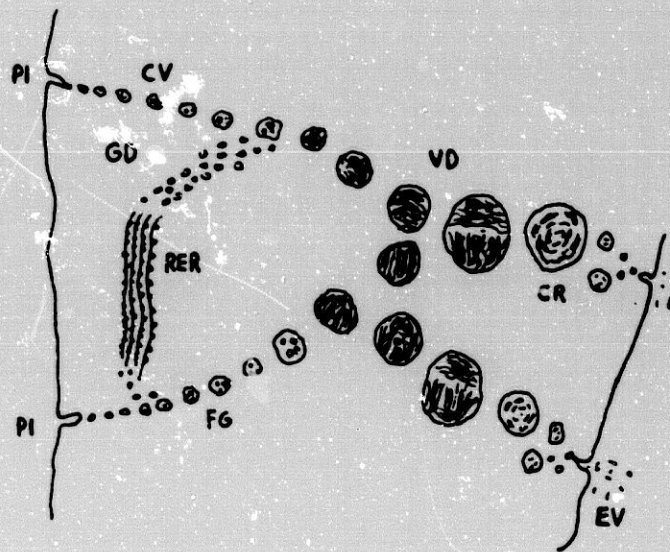
62 Å; FROST (162) 40 Å, con el grosor de la línea densa de 20-22 Å (162). Esta periodicidad permite diferenciarla de otras esfingolipidosis (73).

Existe una actividad fosfatasa ácida de preferencia en las inclusiones pequeñas que tienen membrana (198). Todas estas inclusiones ocurren en el interior de corpúsculos citoplasmáticos que tienen membrana y actividad fosfatasa ácida. Son los lisosomas (198). Esto puede llevar a confusión pues existen otras organelas que tienen también actividad fosfatasa ácida (113, 139, 303, 371) pero son estructuralmente diferentes a las inclusiones que se originan en los lisosomas.

HASHIMOTO y cols. (197, 198), enunciaron en 1965 la teoría lisosomal, según la cual, el depósito inicial de lípidos se produce en los lisosomas, que por defecto enzimático no los digiere y ocasiona mayor acúmulo de lípidos con pérdida progresiva de la actividad fosfatasa ácida. Se forman lisosomas secundarios gigantes que son las inclusiones (Gráfica nº 3).

Posteriormente se descubrió el déficit enzimático, alfa-galactosidasa, que en el hígado se encuentra en los lisosomas (411). También se ha descrito la actividad fosfatasa ácida en las inclusiones de ganglios linfá-

FORMACION CUERPOS LISOSOMIALES SEGUN HASHIMOTO (197)



PI: PINOCITOSIS

CV: CUERPOS VESICULARES

GD: GRANULOS DEPOSITO

RER: RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO.

VD: VACUOLAS DIGESTIVAS

FG: FAGOSOMAS

CR: CUERPOS RESIDUALES

EV: EVACUACION

ticos en pacientes con déficit de alfa-galactosidasa (291).

Estas inclusiones también se desarrollan en las células del tejido conectivo, macrófagos, algunas células de glándulas sudoríparas y músculo arrector (268), queratinocitos (94), fibroblastos (94,197,297), células musculares de la media de los vasos (297), conductos de las glándulas (297), células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas (297) y vasos linfáticos (255).

No se encontraron alteraciones en otras organelas como Aparato de GOLGI, mitocondrias, etc. (297).

La enfermedad también se demuestra en individuos sin alteraciones cutáneas (56,79,256,419) o en zonas de piel normal de individuos afectados. Son depósitos de lípidos en fibroblastos (256), células del perineuro, endoteliales, musculares lisas, pericitos (66), arrector pili y macrófagos (198)

Pueden observarse obstrucciones vasculares (66) y duplicaciones de membrana basal (66). Estos depósitos ocurren con inclusiones citoplasmáticas de estructura lamelar, con alternancia de zonas claras y oscuras con una periodicidad de 40-60 Å (56).

En riñón también también se encuentran en las células espumosas del epitelio glomerular las figuras pseudo

mielínicas de estructura lamelar o concéntrica (94).

Asimismo aparecen en hígado, bazo, tubo digestivo (14), pulmón, piel, ojos, médula ósea, nervios, músculos, células del perineuro y célula de SCHWANN (297).

En el Sistema Nervioso, afectando corteza cerebral (87,330), tronco cerebral (380), nervios periféricos (176,243,308) y plexo de MEISSNER (14).

Los nervios de dermis muestran inclusiones con "zebra pattern" en perineuro, con edema y pérdida de organelas (66), sin modificaciones según CABLE (66) en las células de SCHWANN, al contrario que en otras tesarismosis.

En tubo digestivo depósitos electrodensos en células musculares y endoteliales de los vasos.

En sedimento urinario se observan los característicos cuerpos de mielina, lo que puede ofrecer una técnica no agresiva para un diagnóstico precoz (430).

7. TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para corregir el déficit enzimático (107,162,218,268). Las alteraciones renales y cardíacas deben tratarse como si fueran de otra causa (162).

7.1 TRATAMIENTO DE LOS ANGIOQUERATOMAS

Pueden ser tratados desde el punto de vista local y estético (75). Se utilizó radioterapia, que aunque eficaz, planteaba grandes inconvenientes (75). La dermoabrasión ha sido otro método utilizado (75). Por vía general se ha empleado el calciferol (Vit. D₂), en dosis semanales durante seis meses con mejoría discreta, desapareciendo la hiperqueratosis y disminuyendo el tamaño y número de lesiones.

7.2 TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DOLOROSAS

Se tratan de forma sintomática (107,218,268). Los dolores no ceden a analgésicos (162,406), ni a narcóticos (162) y sí a sustancias neurotropas (401,406) como:

- + Difenilhidantofina (52,264,397). Bastan niveles sanguíneos de 4 U/ml, dosis inferior al tratamiento anti-convulsivante (264).

- + Carbamacepina (127,257,388).

- + Fenitofina (198,264).

- + Corticoides. Ocasionalmente mejoría parcial (198,248,421).

La metoclopramida (60,304) de actividad colinérgica, mejora los trastornos digestivos.

7.3 TRATAMIENTO DEL DEFICIT ENZIMATICO

Se ha intentado paliar mediante tratamientos sustitutivos:

A. Administración repetida. Con infusión de plasma de forma periódica, o transfusiones periódicas de reemplazo (53,316). Para MAPES (275) sería el único tratamiento efectivo. BRADY (52) utiliza extractos placentarios con disminución en los niveles de trihexósido de ceramida. SIFERS (367) comprueba experimentalmente mediante cultivo de fibroblastos con déficit de alfa-galactosidasa que si son tratados con dicho enzima, se produce una disminución de los depósitos hasta cerca de límites normales. HASHOLT (200) refiere que en cultivo de fibroblastos de enfermos con A.C.D. al añadir alfa-galactosidasa A extraída de placenta estabilizada con Concanavalina A, se forma un complejo que por endocitosis penetra en fibroblastos que presentan actividad alta de alfa-galactosidasa durante cuatro horas.

B. Transplantes. De dos modalidades:

1. Renal. En Insuficiencia Renal Crónica terminal. Se produce mejoría de los síntomas generales por corrección parcial del enzima o por las consecuencias metabólicas del órgano transplantado (63,80,230,248,410), e

incluso, por aumento en la actividad de alfa-galactosidasa (112,296,318). Pero esta mejoría puede deberse a la corrección de la hemólisis producida por la insuficiencia renal (80).

Los estudios histológicos de riñones transplantados a enfermos con A.C.D. no muestran sobrecarga de glicolípidos (63,80,112,410). Individuos con alfa-galactosidasa normal a los que se les transplantó riñones afectados de A.C.D. tampoco sufren mejoría desde el punto de vista histopatológico (192).

Para LYNCH (268) este entusiasmo por los transplantes renales ha disminuido. BANNWART (17) refiere que a pesar del tratamiento por trasplante no supone cambio alguno en cuanto a la afectación cardíaca que puede ocasionar la muerte.

B. Transplante de células de hígado fetal en la vaina de los músculos abdominales asociado a un tratamiento inmunosupresor (274,401). Determina una mejoría de las lesiones cutáneas, sintomatología general, dolores y vuelta a la vida normal.

El hígado adulto posee alta tasa de alfa-galactosidasa (360).

BEUTLER y cols (42) utilizan la flebotomía semanal pensando que los eritrocitos viejos son la fuente principal de trihexósido de ceramida, pero no observan cambios en los niveles de sangre y orina.

Estos individuos debido a la mala tolerancia al stress y temperaturas extremas, eligen ocupaciones que exigien escaso trabajo manual (162).

Un consejo genético puede realizarse en estos dedesórdenes mediante la medición de este enzima en células de sangre periférica, detección de portadores heterocigotos y análisis de líquido amniótico durante el embarazo (144, 378).

8. PRONOSTICO

Serio. Para varones homocigotos la muerte sobreviene entre los 40 y 50 años (45,73,162,425). En más del 50 % de los casos es por uremia. Le siguen en frecuencia el accidente cerebrovascular y fallo cardíaco (162,171, 268).

Las mujeres heterocigotas tienen un curso benigno (218). Las lesiones en piel sólo aparecen en el 20 % de los casos. En ocasiones, presentan cataratas y tienen mayor longevidad (162). Pueden quedar asintomáticas o

presentar síntomas aislados como hipohidrosis, dolor en extremidades, artritis, infecciones urinarias y fallo renal (64).

FUCOSIDOSIS

Los angioqueratomas aparecen, en ocasiones, en el curso de otras esfingolipidosis, produciendo enfermedad por depósito debido a un déficit enzimático:

+ ALFA-L-FUCOSIDASA (131).

+ BETA-GALACTOSIDASA (298).

La FUCOSIDOSIS es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, producida por déficit de alfa-L-fucosidasa, que determina un depósito de fucosa a nivel tisular (129,143), con niveles de alfa-galactosidasa normales (246,370).

Clínicamente se distinguen tres tipos (144):

TIPO I. Sin lesiones cutáneas, con trastornos neurológicos, retraso mental, infecciones respiratorias de repetición y cardiomegalia. Evolución rápida y progresiva, con muerte en la infancia.

