

Hidroa vacciniforme, revisión del tema

Dr. César A Maldonado García,* Dra. Angélica Beirana Palencia**

RESUMEN

La hidroa vacciniforme (HV) es una fotodermatosis adquirida, poco frecuente e inducida por radiación ultravioleta (UV). Se caracteriza por la presencia de pápulas, vesículas y cicatrices varioliformes en zonas fotoexpuestas. Suele iniciarse en la infancia y resolverse tras la adolescencia.

Palabras clave: Hidroa vacciniforme, linfoma.

ABSTRACT

Hydroa vacciniforme (HV) is a rare acquired photodermatosis. The lesions are usually induced by sunlight and UV irradiation (UV). HV is characterized by papules, vesicles and varioliform scars on sun exposed areas. Presentation in childhood is usual with spontaneous improvement during adolescence.

Key words: *Hydroa vacciniforme, lymphoma.*

HISTORIA

La palabra hidroa deriva del griego hýdor que significa agua, lo cual refleja la naturaleza vesicular de la dermatosis y vacciniforme deriva del latín vaccinum, semejante a la vacuna, en relación con la tendencia a la curación con cicatriz.

En el año 1862 Bazin realizó la primera descripción de esta enfermedad.¹ A mediados del siglo pasado numerosos fueron los casos de HV que fueron confundidos con porfirias. Para el año 1963, a 100 años de la descripción original de Bazin, aún no se esclarecía si las porfirinas jugaban un rol importante en la patogenia de esta enfermedad, y fue en ese año cuando Mc Grae y Perry estudiaron veintinueve casos con diagnóstico clínico de HV. En esta serie de casos, siete pacientes fueron valorados por ellos y el resto fueron reportes de casos de la literatura. En todos los casos las porfirinas urinarias fueron normales, pero la protoporfiria eritropoyética no se pudo excluir. En 1988 Sonnex y Hawk de-

terminaron las concentraciones urinarias, fecales y eritrocitarias de porfirinas en diez pacientes con HV, encontrándose en todos los casos normales.²⁻⁴

Halasz y Goldgeier en 1983 documentaron el papel desencadenante que la radiación UVA tiene sobre esta enfermedad. En esa misma década Oono y cols. publicaron los primeros casos de hidroa vacciniforme asociada a linfoma.^{5,6}

EPIDEMIOLOGÍA

La HV suele presentarse en la primera década de la vida y mejora espontáneamente en la adolescencia. Las lesiones se presentan durante el verano y ocasionalmente en el invierno. Afecta en su mayoría a individuos de fototipo claro (I/II) y predomina ligeramente en varones con una relación 2:1. El 25% de los pacientes cuentan con historia familiar de fotosensibilidad. En casos de presentación familiar se ha encontrado positividad para el haplotipo-HLA DR4.^{7,8}

Si bien en nuestro país no contamos con la información suficiente para determinar la prevalencia de la HV, en Escocia, en la Unidad de Fotobiología Dundee, centro de referencia para la investigación de trastornos de fotosensibilidad, estimaron una prevalencia de al menos 0.34 casos por 100,000 habitantes. Lo anterior fundamenta-

* Residente 4to año Dermatología Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Jefa del Servicio de Pediatría, CDP.

do, por un lado, en los 17 pacientes escoceses con HV atendidos entre el año 1973 y 1997 y, por otro lado, las mínimas y no significativas variaciones demográficas presentadas en Escocia en aquel periodo de tiempo.⁹

ETIOPATOGENIA

La luz solar del verano y las fuentes artificiales de luz ultravioleta pueden desencadenarla. En el segundo caso se han publicado éxitos en su provocación con dosis repetidas de UVA. El fototest puede producir eritema en dosis bajas o normales. Los hallazgos de laboratorio, incluidas las porfirinas, son normales. Los cromóforos aún no se han descrito, pero para muchos autores se trata de un eritema polimorfo lumínico (EPL) con una reacción de hipersensibilidad retardada y un infiltrado dérmico linfocitario muy parecido. La presencia de cicatrices quizá se deba a un distinto nivel de aparición de los antígenos o a la existencia de una elevada concentración de fotoproductos tóxicos. Recientemente una asociación entre la HV, e infección latente por virus Epstein-Barr (VEB) ha sido propuesta. Iwatsuki y cols. estudiaron 6 casos de HV de quienes obtuvieron secuencias de ADN del VEB de las lesiones cutáneas y un número considerable de células T del infiltrado con ARN nuclear del VEB (EBER).^{10,11}