TIPO II. Retraso en el crecimiento óseo. De igual pronóstico y evolución que el anterior.

TIPO III. Es el que se asemeja a la Enfermedad de

FABRY. Aparecen angioqueratomas, vasos conjuntivales tortuosos y, más raramente, hipohidrosis y trastornos purpúricos ungueales. Posibilidad de retraso mental y de crecimiento. Evolución más crónica, pero no superan la adolescencia. Puede ser diagnosticada de forma intrauterina (143) y si no existen lesiones de angioqueratoma, mediante microscopía electrónica (323).

ANGIOQUERATOMA

CIRCUNSCRITO

NEVIFORME

1. HISTORIA

GROUVEN (191), en 1906, describió en una mujer de 18 años, lesiones de aspecto purpúrico, localizadas en brazos y hombro izquierdo, de siete años de evolución y que denominó ANGIOQUERATOMA de MIBELLI ATIPICO.

En 1908, BETTMAN (38), utiliza el término ANGIOMA QUERATOSICO en lesiones similares, observadas en un individuo de 42 años.

KYRLE (253), en 1911, refiere en una niña de 15 años, tumores y nódulos cornificados de coloración parda o negruzca, distribución lineal en muslo y pierna, y lo llama ANGIOQUERATOMA. Sin embargo GUSZMAN (193) lo sigue considerando, en 1913, ANGIOQUERATOMA de MIBELLI.

A FABRY (136) se debe su individualización en 1915, en una niña de 11 años con una placa tumoral de 6 x 13 cm, en cara superoexterna de muslo izquierdo, constituida de pequeñas pápulas oscuras, ásperas al tacto y de cuatro años de evolución. Lo denominó ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRIPTUM, en oposición al ANGIOQUERATOMA CORPORIS DIFFUSUM descrito en 1898 por el mismo (135). Pensó que eran tipos de malformaciones nevoides y agregó NEVIFORME.

ITOH (226), en 1925, introduce el término ANGIOQUERATOMA CORPORIS NEVIFORME, ampliamente difundido.

En 1965, DAMMERT (97) y, anteriormente, SCHNYDER (359) consideran el ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME como una variante del Nevus Telangiectásico Lateral, es decir, del Nevus Flammeus y utiliza el término ANGIOQUERATOSIS NEVIFORME, puesto que no es un verdadero tumor, y angioqueratoma sugiere angioblastoma queratósico.

La Escuela Francesa sigue esta terminología, y DEGOS (107) señala la gran confusión que se plantea con el ANGIOMA SERPIGINOSO de HUTCHINSON que incluye dentro de los angioqueratomas, pero BEYLOT (43), incluso lo considera un tipo diferente de angioqueratoma distinto del ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME (A.C.N.).

REYMOND (334) califica al A.C.N. de proceso angioproliferativo y junto a DAIMONT-WALDO (96) lo incluyen en las Telangiectasias Nevoides Adquiridas junto al Angioma Serpiginoso y Telangiectasia Nevoide Unilateral (435).

2. SINONIMIA

Es muy numerosa, aunque no todos cumplen los requisitos histológicos descritos por FABRY (136), figurando en minúscula en la siguiente relación y TABLA nº 14:

1. Angioqueratoma Mibelli Atípico. Grouven-1906 (191), Guszman-1913 (193).

TABLA Nº 14

ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME

1. Angioqueratoma de Mibelli Atípico.
 2. Angioma Queratósico.
 3. ANGIOQUERATOMA.
 4. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRIPTUM.
 5. NEVUS CONGENITO UNILATERAL ANGIOQUERATOMATOSO.
 6. MICROTELANGIECTASIA PROGRESIVA HEMILATERAL.
 7. Angioma Verrucoso.
 8. ANGIOQUERATOMA CORPORIS NEVIFORME.
 9. ANGIOQUERATOMA NEVIFORME.
 10. Angioqueratoma Difuso Neviforme.
 11. NEVUS VASCULAR QUERATOSICO.
 12. NEVUS LINEAL UNILATERAL SISTEMATICO.
 13. ANGIOQUERATOMA PERMAGNUM MIBELLI.
 14. Hemangioma Verrucoso.
 15. ANGIOQUERATOMA CORPORIS NEVIFORME DE MIBELLI.
 16. NEVUS ANGIOQUERATOSICO.
 17. ANGIOQUERATOMA CORPORIS CIRCUNSCRITO.
 18. ANGIOQUERATOMA SISTEMATIZADO (NEVUS HIPERQUERATOSICO).
 19. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO DE FABRY.
 20. HEMANGIOMA QUERATOSICO.
 21. NEVUS TELANGIECTASICO LATERAL.
 22. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME.
 23. ANGIOQUERATOSIS NEVIFORME.
 24. ANGIOQUERATOMAS NEVICOS CIRCUNSCRITOS DEL CUERPO DE HALLOPEAU
 25. ANGIOQUERATOMA CORPORIS CIRCUNSCRITO NEVIFORME.
 26. ANGIOQUERATOMA DE FABRY TIPO II.
 27. ANGIOQUERATOMA SERPIGINOSO.
 28. ANGIOQUERATOSIS CIRCUNSCRITA NEVIFORME.
-

2. Angioma Queratósico. Bettman-1908 (38).
3. ANGIOQUERATOMA. Kyrle-1911 (253), FISCHKIN-1921 (145), FUTAMI-1928 (166), Lieberman-1930 (262).
4. ANGIOQUERATOMA CIRCUMSCRIPTUM. FABRY-1915 (136).
5. NEVUS CONGENITO UNILATERAL ANGIOQUERATOMATOSO. PAR
KES-WFBER-1918 (313).
6. MICROTELANGIECTASIA PROGRESIVA HEMILATERAL. Tomma-
si-1923 (398), BAZEX-1967 (24).
7. Angioma Verrucoso. Werthein-1924 (432).
8. ANGIOQUERATOMA CORPORIS NEVIFORME. ITOH-1925 (226),
Schauer-1942 (358), Kuske-1962 (251), SEHGAL-1984 (363).
9. ANGIOQUERATOMA NEVIFORME. Bettman-1926 (39), FUHS-
1929 (163).
10. Angioqueratoma difuso neviforme. Gutman-1926 (194).
11. NEVUS VASCULAR QUERATOSICO. ABRAMOVITZ-1929 (2).
12. NEVUS LINEAL UNILATERAL SISTEMATICO. MATRAS-1930
(277).
13. ANGIOQUERATOMA PERMAGNUM MIBELLI. URBACH-1932
(407).
14. Hemangioma Verrucoso. Halter-1937 (195).
15. ANGIOQUERATOMA CORPORIS NEVIFORME de MIBELLI. HOPF
1938 (210).
16. NEVUS ANGIOQUERATOSICO. IWAMA-1941 (228).

17. ANGIOQUERATOMA CORPORIS CIRCUMSCRIPTUM. BANG-1947 (15), BRUCE-1960 (61), SOTO MELO-1966 (374), IMPERIAL y HELWIG-1967 (221), ANDREWS-1982 (8).

18. ANGIOQUERATOMA SISTEMATIZADO, (NEVUS HIPERQUERATOSICO SISTEMATIZADO). GOLDSMITH-1948 (185).

19. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRIPTUM de FABRY. MESTDAGH-1949 (282), LYNCH y KOSANOVICH-1967 (269), ROBINSON-1967 (337), DORSEY-1972 (117), FROM-1980 (160), HURWITZ-1981 (218), FERNANDEZ REDONDO-1981 (141), IGLESIAS-1983 (220), LEVER-1983 (261), ROOK-1984 (340).

20. HEMANGIOMA QUERATOSICO. LORIA-1958 (265).

21. NEVUS TELANGIECTASICO LATERAL. SCHNYDER-1963 (359) BAZEX-1966 (23).

22. ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME. KNOTH-1963 (242), Armentano-1967 (10), Pippione-1968 (321), Bessone-1969 (37), BILLENE-1975 (44), Sanchez Conejo-Mir-1982 (354).

23. ANGIOQUERATOSIS NEVIFORME. DAMMERT-1965 (97).

24. ANGIOQUERATOMAS NEVICOS CIRCUNSCRITOS DEL CUERPO DE HALLOPEAU. KNOTH-1970 (242).

25. ANGIOQUERATOMA CORPORIS CIRCUNSCRITO NEVIFORME. PEIRONE-1973 (315), GOETSCHHEL-1970 (182), Maekawa-1975 (272).

26. ANGIOQUERATOMA DE FABRY TIPO II. FRANCOIS-1973 (155).
27. ANGIOQUERATOMA SERPIGINOSO. WHITE-1978 (433).
28. ANGIOQUERATOSIS CIRCUNSCRITA DE FABRY. DEGOS-1984 (107), DULANTO y ARMIJO-1982 (121).

La mayoría de los autores combinan las palabras ANGIOQUERATOMA, CIRCUNSCRITO, CORPORIS y NEVIFORME, para referirse a este tipo. En definitiva son los términos utilizados por FABRY (136) en su descripción.

Creemos que el término ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME es el que mejor se adapta para su descripción clínica.

3. CLINICA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Es el angioqueratoma menos frecuente (8,61,218, 340), habiéndose descritos unos 60 casos.

Afecta más al sexo femenino (61,141,220,261) en una proporción que oscila entre 2:1 (182) y 3:1 (269). Sin embargo otros autores no refieren predominio de sexo (44,61,107,141).

La edad al consultar es en más del 50 % de los

casos menor de 20 años y el 30 % de los enfermos tienen entre 21 y 40 años. Los extremos oscilan entre ocho meses (220) y 80 años (61).

La enfermedad es congénita en casi el 50 % de los casos (15,97,117,141,220,242,272,331) y en un 35 % comienza en las dos primeras décadas: infancia (24,50,141,155,269) o adolescencia (23,437). Raro en la vida adulta (97,242,337,363) y excepcional en la senectud (61).

3.2 MORFOLOGIA

Comienza por lesiones puntiformes, rojas o transparentes de forma excepcional, pero que rápidamente se tornan violáceas (141) sobre base eritematosa (Angioma plano) (107,242,305) que desaparece a vitropresión (24). Aumentan y se hacen hiperqueratósicas, forman placas (44,107, 269) que conservan su individualidad (44).

El período de estado se caracteriza por múltiples elementos papulosos, puntiformes, de aspecto purpúrico o angiomaso, redondeados y queratósicos.

Se agrupan en placas de varios centímetros, poco delimitadas, irregulares (331) o con disposición lineal en bandas o estrías (8,44,107,160,182,218,282,340), no metaméricas (10). A veces son pápulas o nódulos queratósicos

con distribución zoniforme (363) vegetantes y costrosos (141).

De acuerdo con su morfología se distinguen dos tipos según LYNCH y KOSANOVICH (269):

a. Pápulas y nódulos de tamaño variable, confluentes y con queratosis evidente(265).

b. Placa de elementos pequeños, papulosos con discreta hiperqueratosis, a veces, manifiesta solo al tacto por su aspereza o rugosidad (24,141).

Los elementos son de tamaño entre 1-8 mm (24, 107,155,337) con elevaciones también variables normalmente de 3-5 mm (265). Los elementos más nodulares alcanzan hasta varios centímetros.

Coloración variable: rojo vivo (61,107,155), rojo oscuro (182,218,220,321,340,374), pardo amarillento (97), pardo oscuro (363), azulado (305), violáceo (107, 141), gris oscuro (331), azul negruzco (8,218,340) y negruzco (155).

3.3 LOCALIZACION

Preferentemente en extremidades inferiores en más del 50 % de los casos (44,97,117,210,305,337,437).

En tronco un 40 % y en extremidades superiores un 10 %

(36,141,182,269,337). Para DEGOS (107) la localización en tronco sería tan rara como en miembros superiores. Excepcional en cara (325), escroto (97), vulva (220) y pene (69). BLACK (46) describe un caso que ocupa casi la cuarta parte del cuerpo.

En miembro inferiores tiene mayor predilección por la nalga y muslo (8,97,141,155,218,220,305,340,422) y puede afectar su totalidad (15,97,117,305,337,363,437).

Menos frecuentes son los elementos solitarios: dedo gordo del pie (220), rodilla (23), pierna (265,374), pie (331,374), incluso región plantar (61).

Unilateral, aunque se han descrito casos bilaterales (23,155,210,374).

3.4 EVOLUCION

Escasa variación de tamaño con el tiempo (141, 269). BAZEX (23) refiere que ocasionalmente pueden desaparecer de forma espontánea, aunque prevalece la tendencia a permanecer estacionario (8,218,340) salvo los aspectos queratósicos (141).

El tiempo de evolución es en más del 50 % de los casos menor de diez años, y en casi el 30 % entre diez y 20 años, con un máximo de 48 años (141).

3.5 SINTOMATOLOGIA

Generalmente asintomático. Pueden presentar dolor con tiempo frío (269), al roce (141). Parestesias con el calor (141) y neuralgias (141). Hemorragias tras traumatismo o espontáneas (141,325) que ceden rápidamente (269). Prurito ocasional (220).

3.6 COMPLICACIONES

Lo más frecuente es la impetiginización (44) y ulceraciones y erosiones por traumatismo (44,141).

3.7 ASOCIACIONES

El A.C.N. no es raro que se presente asociado a malformaciones que alcanzan al sistema vascular y con menos frecuencia a otros tejidos.

3.7.1 VASCULARES

1. Hemangiomas. Subcutáneos que no coinciden en general con las lesiones superficiales (269), demostrados por arteriografía. Cuando exista conexión superficial y profunda la recidiva es frecuente (117).

2. Angiomatosis complejas. Sería más bien una pseudoangiomatosis puesto que para DAMMERT (97), el A.C.N. puede sustituir a un Nevus Flammeus como elemento dentro

de cada síndrome. Así se han descrito:

- a. Síndrome de PARKES-WEBER (97).
- b. Síndrome de KLIPPEL-TRENAUNAY (97, 306, 315, 422).
- c. Síndrome de STURGE-WEBER-KRABBE (97).
- d. Simplemente asociado a Nevus Flammeus (97, 242, 305).

e. Telangiectasias en paladar blando y conjuntiva que junto a elefantiasis del miembro inferior hizo pensar a WOHNLICH (437) incluirlo en el Síndrome de OSLER.

KNOTH (242) en uno de sus tres casos describe la asociación a una Angiomatosis cutáneo meníngea extracranial de JORDAN, pero histológicamente su observación no se corresponde con la del A.C.N.

3. Varices de miembros inferiores (13, 97, 315, 337, 363). Se interpreta como una forma frustrada del Síndrome de KLIPPEL-TRENAUNAY (315) sin hipertrofia de miembro. FUTAMI (166) describe venas dilatadas abdominales peritumorales.

4. Angioqueratoma de escroto (61).

5. Fenómeno de RAYNAUD, acroparestesias y distonía neurovegetativa (23).

6. Generalización de A.C.N. con pruebas de diag

nóstico negativas para Angioqueratoma Corporis Diffusum.

Todas las asociaciones llevan consigo la falta de signos clínicos, histoquímicos y genéticos de Angioqueratoma Corporis Diffusum (107).

3.7.2 TISULARES

Las asociaciones que implican la alteración de otros tejidos son:

1. Atrofia ósea y de partes blandas (195).
2. Engrosamiento de tejidos blandos de la mano con deformidad ósea (325).
3. Hipertrofia de cara y Síndrome de HORNER (97)
4. Quiste en mandíbula (325).

Como formas atípicas existen dos casos familiares de SOTO MELO (374) con lesiones bilaterales, alteraciones renales albuminuria y hematuria. Además uno presentó hipertensión arterial y el otro una Comunicación Interventricular.

Existen asociaciones tisulares descritas en A.C.N. que no cumplen los requisitos histológicos del cuadro descrito por FABRY en 1915 (136). Estas son:

1. Hipotrofia de miembro inferior por afectación ósea (10).

2. Hemiatrofia de la cara (37).
3. Deformidad ósea de la mano (228).
4. Atrofia extremidad afecta (262).

4. ETIOPATOGENIA

Los traumatismos influyen (23,265), aunque LYNCH y KOSANOVICH (269) afirman que son causa sospechada pero nunca probada.

La distribución zoniforme en vasos o nervios su giere un factor congénito, más aún cuando en la mayoría de los casos es congénito o aparece en los primeros años de la vida.

La asociación a hipertrofia o atrofia de segmen tos orgánicos y a otras malformaciones vasculares tipo Ne vus Flammeus o Hemangioma Cavernoso pondrían de relieve este transtorno de origen embrionario (37,44). Existiría una correlación entre la teoría vascular y la teoría nerviosa (37).

DAMMERT (97) los considera una forma de nevus telangiectásico lateral, es decir, de Nevus Flammeus, opiⁿión compartida por TSUJI (404). La asociación de A.C.N. con alteraciones tisulares da lugar a esta estrecha relación. El A.C.N. podría así sustituir al Nevus Flammeus co

mo elemento dentro de los síndromes angiomatosos complejos como KLIPPEL-TRENAUNAY-PARKES-WEBER, STURGE-WEBER-KRABBE. La patogénesis sería semejante a la del Nevus Flammeus y tendría un origen névico (74,97).

La causa de la dilatación vascular se produce por daño al huevo en la vida intrauterina, a nivel de la pared vascular. Las lesiones que siguen una disposición metamérica hace que en algunos casos con trastornos neurovegetativos (253,400,432) determina debilidad en la pared vascular que con los años se acentúa.

La hipertrofia e hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis y acantosis, es secundaria a la ectasia vascular e hipoxia consecutiva a la rémora sanguínea (44, 265,283) y a traumatismos repetidos (265) por ser las extremidades inferiores zonas más expuestas.

MAEKAWA (272) considera que el A.C.N. es una clase de hemangioma nevoide derivado de un hemangioma simple asociado a hiperqueratosis causada por el déficit de oxígeno y nutrición, y adicionalmente traumatismos repetidos.

5. HISTOPATOLOGIA

5.1 DESCRIPCION

En el A.C. N. se rompe la unanimidad de criterios de los distintos tipos de angioqueratomas. Para algunos autores las anomalías no se centran sólo en epidermis y dermis superficial sino que las demás capas de la piel son alcanzadas. HAVEN (201) refiere que es una malformación que ocupa el espesor de dermis. Encontramos de arriba abajo:

1. Hiperqueratosis. Grado variable (269) y de tipo ortoqueratósico (23,44,97,107,125,141,155,261,269,325,337,340,363,374,437). La paraqueratosis no es infrecuente (61,220) y cuando aparece no es uniforme sino en áreas.

BAZEX (24) describe núcleos de paraqueratosis hemorrágica y que corresponden a la eliminación transepidermica de las ectasias capilares.

2. Acantosis Irregular o interpapilar como respuesta hiperplásica de la epidermis. Rodea a las lagunas vasculares y forma quistes sanguíneos (44,141,155,220,269,363).

3. Papilomatosis (220,261,363). Atrofia supra

papilar (44,305,374) que se produce por compresión.

4. Dilataciones capilares en dermis superficial que se invaginan en la epidermis (23,24,97,107,124,141,155,206,229,265,269,325,340,363,374,437), y se establece un contacto íntimo con ella (44,97). Esta relación es más estrecha en el decir de WERTHEIN (452) en A.C.N. que en el Angioqueratoma de MIBELLI donde existe una banda de tejido conectivo. No obstante, DAMMERT (97) describe también una finísima banda en el A.C.N.

Las cavidades vasculares se encuentran en el estrato córneo y sobre todo en pleno Cuerpo Mucoso de MALPIGIO. Son redondeadas u ovaladas, de contenido hemático bien conservado (363), de mediano o gran tamaño y aspecto cavernoso.

Los capilares dilatados y tortuosos (269) presentan un endotelio bien delimitado y aplanado (61,97,325,363) aunque puede proyectarse hacia la luz (305).

Los fenómenos de trombosis más o menos organizados (61,155) motivan el aspecto negruzco (124) y extravasación de células hemáticas con depósitos de hemosiderina demostrables con la tinción de ferrocianida potásica (61).