La infección latente por VEB ha sido implicada en una variedad de trastornos malignos, incluyendo linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, procesos linfoproliferativos postrasplante, linfomas de células asesinas naturales (NK), infección crónica activa por VEB, cáncer gástrico y tumores de músculo liso. En la última década en Asia, Perú y en nuestro país, se publicaron casos de pacientes con lesiones cutáneas similares a HV (HV-like o severo) que progresaron a linfoma maligno asociado a VEB. A diferencia del HV típico, la dermatosis del HV-like se torna más severa con los años, se asocia con edema facial, nódulos en zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas, fiebre elevada, transaminasemia y riesgo elevado de progresar a entidades neoplásicas; en el estudio histológico se demuestra un denso infiltrado de linfocitos, algunos de estos atípicos, en la dermis y en ocasiones en tejido celular subcutáneo. Recientemente se diseñó un estudio para determinar las semejanzas y diferencias patogénicas entre la HV típico y la HV-like. En dicho estudio se analizaron los hallazgos histopatológicos, resultados de laboratorio, inmunofenotipo de las células del infiltrado inflamatorio, cantidad de ADN del VEB en sangre periférica y complicaciones. Un número considerable de células EBER positivas estaban presentes en los infiltrados cutáneos de 28 (97%) de 29 pacientes con HV típica o HV-like.

No se observaron diferencias claras en el número de células EBER positivas entre los casos de HV definida (n = 6), HV probable (n = 12) e HV-like (n = 11). Los infiltrados cutáneos de lesiones por HV contienen un gran número de células T que expresan moléculas citotóxicas tales como antígeno 1 intracelular de células T y granzima B, por lo tanto, la respuesta de las células T citotóxicas contra las células infectadas por el virus pueden ser las responsables en el desarrollo de las lesiones en la HV. Aunque son necesarios más estudios, los hallazgos sugieren que la HV típica y la HV-like pueden corresponder a una misma enfermedad con diferentes grados de severidad a lo largo de un mismo espectro de trastornos cutáneos asociados a VEB, aunque con evidentes diferencias clínicas, paraclínicas y complicaciones (*Cuadro I*). Como lo resalta el hecho de que ninguno de los 18 pacientes con HV típica o probable, desarrolló progresión de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 2 a 9 años; mientras que de los 11 casos de HV-like o severo, 5 fallecieron por linfoma de células T/NK o por síndrome hemofagocítico a los 2 a 14 años de haber iniciado su padecimiento.^{12,13}

En nuestro país los casos de HV severo asociado a linfoma también se han documentado. Ibarra y cols. han informado de al menos 11 casos de HV en los que el estudio histopatológico e inmunohistoquímico demostró un linfoma angiocéntrico de células T. Magaña y cols. también comunicaron 4 casos de linfoma cutáneo angiocéntrico de células T con manifestaciones tipo hidroa. Ruiz-Maldonado y cols. publicaron en el año 1995, un estudio de 14 casos de lo que ellos consideraron una nueva enfermedad multisistémica con potencial maligno, y que denominaron paniculitis vasculítica edemato cicatricial, sin embargo, en el momento actual y desde nuestro punto de vista, esos casos representan un ejemplo más de los casos de HV severa.¹⁴⁻¹⁶

CLÍNICA

La HV se presenta generalmente durante la primera década de la vida, sin embargo, se ha documentado la HV de inicio tardío. En el estudio realizado por Gupta y cols., se identificó una distribución bimodal en el inicio de la enfermedad entre los 1 y 7 años de edad y el otro pico, entre los 12 y 16 años. Cuando se separaron en grupos por género, las mujeres resultaron tener un inicio más temprano de la enfermedad (7 años en promedio) que el de los varones (9a. en promedio), y en términos de duración de la enfermedad, los varones resultaron tener una mayor duración (11a. en promedio) que la de las mujeres (5a. en promedio). No se encontró alguna

comorbilidad asociada en forma significativa, los 3 casos con antecedentes de atopía, que representan el 20% de los pacientes estudiados, refleja en todo caso la prevalencia de atopía en población normal.¹⁷