Otras alteraciones descritas son:

- a. Fibras colágena rotas en dermis profunda (305).
- b. Cambios mucinosos en el colágeno (220).
- c. Acinos abundantes de glándulas sudoríparas en dermis profunda (220).
- d. Vasodilatación en tejido celular subcutáneo (141).
- e. Espacios linfáticos en dermis superficial (97) que no es raro por la común histogénesis de vasos sanguíneos y linfáticos (97).

5.2 COMENTARIO HISTOLOGICO

En el A.C.N. se rompe la unidad que desde el punto de vista histológico existe entre los angioqueratomas. El problema surge por la presencia de un hemangioma o neoformación vascular ocupando la totalidad de dermis y, a veces, tejido celular subcutáneo, junto a los hallazgos clásicos de angioqueratoma.

MIBELLI (283) en 1889 describió el primer tipo de angioqueratoma. Posteriormente y de forma sucesiva, FORDYCE (152) en 1896, FABRY (135) en 1898 y 1915 (136) e IMPERIAL y HELWIG (221) en 1967 describen las restantes. Las diferencias se establecían desde el punto de vista

clínico puesto que la "HISTOLOGIA ERA SIMILAR".

Cuando FABRY (136) describió en 1915 el A.C.N. se refería a una placa de 6 x 13 cms con histología típica de angioqueratoma, es decir, hiperqueratosis, acantosis y capilares dilatados en dermis superficial.

Hasta 1915, lesiones típicas, semejantes a la de FABRY (136) se diagnosticaban de Angioqueratoma o de Hemangioma Verrucoso. Este, congénito, es similar al A.C.N. desde el punto de vista clínico, con placas de aspecto verrucoso, a veces zoniforme en extremidades inferiores. Desde el punto de vista histológico existe un verdadero hemangioma en el espesor de la dermis y tejido celular subcutáneo con formación secundaria de angioqueratoma (222,225,271,340).

Por tanto y de acuerdo con IMPERIAL y HELWIG (222) sólo pueden ser designados como A.C.N. aquellas lesiones que se correspondan clínica e histológicamente a la descrita por FABRY en 1915 (136).

Se describen angiomatosis asociadas pero tienen un carácter inconstante (8,43,107,182,218) y en la revisión de la literatura hemos considerado los siguientes puntos:

1. Descartamos de esta discusión los casos que

no se ajustan ni en la nomenclatura ni en la descripción histológica, por tener un carácter angioblástico (209, 396, 400, 432).

2. Se descartan también aquellos que aunque fueron descritos como angioqueratomas o A.C.N., no se corresponden desde el punto de vista histológico por ser un verdadero angioblastoma (10, 37, 40, 50, 97, 150, 201, 220, 242, 251, 253, 272, 354, 358).

3. No se incluyen tampoco aquellos casos en los que esté ausente la hiperqueratosis puesto que es un dato esencial de los angioqueratomas. Más aún si tras un cierto tiempo de evolución no se ha presentado (194, 398).

4. Se acepta como A.C.N. aquellos casos que se ajustan clínica e histológicamente a la descripción de FABRY (136) y que son denominados o no A.C.N. (13, 15, 23, 24, 36, 44, 97, 117, 124, 136, 141, 145, 155, 163, 166, 185, 191, 193, 206, 210, 220, 226, 242, 265, 313, 331, 337, 363, 373, 394, 433, 437).

5. Algunos presentan especiales características pero deben incluirse como A.C.N. El caso de LYNCH y KOSANOVICH (269) presenta junto al angioqueratoma, nódulos subcutáneos que histológicamente eran angiomas y que la mayoría de ellos no se corresponden con las lesiones superficiales. Apuntan que este hallazgo es inusual e infre-

cuenta y que no es rara la asociación a hemangiomas de otra localización.

La observación de BRUCE (61) presenta en una de las tres biopsias un proceso neofornativo vascular con presencia de trombos. Puede interpretarse como procesos resolutivos cicatriciales lo que puede llevar a confusión con un hemangioma.

6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se establece con los siguientes procesos:

1. LINFANGIOMA CIRCUNSCRITO (141,182,261,269, 354). Tienen un origen comun (97). El linfangioma circunscrito se da en la infancia, se localiza en extremidades, con formaciones vesiculosas traslúcidas pero que pueden volverse hemorrágicas y más tarde hiperqueratósicas (311), incluso desde el punto de vista histológico hay acantosis que puede envolver vasos superficiales (261). Los vasos linfáticos se extienden a zonas profundas de dermis y tejido celular subcutáneo, son de grueso calibre y sus paredes contienen fibras musculares hipertrofiadas (314).
2. HEMANGIOMA VERRUCOSO (44,201,222,225,265,271, 340,363,390). Desde principios de siglo el A.C.N. se ha

confundido con el Hemangioma Verrucoso. Desde el punto de vista clínico son difícil de diferenciar. La histología revela neoformación vascular en dermis y tejido celular subcutáneo con signos de angioqueratoma secundario, con ectasia capilar, acantosis e hiperqueratosis.

3. MELANOMA MALIGNO (10,44,340,354). En aquellos casos que la placa tumoral sea pequeña y con pocos elementos queratósicos. Los datos clínicos son casi siempre insuficientes y es la histología el único método de diagnóstico, tras realizar extirpación-biopsia (115).

4. OTROS ANGIOQUERATOMAS (Tabla nº 15):

a. ANGIOQUERATOMA MIBELLI (10,44). Es raro encontrar A.C.N. en el pie en forma de placa (61,220). En el caso de MIBELLI (283) son elementos aislados y hay antecedentes de eritema pernio.

b. ANGIOQUERATOMA FORDYCE (44). Se han descrito A.C.N. de localización en escroto (97), vulva (220) y pene (69). En el Angioqueratoma de FORDYCE los elementos puntiformes se sitúan sobre la red de vasos dilatados y además existen antecedentes de aumento de presión venosa local.

c. ANGIOQUERATOMA SOLITARIO (44,141,354). Según el tamaño pueden producirse confusiones. Normalmente los

ANGIOQUERATOMA CIRCUNSCRITO NEVIFORME

TABLA Nº 15

TIPO	LOCALIZACION	MORFOLOGIA	EDAD COMIENZO	SEXO	ASOCIACIONES
MIBELLI	Dorso mano y pie	Tumores puntiformes pardos o violáceos	1ª y 2ª infancia	H	Eritema pernio
FORDYCE	Escroto y vulva	Tumores puntiformes violáceos, queratósicos y múltiples	3ª - 5ª décadas	V H	Aumento presión venosa regional
CORPORIS DIFFUSUM	Abdomen, región glútea y muslos	Tumores puntiformes rojo o azul oscuro en gran número	2ª infancia	V	Multisistémica
CIRCUNSCRITO NEVIFORME	Miembros inferiores	Tumores puntiformes nodulares o placas Zoniforme	Congénito	H > V	Vasculares Oseas
SOLITARIO	Miembros inferiores	Tumor nodular, duro, queratósico, negruzco	2ª - 3ª décadas	H > V	Traumatismo

angioqueratomas solitarios tienen un máximo de cinco centímetros (107,122), mientras que el A.C.N. forma una placa con varios elementos y de mayor tamaño.

d. ANGIOQUERATOMA CORPORIS DIFFUSUM (44,97,155, 258). Ya FABRY (136) en 1915 separó las dos formas. Cuando un A.C.N. se generaliza localizándose en región lumbar, nalga y muslos puede presentar dificultad de diagnóstico diferencial con el A.C.D. Sin embargo el A.C.D. se acompaña de datos clínicos con afectación sistémica y la histología revela depósitos lipídicos.

5. HEMANGIOMA CAVERNOSO (141,354). Los hemangiomas pueden sufrir de forma secundaria fenómenos de hiperqueratosis que determinen confusión entre ambos.

6. ANGIOMAS MULTIPLES PROGRESIVOS DE DARIER (10) Surgen en cara y miembros en los primeros años de vida o en la adolescencia. Nódulos subcutáneos, múltiples, mamelodados y violáceos. Evolución espontánea a la resolución o bien progresivos. No hiperqueratósicos.

7. SARCOMA DE KAPOSI (10,44). Se presenta en adultos, bilateral y localización en miembros inferiores. Son manchas rojo-violáceas que pueden volverse verrucosas. La histología es característica y la evolución de mayor gravedad.

8. BLUE RUBBER BLEB NEVUS (44,157). Lesiones angiocavernosas en tronco, excepcional en dorso del pie y que se acompañan de angiomas en mucosa bucal y digestiva.

9. ANGIOMA SERPIGINOSO. El que mayores problemas plantea (43,44,72,107,155,182,269,354). Existen clasificaciones de angioqueratomas que lo incluyen dentro del A.C.N. (107,121) o como una forma más de angioqueratoma (43).

Descrito inicialmente por HUTCHINSON (219) en 1889 como "A peculiar form of serpiginous and infective naevoid disease"; es CROCKER (90) en 1893 quien lo denomina ANGIOMA SERPIGINOSO.

Incluido durante mucho tiempo dentro del grupo de erupciones pigmentadas y purpúricas (332,353,385), fue posteriormente incorporada a las lesiones angiomasas (19,20) y telangiectasias (154).

Son dilataciones vasculares por lo que se incluyen dentro de las malformaciones angiectásicas tardías junto al RENDU-OSLER, Angiomas estelares, Lagos venosos, Angioma senil, Aneurisma cirsoideo y flebangiectasia genuina difusa (214). Para REYMOND (334) sería una Telangiectasia Nevoide Adquirida junto al A.C.N. y Telangiectasia Nevoide Unilateral.

Existen determinados criterios para el diagnóstico del Angioma Serpiginoso (43,93,107,154,379):

+ Elementos angiomasos puntiformes de color rojo, a veces, sobre base eritematosa.

+ Desaparecen parcialmente a vitropresión.

+ Se presentan agrupadas en placas concéntricas o serpiginosas.

+Localización en extremidades inferiores. Raro en extremidades superiores y tronco.

+ Asimétrica.

+ 90 % sexo femenino.

+ Asintomáticas.

+ No hemorragia, ni inflamación, ni pigmentación.

+ Comienzo en el 86 % de los casos antes de la adolescencia.

+ Periodos estables. Generalmente progresivo.

+ Resolución espontánea rara. Si ocurre es tarde e incompleta.

+ El conjunto de elementos es poco homogéneo y desflecado.

Los criterios clínicos en el A.C.N. según DEGOS (107) y BESSONE (37):

+ Inicialmente angiomatoso y posteriormente que
ratósico.

+ Tamaño variable desde cabeza de alfiler a una
placa de varios centímetros.

+ Individualidad lesional conservada. No tienden
a confluír.

+ Disposición lineal. En placas bien limitadas.

+ Localización en extremidades inferiores. Menos
frecuente en tronco.

+ Unilateral.

+ No predominio de sexo.

+ Asintomáticas.

+ Lesiones permanentes, estables o escasamente
progresivos.

+ Presentes en nacimiento o primera infancia.

+ No asociado a alteraciones de órganos internos

+ Asociado a malformaciones vasculares.

Expuestos estos criterios observamos que a pesar
de las diferencias hay muchas similitudes, a las que sumar
casos de Angioma Serpiginoso que se describen queratósicos
(5,107,108,252,254,300,431).

A nivel histológico existen también datos que
contribuyen a diferenciarlos:

A. Dilataciones vasculares en dermis papilar y subpapilar en contacto (263,381) o no con epidermis (254). La pared está engrosada (18,154,249,254,300,334,379,381,392), por un material PAS + (93,381).

B. Epidermis sin modificaciones (93,154,379,381) o alternan zonas de aplanamiento (288) y otras con hiperqueratosis (5,108,254).

C. No extravasación hemática (154,379,417) de mostrado por la prueba de la bencidina (369).

D. No infiltrado de células inflamatorias (379).

E. Test de la fosfatasa alcalina en el endotelio negativo.

Hay autores que refieren en el Angioma Serpiginoso caracteres angioblásticos (108,245,288,431). KUMAKIRI (249) señala que es un nevus capilar con dilataciones y proliferación vascular.

7. TRATAMIENTO

Muchas veces es innecesario (354). Si existe un gran número de elementos o la extensión es grande debe desaconsejarse cualquier terapéutica (107,155).

Para elementos puntiformes puede ser útil el curetaje y electrocoagulación (8,15,107,218,340,354). Sin

embargo otros autores (44,97,166) la rechazan pues refieren recidivas.

La Crioterapia con Nitrógeno líquido (354) o nieve carbónica (107,265,325) es otro de los métodos pero para LORIA (265) y BILLENE (44) es de pobres resultados. También se ha empleado la dermoabrasión (107).

La Cirugía se emplea en grandes placas y sería para RGOK (340) y DULANTO (121) el método de elección. Ofrece buenos resultados terapéuticos (141). Se realiza excisión y cierre mediante sutura directa (8,218,220), aposición de injerto de piel total o laminar (36,44,141) o colgajos locales (121).

ANGIOQUERATOMA

SOLITARIO

1. HISTORIA

DARIER (100), a principios de siglo, denominó angiomias verrucosos a angiomias y telangiectasias de cualquier género, queratósicos, distintos del Angioqueratoma de MIBELLI.

TRAUB y TOLMACH (402), en 1931, hacen una revisión y diferencian Angioqueratoma de MIBELLI y de FORDYCE, y describen un caso de angioqueratoma que no se corresponde con los descritos en la literatura.

En la reunión de la CLEVELAND DERMATOLOGICAL SOCIETY de mayo de 1948, COLE y DRIVER (83), describen en una mujer de 39 años, una tumoración solitaria en muslo, queratósica, dolorosa, con oscilaciones durante el embarazo, cuya histología correspondió a la de un angioqueratoma; pero que SENEAR (365) y BECKER (33) la consideraron hemangioma.

En 1954, BECKER (34), incluyó el angioqueratoma trombosado dentro de un tipo de lesiones que podía llevar a error con el melanoma maligno.

HAYEN (203), en 1966, describe 13 casos de angioqueratoma trombosado que simulan un melanoma maligno y refiere que "esas lesiones aparentemente solo representan angioqueratomas aislados y no corresponde a ninguno de los

síndromes clasificados en la literatura".

En el mismo año, 1966, BAZEX (26) refiere la presencia de varios tumores localizados en tronco y extremidades, en un niño de nueve años, del tamaño inusual de un centímetro, sin disposición névica, ni predilección por dorso de manos y pies, color violáceo, casi negro y cubierto de escamas queratósicas. Histológicamente eran angioqueratomas y los denominó ANGIOQUERATOMAS DISEMINADOS.

Pero es en 1967, cuando IMPERIAL y HELWIG (221), aislan un nuevo tipo de angioqueratoma de características histológicas semejantes a los demás angioqueratomas pero distinto desde el punto de vista clínico. Reúnen 116 casos particulares y lo denominan ANGIOQUERATOMA SOLITARIO o MULTIPLE.

En 1967, GOETSCHERL, (181,182), describe 20 casos en el XII Congreso Internacional de Munich y propone el término de ANGIOQUERATOMA NEGRO.

DEGOS (107) añade junto al Angioqueratoma Solitario, los Angioqueratomas Tumoraes. Son del tamaño entre 15-50 mm ó más, incluso formando placas, con disposición lineal, y refiere la confusión que existe al incluir este tipo como Angioqueratoma Circunscrito. BEYLOT (43) incluso los denomina Angioqueratomas Tumoraes Solitarios o Múlti-

ples de disposición zoniforme.

DUPERRAT y GOETSCHHEL (125), en 1969, denominan ANGIOQUERATOMA SOLITARIO NEVIFORME a una lesión de 3 x 1.5 centímetros.

En 1973, BAZEX (25), denomina a una serie de elementos múltiples localizados en un mismo enfermo como ANGIOQUERATOMAS VERRUCOSOS MULTIPLES.

DULANTO y cols (122), en 1975, describen 16 casos de angioqueratomas con el nombre de ANGIOQUERATOMA NEGRO SOLITARIO, y hacen un diagnóstico diferencial exhaustivo con melanoma maligno y hemangioma verrucoso.

En 1981, GOLDMAN (184), denomina ANGIOQUERATOMA SOLITARIO NODULAR o ANGIOQUERATOMA SOLITARIO CIRCUNSCRITO a las lesiones que no superan los 1.5 cm de diámetro.

2. CLINICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Son lesiones poco frecuentes (122, 293), adquiridas (221), con predilección por la raza blanca (221) y el sexo masculino (181, 182) hasta en una proporción de 4.5 a 1 en la estadística de IMPERIAL y HELWIG (221). Para DULANTO y cols (122) hay un discreto predominio en mujeres.

Surge de preferencia en segunda y tercera década (107, 122, 181, 182, 221), pero pueden aparecer en cualquier edad (43,122,182,221). Tiempo de evolución variable para DULANTO y cols (122), de menos de tres años.

2.2 DESCRIPCION

Morfológicamente, son tumores excrecentes, verrucosos y queratósicos (182), de coloración variable, desde rosado o rojo, hasta marrón, pardo, gris oscuro y sobre todo azul oscuro y negro (122,182,220,221). La presencia de un halo pigmentado peritumoral de color pardo (122,203), amarillento (25,293) o azulado (25) no es rara.

Las características de las lesiones varían según el estadio evolutivo (221):

a. Lesiones jóvenes. Generalmente no queratósicas, blandas y de color rojo.

b. Lesiones antiguas. Son queratósicas de color azul y posteriormente negro.

El tamaño oscila entre pocos milímetros (2-10) (122,182,221) hasta varios centímetros (5 cm)(107,122).

DEGOS (107) distingue dos tipos:

a. Angioqueratoma menor o solitario. El aspecto es el de un angioma micronodular tardío o aneurisma capi-

lar. Solamente si la superficie del elemento vascular es queratósica podrá hablarse de angioqueratoma.

b. Angioqueratoma tumoral. De gran tamaño, entre 15-50 mm ó más. Con masas angiomasas, queratósicas, única o en placa, de forma irregular u ordenada, más o menos lineal y que algunos lo incluyen en Angioqueratomas Circunscritos.

Casi siempre solitarios aunque pueden ser múltiples (25,107,181,182,221).

2.3 LOCALIZACION

Variable (107,182,221), con predilección en extremidades inferiores (122,182,218,221). Raros en cabeza y genitales (122,221), y excepcionales en palmas (221) y plantas (220).

2.4 SINTOMATOLOGIA

Asintomáticos en su comienzo (122,160,182,218,221,293). Al queratinizarse pueden acompañarse de dolor leve o moderado, espontáneo (122,221), a la presión (220), traumatismo o roce (221,293). Cuando se irrita puede sangrar (122,221,293) y picar de forma ocasional (122).

A la palpación se aprecia una induración nodular

(184). Persiste a vitropresión (25). A la punción sangra (293).

2.5 EVOLUCION

No tienen tendencia a la regresión (201). Las lesiones son estáticas a no ser que se produzca una trombo_usis intraluminal, probablemente secundaria a un traumatis_umo externo (160) o espontáneamente (43,182). Puede asociar_use a un angioma cavernoso de otra localización. (25).

3. ETIOPATOGENIA

Existe una respuesta de los vasos de la dermis papilar a factores traumáticos y también físicos. De aquí se deduce el carácter adquirido, la mayor frecuencia en ex_utremidades inferiores por ser zonas descubiertas y más ex_upuestas, y la aparición postradioterapia (133,188). JOHNSON (231) anuncia un aumento para el futuro.

IMPERIAL y HELWIG (221) descartan la causa del frío, que era aceptada para el Angioqueratoma de Mibelli, y se apoyan en los traumatismos para explicar la formación del angioqueratoma.