La topografía habitual de las lesiones es en zonas fotoexpuestas, que por orden de frecuencia son mejillas, orejas, nariz, manos y antebrazos. Morfológicamente se caracteriza por vesículas hemorrágicas, pápulas que asientan sobre una base eritematosa, costras hemáticas y sanguíneas que finalmente evolucionan a cicatrices varioliformes (*Figuras 1 y 2*). Manifestaciones clínicas infrecuentes de la HV incluyen la afección de mucosas, que igualmente sólo ocurre en sitios fotoexpuestos. Las manifestaciones oculares incluyen conjuntivitis, fotofobia y úlceras de córnea. Las manifestaciones en mucosa oral incluyen edema y úlceras en labio inferior y punta de la lengua.¹⁸⁻²³

La cicatrización de las lesiones cutáneas puede resultar en resorción ósea o cartilaginosa, con las consecuentes deformidades en mano, pabellón auricular o nariz (nariz en silla de montar). La contractura cicatricial del labio inferior también se ha comunicado.²⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en un adecuado interrogatorio y exploración física. El estudio histopatológico revela necrosis epidérmica focal, vesículas intraepidérmicas y subepi-

dérmicas que contienen eritrocitos y leucocitos. En la dermis hay un infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear y disposición perivascular. La prueba de provocación con UVA es una herramienta útil tanto para el diagnóstico, como para evaluar la respuesta al tratamiento. En esta prueba de provocación se incide un área de 2.5 cm² en antebrazo o tronco con 15 a 30 J/cm² por tres días consecutivos, y se realiza la lectura de la prueba a las 7, 24 y 72 horas, interpretándose como positiva si se generan lesiones papulovesiculares. Las pruebas de laboratorio deben resultar negativas (citometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática, porfirinas, anticuerpos antinucleares y anticitoplásmicos).^{25,26}

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con porfirias hepatocutáneas, protoporfiria eritropoyética, erupción polimorfa lumínica, prurigo actínico y lupus eritematoso buloso. El tipo de cicatrización varioliforme tan característico de la HV, permite la distinción clínica con otras fotodermatosis como la erupción polimorfa lumínica o el prurigo actínico, que habitualmente se caracterizan por ser no cicatriciales. Mientras que en el prurigo actínico el prurito siempre está presente, es usualmente grave, y en algunos casos insoportable, en la HV el prurito suele no presentarse o ser leve en intensidad. En la HV los valores de porfirinas tanto en orina como eritrocitarias son normales. Los anticuerpos antinucleares y la inmunofluorescencia directa son negativos.

CUADRO I. COMPARACIÓN ENTRE HV TÍPICA Y HV SEVERA (LIKE).

| Variable | HV típica | HV severa |
|--------------------------|---|--|
| Epidemiología | Mundial | Prevalencia en Asia y América Latina. |
| Dermatosis | Zonas fotoexpuestas Vesiculopápulas | Cualquier topografía Lesiones induradas ulceradas con edema facial y vesiculopápulas simulando HV |
| Foto provocación | Generalmente positiva | Generalmente negativa |
| Células EBER positivas | Células T | Células T y NK |
| Síntomas sistémicos | Ninguno | Fiebre, síndrome infiltrativo |
| Hallazgos hematológicos | Generalmente normal | Linfocitosis de células NK, leucopenia y trombocitopenia |
| Anti – VEB Ac | Generalmente normal posterior a infección VEB | Títulos elevados de Ac ACV y AT; presencia de Ac IgA; ausencia de Ac anti – EBNA |
| Concentración de ADN VEB | Incrementada | Muy incrementada |
| Complicaciones | Generalmente ninguna | HPI, ICAVEB, SHAV, linfoma de células T/NK |
| Pronóstico | Generalmente benigno | Malo en la mayoría y estable en algunos. |

Abreviaciones: Ac, anticuerpo; ACV, antígeno cápside viral; AT, antígeno temprano; EBNA, antígeno nuclear Epstein-Barr; HPI, hipersensibilidad a picadura de insectos; ICAVEB, infección crónica activa por virus Epstein-Barr, NK, natural killer (asesinas naturales); SHAV, síndrome hemofagocítico asociado a virus; VEB, virus Epstein-Barr.



Figuras 1 y 2. Aspecto clínico de las lesiones severas de hidroa vacciniiforme.

TRATAMIENTO

En relación al tratamiento el 60% de los pacientes responde satisfactoriamente a la fotoprotección tópica de amplio espectro, ropa, lentes y otros aditamentos, como las películas de plástico que previenen la penetración de longitudes de onda < 380 nm, que colocadas en ventanas de autos y de casas, resultan en una medida útil para minimizar la exposición a la luz ultravioleta. Del restante 40%, sólo la mitad responde a la profilaxis en época de verano con fototerapia UVB de banda estrecha (311-312 nm) o PUVA, y la otra mitad responde menos satisfactoriamente a los tratamientos sistémicos a base de antipalúdicos, azatioprina, talidomida o aceite de pescado, rico en ácidos grasos poli-insaturados ω -3 (AGP ω -3). Los suplementos dietéticos con AGP ω -3 resultan, al parecer, en su incorporación a lípidos epidérmicos. La naturaleza anti-inflamatoria de los AGP ω -3 se basa al menos en tres niveles de acción. El primero consiste en su competencia con otros AGP ω -3 internos, como lo es el ácido araquidónico, para entrar a la vía del metabolismo de la ciclo-oxigenasa o lipo-oxigenasa y generar así prostanoïdes con menor actividad biológica. El segundo nivel de acción es mediante la inhibición en la síntesis de citocinas como IL-1 y FNT alfa. Finalmente, actúa como un amortiguador, disminuyendo así el efecto dañino de los radicales libres. La talidomida, empleada en otras fotodermatosis como la erup-

ción polimorfa lumínica y el prurigo actínico, también parece tener utilidad en la HV; aunque su eficacia se fundamenta sólo en publicaciones de reportes de casos y no en estudios clínicos controlados. Se ha utilizado a dosis similares a las que se emplean en el tratamiento de las leprorreacciones, es decir, a 300 mg por día. Se ha observado que la talidomida en pacientes con HV yugula rápidamente los brotes, impidiendo la presencia de nuevas lesiones mientras se mantiene el tratamiento; esto ha sido preconizado por Dulanto y Botella. En los casos atendidos por Ruiz-Maldonado y col., la talidomida resultó ser el medicamento de mayor eficacia. Sin embargo, su uso se ve limitado por sus conocidos efectos secundarios.²⁷⁻²⁹

COMENTARIO

Algunos autores consideran a la HV severa como un linfoma desde el inicio, y otros, una entidad clínico-patológica independiente con potencial maligno. La evidencia actual permite sustentar que la semejanza entre la HV típica y la HV severa, no sólo es desde el punto de vista cicatrizal, sino que también comparten factores etiopatogénicos. Por lo que la propuesta de algunos autores, entre ellos Iwatsuki, es que ambas entidades sean consideradas una misma enfermedad con diferentes grados de severidad, a lo largo de un mismo espectro de trastornos cutáneos asociados a VEB. Si bien los casos de HV