El factor traumático actuaría sobre el ovillo ca_upilar de la papila dérmica, y más concretamente sobre la

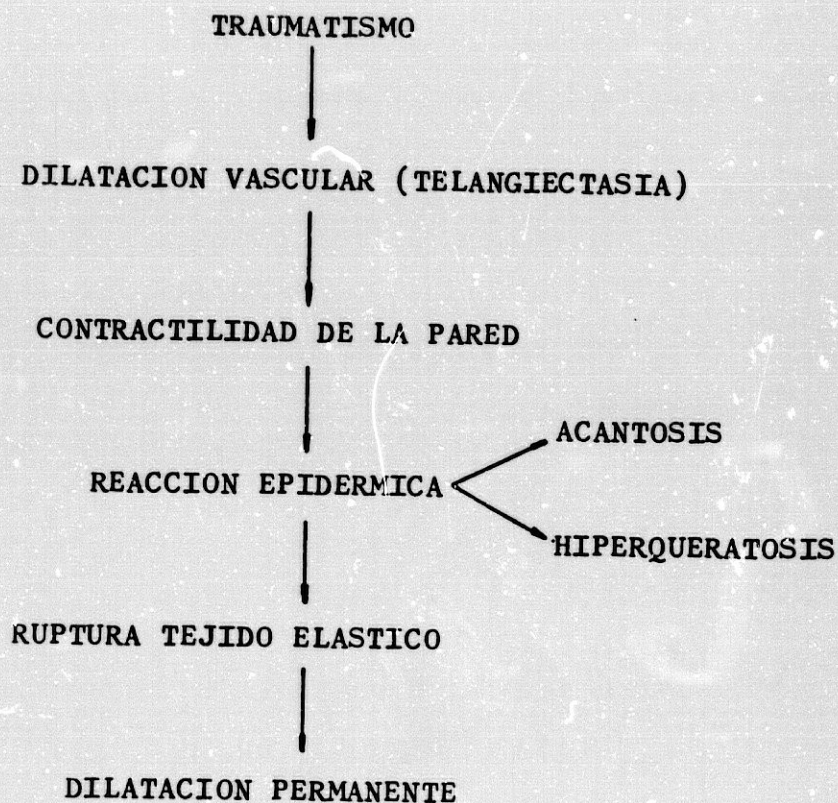
pared capilar que a este nivel es muy delgada, con fino endotelio, capa membranosa y pericitos (140,278). Se produce edema del endotelio con una disminución o pérdida de la capacidad contráctil, lo que da lugar a una vasodilatación, primero transitoria con éstasis y aumento de la presión venosa del plexo subpapilar con fragmentación o ruptura de fibras elásticas y finalmente vasodilatación permanente.

La extravasación causa salida de plasma, células sanguíneas y acúmulo de hemosiderina, que es fagocitada por los macrófagos. A nivel clínico explicaría la existencia de halo pigmentado peritumoral (203,429).

El embarazo como en el caso de COLE y DRIVER (83), puede ser factor predisponente, más bien coadyuvante puesto que se produjo aumento de su tamaño durante su curso.

Las radiaciones ionizantes o solares pueden constituir causa o base de predisposición para la posterior aparición del angioqueratoma (132,188). GOMEZ ORBANEJA (186) señala la presencia de lesiones angioqueratósicas múltiples sobre zona de radiodermatitis consecutiva a la utilización de radioterapia en mujeres con cáncer de útero y cuyo diagnóstico clínico fue de melanoma maligno.

En síntesis el factor princeps son los traumatismos (8,122,184,203,218,221,293). De acuerdo con la siguiente secuencia de IMPERIAL y HELWIG (221):



La reacción epidérmica se establece para proteger la dilatación e impedir su ruptura.

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Siempre plantea problemas. En la serie de IMPERIAL y HELWIG (221) solamente se hizo el diagnóstico correcto en un 3 %, mientras que en la serie de DULANTO y

cols. (122) apenas sobrepasaba el 50 %.

El Diagnóstico Diferencial se establece desde un punto de vista clínico e histológico.

4.1 CLINICO

1. MELANOMA MALIGNO. Existe unanimidad en resaltar esta cuestión (8,43,62,76,107,122,125,179,181,184,188,203,216,218,220,221,293). En tumores de aparición reciente muy negros, con pequeños nódulos satélites también negros, o si se acompañan de un halo gris negruzco (181,182).

El Angioqueratoma Solitario y melanoma maligno comparten aspectos clínicos: color pardo a negro, tonalidad diversa, bordes irregulares, halo eritematopigmentado, ulcerado, incluso sangrante y recubierto de costras oscuras, crecimiento rápido y presencia de elementos satélites (122). Son datos de mancha o tumor preexistente que sufre un brusco cambio de evolución, con crecimiento y color negruzco lo que lleva a sospechar melanoma maligno. Esto se acentúa en los angioqueratomas trombosados (184,203), con halo eritematoparduzco característico.

MOLINA (293) refiere datos que sugieren un Angioqueratoma:

+ Aspecto angiomatoide.

- + Consistencia blanda.
- + Deformación a presión digital.
- + Falta de induración.
- + Sangran a la punción.
- + Relativa rugosidad superficial.
- + Dolor al roce.

Sin embargo ELLER (130) no los comparte.

La termografía puede ser útil. En una serie de KAISER (233) era positiva en el 90 % de tumores malignos. Se trataban de epitelomas basocelulares, melanosis de DUBREUILH (120) y sobre todo el melanoma nodular. Los hallazgos fueron indiferentes en histiocitomas y angioqueratomas.

Para CRISTOFOLINI (88), los angioqueratomas y hemangiomas trombosados son fríos o isotérmicos, mientras que los melanomas son hipertérmicos en 88.9 % de los casos.

A pesar de todo esto queda un margen en el que la temperatura es normal o indiferente con lo que la termografía so serviría para un diagnóstico válido.

KAMPFER (236) y HUNDEIKER (215,216), están de acuerdo en que el examen histológico es fundamental, y to-

dos los tumores pigmentados deberían ser examinados para evitar posibles errores diagnósticos.

2. NEVUS. En la estadística de IMPERIAL y HELWIG (221) hasta un 35 % de los diagnósticos clínicos.

a. Nevus pigmentado (76,107,216,218,221,273).

Por el color, tamaño y posibilidad de queratinización. Casi siempre planos. La histología permite diferenciarlos. Cuando ocurre foliculitis subnévica la diferenciación clínica es más problemática pues la consistencia es mayor.

b. Nevus azul (76). De tipo papuloso, coloración azul-grisácea, de consistencia dura. La histología es concluyente.

3. VERRUGA SEBORREICA, (8,76,107,130,216,293).

El aspecto clínico, color pardo, a veces, negro, verrucoso y queratósico puede confundirlos, y sobre todo en aquellos casos en que esté irritada o trombosada. La verruga seborreica es un tumor que ocupa la epidermis con gran acantosis, pseudoglobos córneos y sin lagunas vasculares.

4. NEVUS VERRUCOSO (76). Cuando existan fenómenos de hiperqueratosis asociada. Histológicamente es un tumor de la epidermis.

5. EPITELIOMA BASOCELULAR PIGMENTADO (8,76,130,216,293). Cuando el tumor está localizado en cabeza, es

perlado y algo ulcerado es difícil que se establezca una confusión. Es problemático en otras localizaciones, o si está ulcerado y cubierto de costra serohemática. La histología es siempre definitiva.

6. HEMANGIOMA (8,76,133,293). En la serie de IMPERIAL y HELWIG (221), supuso el 8 % de error diagnóstico. Los hemangiomas son procesos angioblásticos, proliferativos, por lo que histológicamente son fácil de separar del angioqueratoma que es una angiectasia. Ahora bien, los hemangiomas pueden sufrir fenómenos de reacción epidérmica con hiperqueratosis acantosis, que haría más difícil su diagnóstico clínico.

7. ANEURISMA CAPILAR (133,293,429). Cuando se localizan en cara y en su evolución sufren un cambio brusco con trombosis intraluminal, se vuelve de color negrozco, crece y se hace sangrante.

Si no sucede esta eventualidad, los aneurismas capilares no presentan modificaciones epidérmicas, es decir, hiperqueratosis. Si en etapas posteriores se desarrollara la hiperqueratosis y acantosis, el diagnóstico de angioqueratoma se llevaría a cabo. Algunos autores (133, 429) lo consideran como una fase precoz de angioqueratoma con escasas modificaciones epiteliales. GOMEZ ORBANEJA

(188) afirma que la diferencia puede estar en el momento evolutivo en que ha sido visualizada.

8. HEMANGIOMA VERRUCOSO (122,195,221,222,265).

Desde el punto de vista clínico son tumores similares, tienen predilección por extremidades inferiores, aspecto verrucoso, color pardo-oscuro o negruzco, pueden ser sangrantes con elementos satélites.

Se diferencian en que son congénitos o precoces, e histológicamente son hamartomas vasculares y recidivan con frecuencia tras excisión o electrocoagulación.

9. ANGIOMAS HIPERQUERATOSICOS MULTIPLES (414).

Cuadro descrito recientemente. La histología revela gran neoformación vascular en dermis profunda lo que lo aproximaría a una forma particular de hemangioma verrucoso.

10. OTRAS FORMAS DE ANGIOQUERATOMAS.

La similitud con el Angioqueratoma Circunscrito da lugar a notable discusión. DEGOS (107) y otros autores (43,122) describen dentro de los Angioqueratomas Solitarios los angioqueratomas tumorales, como masas angiomatosas agrupadas en ocasiones, y que pueden adquirir una disposición lineal, zoniforme o irregular. Si nos atenemos a la descripción de IMPERIAL y HELWIG (221) y a la de FABRY (136) debe ser incluido este grupo en el de los Angioque-

ratomas Circunscritos.

IMPERIAL y HELWIG (221) describen la nueva forma en 1967, de Angioqueratoma Solitario o múltiple y hacen referencia a elementos únicos o múltiples sin ninguna distribución.

FABRY (136), en 1915, utilizó el término de Angioqueratoma Circunscrito, para describir una lesión vascular, localizada en muslo de un niño de 11 años, de 6 x 13 cm de tamaño, de siete años de evolución y que histológicamente presentaba características de angioqueratoma.

Anteriormente a la subdivisión de FABRY (136) de 1915, de Angioqueratoma Corporis Diffusum y Angioqueratoma Circumscriptum, fueron descritas varias lesiones verrucosas, queratóticas, con aspecto angiomatoso y fueron incluidas en los Angioqueratomas Circunscritos, aunque realmente eran Hemangiomas Verrucosos. Estos eran y son en la actualidad tumores que por su tamaño y disposición son semejantes a lo que estos autores han denominado como angioqueratomas tumorales (43,107,122).

De acuerdo con IMPERIAL y HELWIG (222), el término Angioqueratoma Circunscrito debe reservarse para lesiones que corresponden clínicamente y también histológicamente a la designación y descripción de FABRY (136) en 1915.

Los angioqueratomas tumorales de la Escuela Francesa deben incluirse como Angioqueratomas Circunscritos.

11. GRANULOMA TELANGIECTASICO (76,122). Son de corta evolución, color rojizo, muy sangrantes, que a veces, se cubre de costra de diversas tonalidades incluido el negro. Histológicamente, se trata de un tumor exofítico con proliferación de vasos capilares.

12. FIBROMA o FIBROANGIOMA (76). Cuando estos tumores sufren procesos de trombosis o se erosionan. Histológicamente se trata de un eje conjuntivo y conjuntivo-vasos respectivamente.

13. HISTIOCITOMAS (76,216). Tumor duro, localizado en extremidades, color pardo que puede plantear problemas si sufre erosiones. La histología es característica.

4.2 HISTOLOGICO

1. HEMANGIOMA VERRUCOSO (122,221,222). Presenta datos de angioqueratoma: hiperqueratosis, acantosis y vasos dilatados en dermis papilar. La diferencia reside en los angiomas capilares y cavernosos localizados en dermis y tejido celular subcutáneo.

2. HEMANGIOMAS (310,313). Son angioblastomas, mientras que el angioqueratoma es una angiectasia. Lóbu-

los capilares bien formados en dermis que se extienden a tejido celular subcutáneo.

3. ANEURISMA CAPILAR (133) o VARIZ (102, 320).

Es una vénula dilatada sin respuesta epidérmica. A veces los angioqueratomas de escroto y solitarios muestran una vénula dilatada (102) de forma parecida a variz capilar. En este caso el angioma capilar puede ser considerado como una variedad de angioqueratoma, sin acantosis, ni hiperqueratosis que se desarrollarían más tarde para proteger la pared dilatada e impedir su ruptura.

4. PUNTOS RUBI (30,294,428,434). Lesión circunscrita color cereza. Histológicamente agregados vasculares dilatados en dermis media. También se observan focos de proliferación periférica. Son menor tamaño que los que se encuentran en el angioqueratoma. La epidermis está delgada y atrófica, raramente rugosa y con hiperqueratosis, en cuyo caso el diagnóstico diferencial con el angioqueratoma se haría con dificultad (434).

5. LINFANGIOMA CIRCUNSCRITO (153). El interior de los vasos está ocupado de un material proteico y, en ocasiones, de sangre. Los vasos sanguíneos están rodeados de fibras reticulares (140,278), que, a veces, también ocurre en los linfangiomas (221). El aspecto clíni-

co de las vesículas ayuda al diagnóstico.

6. GRANULOMA PIOGENICO (27). Superficie ulcerada. Presencia de capilares en estroma mixoide, con fibroblastos y células inflamatorias.

7. ANGIOQUERATOMA FORDYCE. En estos pueden existir conexiones entre las lagunas superficiales y las venas profundas dilatadas (373,386).

5. HISTOPATOLOGIA

Los hallazgos histológicos del Angioqueratoma Solitario son semejantes a los del Angioqueratoma de MIBELLI y FORDYCE. De acuerdo con los criterios de IMPERIAL y HELWIG (221) encontramos:

a. Dilatación vascular marcada de vasos papilares con formación de grandes lagunas (122,188,221,261), repletas de eritrocitos y fenómenos de trombosis (70,122,160,184,203,221,261).

IMPERIAL y HELWIG (221) observa en el 33 % de sus casos trombos de forma organizada o en vías de organización. La trombosis puede ser espontánea (43,182) o por traumatismo (160), y es responsable del color.

En algunos se observa pérdida de endotelio y extravasación hemática (122,184,188).

MOLINA (293) refiere que la dilatación vascular puede llegar a dermis media. GOETSCHEL (182) incluso hace constar que el angioma es cavernoso sin proliferación abundante de endotelio.

La ausencia de vasos dilatados en dermis subyacente y de lóbulos capilares, hace descartar la posibilidad de un hemangioma (221).

b. Hiperqueratosis. Sobre todo en lesiones de manos, pies, piernas y en las de mayor tiempo de evolución (83,122,160,182,220,221,261,293). En ocasiones, paraqueratosis (83), también observada en los angioqueratomas trombados (184,203).

Entre las láminas de queratina se pueden observar grandes acúmulos hemáticos (188). Existencia de un collarite epidérmico de descamación en el 25 % de las observaciones de IMPERIAL y HELWIG (221), aunque también ha sido observado por otros autores (402).

A veces la hiperqueratosis puede ser imperceptible pero al haber fenómenos de acantosis con formación de quistes sanguíneos el diagnóstico de angioqueratoma se lleva a cabo. La razón de esta ausencia podría estribar en el momento evolutivo en que son diagnosticados (221).

3. Acantosis interpapilar con formación de cres

tas que rodean a las lagunas vasculares y forman quistes sanguíneos (83,122,181,182,188,221,261,327,402,426), que aparecen engastados en epidermis y que para GOETSCHEL (181,182) es patognomónico.

IMPERIAL y HELWIG (221) observan quistes sanguíneos en el 68 % de los casos. La acantosis no es muy prominente o constante en tronco, brazos y muslos (221). Se establece una relación íntima entre vasos de dermis y la epidermis (221).

4. Dermis. Plexo venoso superficial dilatado (122,221), incluso en dermis media (102). Las fibras elásticas están delgadas, frágiles y fragmentadas (122,221), por tanto el soporte de los vasos sanguíneos está deficiente o degenerado. En dermis profunda las fibras elásticas son normales (83,221).

En angioqueratomas de menos de seis meses de evolución se observan dilataciones de vénulas papilares con células endoteliales edematizadas, cambios mixoideos en el estroma e infiltrado perivascular. Es una reacción al traumatismo con grados variables de inflamación (221).

En lesiones de 1-2 años de evolución existen fenómenos de inflamación crónica con fibrosis y edema pericapilar (122,221).

La extravasación hemática produce depósitos de hemosiderina que se demuestran por tinción especial de PERLE y con localización en dermis superficial y más allá de los márgenes con componente angiomatoso. A nivel macroscópico se corresponde con el halo pigmentado peritumoral (122,203).

La dilatación vascular de los angioqueratomas es una telangiectasia (9,30,153,283,285,286,310,327), en lugar de un angioma (229,294,338,389,428,434) o un nevus (313). La trombosis más la neoformación sugieren una actividad angioblástica (61,229,265).

El aparente aumento del número de vasos capilares se debe a que éstos están tortuosos igual que los plexos subpapilares y al producirse una sección tangencial parece una actividad angioblástica y se produce esa confusión (221).

Por otro lado, la mayoría de los angioqueratomas se extirpan por dolor o hemorragia consecutivos a un traumatismo. Esto hace que los tejidos cercanos al mismo estén inflamados por lo que los capilares están congestionados y dilatados, o quizá los capilares, que normalmente están colapsados, se abran por la inflamación (102,278)

6. TRATAMIENTO

Varios criterios se siguen o han seguido para el tratamiento del angioqueratoma solitario. Desde métodos conservadores hasta los más agresivos desde el punto de vista quirúrgico (70,160,218).

Cuando el angioqueratoma se vuelve sintomático o cuando el paciente desea quitárselo se impone el tratamiento quirúrgico.

El curetaje y electrocoagulación es uno de los métodos seguidos (8,70,72,122,220,221). También nieve carbónica (81).

La técnica más utilizada es la exéresis quirúrgica. Plantea numerosas controversias por el método a seguir según los distintos autores.

La excisión simple o local sería el primer escalón, con un cierre directo de la zona reseca (8,72,122,160,218,221,293).

Hay autores que preconizan excisión quirúrgica amplia (122,125,188). DULANTO (122) afirma que "como los angioqueratomas son raros y caben confundirlos con melanomas, hay que adoptar terapéuticas que eviten el peligro de extirpar insuficientemente estos por error diagnóstico.

Tratarlos, pues, como si fueran auténticas neoplasias malignas: Excisión quirúrgica amplia con margen de tejido sano alrededor cubriendo el defecto resultante con cierre directo, colgajos locales o injertos; y no extirpaciones económicas propuestas por otros autores (35,133,320,429)".

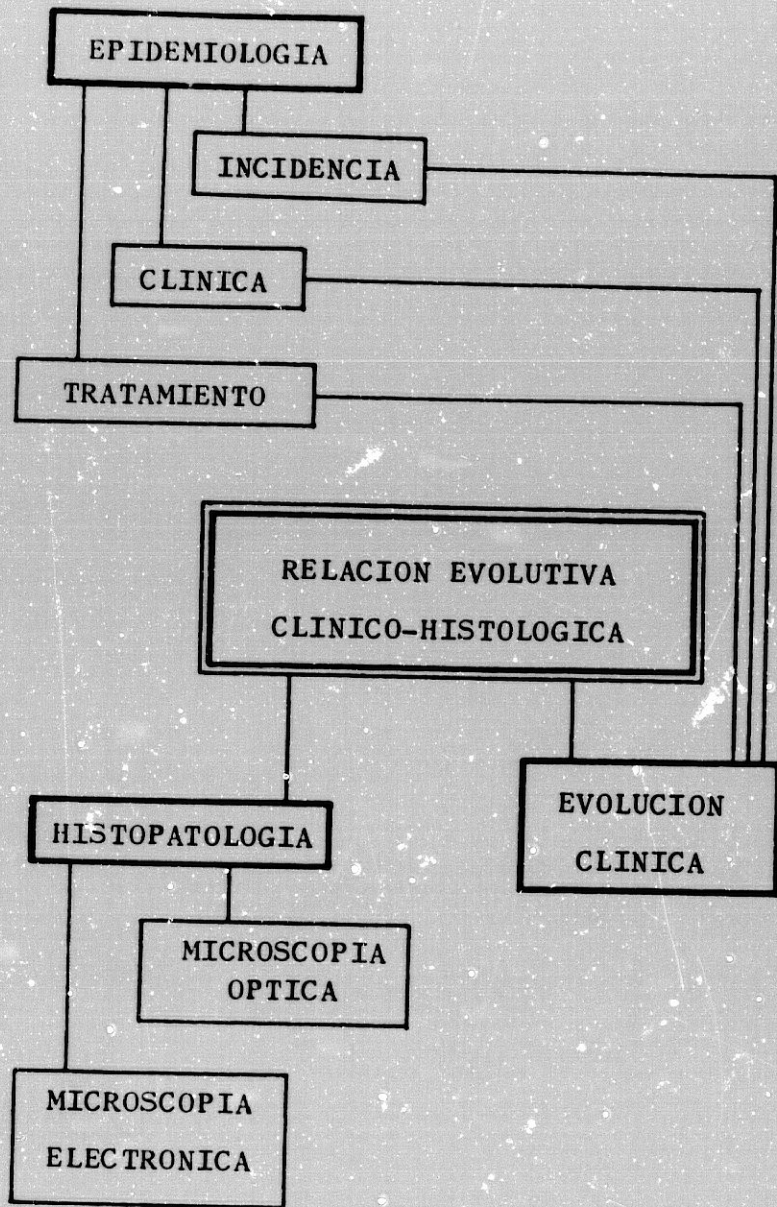
GOMEZ ORBANEJA (186) afirma que "en caso de duda es preferible realizar una excisión amplia de toda la zona que rodea la tumoración, como se hace habitualmente en los melanomas, en otros casos se podrá hacer extirpación menos radical".