severa presentan mayor riesgo para desarrollar linfoma, los casos de HV típica también se deben mantener en estrecha vigilancia médica a fin de identificar marcadores de progresión de la enfermedad, puesto que se han comunicado casos de HV típica que al paso de los años presentan características de HV severa, desarrollando finalmente linfoma. Los hallazgos clínicos y de laboratorio que actualmente se consideran predictivos de progresión de la enfermedad son: ausencia de resolución espontánea con la edad, exacerbación de las lesiones cutáneas asociadas con edema facial, manifestaciones sistémicas como fiebre y hepatopatía, infiltrado linfocítico denso y profundo con células atípicas, incremento en el número de células EBER, episodios de hipersensibilidad a picadura de insectos, títulos elevados de anticuerpos para VEB y un incremento en los niveles de ADN-VEB en sangre periférica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazin E. Lecons theriques et cliniques sur les affectations generiques de la peau. *Delabrage* 1862; 1: 132.
2. Mc Grae J, Perry H. Hydroa vacciniiforme. *Arch Dermatol* 1963; 87: 618-25.
3. Botella R, Mascaro J, Castillo V. El "Hydroa vacciniiforme", una dermatosis bien definida. *Med Cut ILA* 1976; 1: 53-62.
4. Sonnex T, Hawk J. Hydroa vacciniiforme: a review of ten cases. *Br J Dermatol* 1988; 118: 101-8.
5. Halasz C, Leach E, Walther R et al. Hydroa vacciniiforme induction of lesions with ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 171.
6. Oono T, Arata J, Masuda T, Ohtsuki Y. Coexistence of hydroa vacciniiforme and malignant lymphoma. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1306-9.
7. Menagé H du P, Vaughan R, Baker C, Page G, Proby C et al. HLA-DR4 may determine expression of actinic prurigo in British patients. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 362-4.
8. Gupta G, Mohamed M, Kemmett D. Familial hydroa vacciniiforme. *Br J Dermatol* 1999; 140: 124-6.
9. Gupta G, Man I, Kemmett D. Hydroa vacciniiforme: A clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 208-13.
10. Iwatsuki K, Xu Z-G, Takata M et al. The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniiforme. *Br J Dermatol* 1999; 140: 715-21.
11. Ohtsuka T, Okita H, Otuka S et al. Hydroa vacciniiforme with latent Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2001; 145: 509-10.
12. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T et al. Pathogenic link between hydroa vacciniiforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol* 2006; 142: 587-95.
13. Cho K, Lee S, Kim C et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesions presenting as a hydroa vacciniiforme-like eruption: an analysis of six cases. *Br J Dermatol* 2004; 151: 372-80.
14. Ibarra G, Rodríguez-Jurado R, Rodríguez-Moguel R et al. Linfoma T cutáneo angiocéntrico en una niña con hidroa vacciniiforme. *Dermatol Rev Mex* 1991; 35: 344-8.
15. Magaña M, Sangueta P, Gil-Beristain J et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): A distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 574-9.
16. Ruiz-Maldonado R, Millan-Parilla F, Orozco-Covarrubias M et al. Edematous, scarring vasculitic panniculitis: A new multisystemic disease with malignant potential. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 37-44.
17. Wong S, Tan S, Khoo S. Late-onset hydroa vacciniiforme: two case reports. *Br J Dermatol* 2001; 144: 874-7.
18. Gamboa J, Ibarra G, Torres I, Zazueta R, Sadowinsky S. Hydroa vacciniiforme. Presentación de un caso. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1987; 44: 627-30.
19. Losada A, Cebreiro C, Fernández-Redondo V et al. Hydroa vacciniiforme. *Actas Dermo-Sif* 1989; 80: 745-749.
20. Garibay B, Naranjo R, Pérez A, Okelard R. Hydroa vacciniiforme. Hallazgos dermatológicos y oculares. *Arch APEC México* 1984; Tomo III-1: 17-20.
21. Bennion S, Johnson C, Weston W. Hydroa vacciniiforme with inflammatory keratitis and secondary anterior uveitis. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 320-4.
22. Yesudian P, Sharpe G. Hydroa vacciniiforme with oral mucosal involvement. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 555-7.
23. Wierzbicka E, Malthieu F, Villers A, Guillet G. Oral involvement in hydroa vacciniiforme. *Arch Dermatol* 2006; 142: 651.
24. Kim W, Yeo U, Chun H, Lee E. A case of hydroa vacciniiforme with unusual ear mutilation. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 70-2.
25. Bran G, Barnadas M, Alomar A, Moragas J. Hydroa vacciniiforme: fotoinducción de las lesiones. *Actas Dermo-Sif* 1988; 79: 409-12.
26. Hann S, Im S, Park Y, Lee S. Hydroa vacciniiforme with unusually severe scar formation: diagnosis by repetitive UVA phototesting. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 401-3.
27. Ramrakha V, Bilslund D. Hydroxychloroquine therapy for Hydroa vacciniiforme. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1292.
28. Rhodes L, White S. Dietary fish oil as a photoprotective agent in hydroa vacciniiforme. *Br J Dermatol* 1998; 138: 173-8.
29. Dulanto F, Armijo M. Hydroa vacciniiforme. *Actas Dermo-Sif* 1975; 66: 561-7.