Sin embargo HAYEN (203) no está de acuerdo con aquellos tratamientos que implican de forma primaria una extirpación destructiva o amputación, y preconiza con otros autores (114,184) la extirpación biopsia.

PLAN DE TRABAJO

1. Incidencia general de los ANGIOQUERATOMAS.
 - 1.1 Con relación enfermos totales.
 - 1.2 Con relación a un grupo determinado de dermatosis.
2. Estudio de los parámetros y su relación.
3. Relación entre histología, evolución y localización.
4. Hallazgos Microscopía Electrónica.
5. Aspectos terapéuticos.

PLAN DE TRABAJO



MATERIAL Y METODOS

OBSERVACIONES PERSONALES

MATERIAL

El trabajo realizado se fundamenta en el estudio de 93 ANGIOQUERATOMAS comprobados histológicamente y recogidos en el Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de la Facultad de Medicina de Granada, durante el período de 1955-1985, con un total de 59.090 enfermos visitados por primera vez en consulta.

Se descartaron 46 Angioqueratomas diagnosticados clínicamente que la histología no confirmó, y nueve que correspondían a Angiomas.

METODOS

A. RECOGIDA DE DATOS. Se incluyó:

A.1 FILIACION.

- + Nombre y Apellidos.
- + Sexo.
- + Procedencia.
- + Edad.
- + Profesión.

A.2 ENFERMEDAD ACTUAL.

- + Forma de comienzo.
- + Tiempo de evolución.
- + Localización.

- + Descripción.
- + Tamaño.
- + Sintomatología.
- + Diagnóstico clínico.
- + Motivo de consulta.
- + Tratamiento previo.

A.3 ANTECEDENTES.

- + Personales.
- + Familiares.

A.4 ALTERACIONES EN ORGANOS Y APARATOS.

A.5 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- + Analítica de rutina.
- + Exploraciones especiales:
 - Termografía en los Angioqueratomas Solitarios
 - Arteriografías y Radiografías en Angioqueratoma Circunscrito Neviforme.
 - Flebografías en Angioqueratoma de FORDYCE.

A.6 OTRAS DERMATOSIS.

B. HISTOPATOLOGIA.

B.1 MICROSCOPIO OPTICO

1. BIOPSIAS.

Realizadas con bisturí o punch, previa anestesia

local con mepivacaína, de Angioqueratoma de MIBELLI, FORDY
CE, CIRCUNSCRITO NEVIFORME y SOLITARIO.

2. FIJACION.

+ Líquido BOUIN.

Agua destilada 600 cc.

Formol al 40 % 200 cc.

Acido acético 40 cc.

Acido pícrico 7 gr.

+ Formol-alcohol-acético.

Formol al 40 % 100 cc.

Alcohol al 70 % 850 cc.

Acido acético 50 cc.

3. TINCIONES.

3.1 HEMATOXILINA- EOSINA.

a. Hematoxilina de MAYER.

Cristales de Hematoxilina 1 gr.

Agua destilada 1000 cc.

Yoduro sódico 0.2 gr.

Amoníaco 50 gr.

Acido cítrico 1 gr.

Hidrato de cloral 50 gr.

b. Eosina.

Eosina Y hidrosoluble 1 gr.

Agua destilada 20 cc.
Alcohol al 95 % 80 cc.

Técnica Hematoxilina- eosina.

- + Desparafinizar e hidratar.
 - Dos baños de xilol de tres minutos cada uno.
 - Dos baños de alcohol absoluto de 1-3 minutos.
 - Lavar con agua durante 10 minutos.
- + Colorear con Hematoxilina de MAYER 15 minutos.
- + Lavar con agua corriente durante 20 minutos.
- + Teñir con solución de Eosina 1-2 minutos.
- + Deshidratación.
 - Dos baños de alcohol de 95% de dos minutos.
 - Tres baños de alcohol absoluto de dos minutos.
- + Aclarar en xilol.
- + Montaje en bálsamo Permout.

3.2 TRICROMATICA DE MASSON. Se utilizan tres coloran-

tes:

a. Azul celeste-hemalumbre.

Azul celeste 2.5 gr.
Sulfato férrico de amonio al 5% H₂O ... 500 cc.
Glicerina 70 ml.

b. Escarlata de Biebrich-fucsina ácida.

Escarlata de Biebrich 1% en H₂O 90 ml.
Fucsina ácida 1% H₂O 10 ml.

Acido acético glacial 1 ml.

c. Verde claro.

Verde claro 2% 50 cc.

Acido acético 1% 50 cc.

Técnica Tricrómico MASSON

+ Desparafinizar e hidratar hasta la desaparición del color amarillo.

+ Teñir con azul celeste-hemalumbre cinco minutos.

+ Alcohol ácido al 1% hasta obtener tinción nuclear pura. Lavar con agua corriente durante 10 minutos.

+ Aclarar con agua destilada y teñir con escarlata de Biebrich-fucsina ácida durante 15 minutos.

+ Lavar con agua destilada.

+ Acido fosfotúngstico al 5% en H₂O de 5-15 minutos.

+ Se escurre y se tiñe con verde claro de 1-3 minutos.

+ Enjuagar y aplicar ácido acético al 1% 1-3 minutos.

+ Deshidratar y aclarar.

El tejido muscular, el citoplasma y queratina son rojos. Los núcleos son negros. El colágeno y moco toman color azul.

3.3 AZUL DE PRUSIA DE PERLS (METODO DE GOMORI).

- Azul de Prusia.

Ferrocianuro potásico al 10 % 50 ml.

Acido clorhídrico al 20 % 50 ml.

Técnica

+ Desparafinar e hidratar.

+ Ferrocianuro potásico al 10% en H₂O, durante cinco minutos.

+ ClH al 10%, mezclándolo con el ferrocianuro durante 20 minutos.

+ Se lava con agua destilada.

+ Tinción de contraste con eosina al 0.5% de 20 a un minuto.

El hierro férrico es azul. El resto del tejido toma distintos tonos de rojo o rosa.

3.4 REACCION DE PERLS CONTRASTADA CON PICROFUCSINA.

- Picrofucsina Van Gieson nº 2.

Fucsina ácida 1% en H₂O 10 ml.

Solución acuosa saturada
de ácido pícrico 90 ml.

ClH concentrado 0.25 ml.

Técnica

Los pasos 1, 2, 3 y 4 son idénticos al anterior

En el paso 5, referente al contraste, es donde se utiliza la picrofucsina de Van Gieson nº 2. La colágena adquiere color rojo brillante.

4. MICROSCOPIO.

Se utiliza un ORTHOPLAN, Vario-Tubo, a tipo 1 a 3.2x y caja de Lámpara de 500, 250 y 100.

5. MICROFOTOGRAFIAS.

Dispositivo fotográfico Leitz.

B.2 MICROSCOPIO ELECTRONICO

1. BIOPSIAS.

Se realizaron con bisturí o punch de Angioqueratoma de FORDYCE, CIRCUNSCRITO NEVIFORME y SOLITARIO.

2. FIJACION.

Se utiliza glutaraldehído al 2.5 % y tetraóxido de osmio al 1 %, en solución buffer de fosfato, pH 7.4.

3. CORTES CON ULTRAMICROTOMO.

Mediante cuchillas de vidrio de 45°, obteniendo preparaciones de 50 micrómetros de espesor, depositados sobre rejillas de cobre electrolítico de 300 mallas, sin recubrimiento de soporte.

4. TINCION y CONTRASTE.

Tetraóxido de osmio y solución de acetato de uranilo-magnesio al 7.7 % después. Se aumenta el contraste im-

pregnando con solución de REYNOLDS.

5. MICROSCOPIO ELECTRONICO.

JEOL JEM 100-B a 60 Kv (Departamento de Anatomía Patológica, Prof. Nogales, Facultad de Medicina, Universidad de Granada).

C. TRATAMIENTO.

D. EVOLUCION.

E. ICONOGRAFIA.

MINOLTA SrT 101 con McMacroé Rokkor-QF incorporado.

Para la evaluación de todos estos datos, se elaboró un protocolo que fuera válido a los distintos tipos de Angioqueratomas.

OBS. N° NOMBRE: NATURAL:
EDAD: SEXO: PROFESION:

ENFERMEDAD ACTUAL

FORMA DE COMIENZO:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

DESCRIPCIÓN:

LOCALIZACIÓN:

TAMAÑO:

SINTOMATOLOGÍA:

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

MOTIVO CONSULTA:

TRATAMIENTO PREVIO:

ANTECEDENTES:

ORGANOS Y APARATOS:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

OTRAS DERMATOSIS:

HISTOPATOLOGÍA:

DIAGNOSTICO:

TRATAMIENTO:

EVOLUCIÓN:

A. MIBELLI