

LESIONES CUTANEAS DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Eliana B. San Juan Lasser¹
Erika Páez¹
Eduardo Weiss C.²
Josefina Sierra³
Dr. Pedro Sánchez LI.⁴

Resumen

El síndrome antifosfolípido es una entidad caracterizada por la presencia de un anticuerpo antifosfolípido circulante, asociado a manifestaciones cutánea y/o sistémicas. Se presenta un caso donde se destacan las manifestaciones cutáneas típicas y se hace una revisión de la literatura.

SUMMARY

The antiphospholipid syndrome is an entity characterized by the presence of a circulating antiphospholipid antibody associated to cutaneous and/or systemic manifestations. We present a case which shows typical cutaneous manifestations and we also include a revision of recent literature on this subject.

PALABRAS CLAVES: Anticuerpo antifosfolípido (AAF) - Lesiones cutáneas (úlceras en miembros inferiores).

INTRODUCCION

El síndrome antifosfolípido se conoce como tal desde hace una década solamente; esto se atribuye quizás, a que en muchas enfermedades el anticuerpo antifosfolípido está presente e incluso también en un porcentaje de sujetos sanos. Otra explicación del hecho pudiese ser el desconocimiento de la diversidad de manifestaciones sistémicas y cutáneas que en él se observan.

Desde hace algún tiempo, se venía observando en un subgrupo de pacientes con LES, la presencia en forma usual de eventos vasculares trombóticos, un VDRL falso positivo y paradójicamente un anticoagulante circulante presente (1, 2).

En 1952, Conley y Hartmann (3) describen este anticoagulante como el anticoagulante lúpico por ser un hallazgo en pacientes con LES. Luego Fricke (1955), Laurel) y Nilsson (1957) aseveran este hecho (4, 5), pero no fue sino hasta 1983 cuan-

do Harris (6), usando la técnica de Elisa, modifica el procedimiento anterior (técnica de precipitación del VDRL) logrando mayor sensibilidad y especificidad, y encuentra que este anticuerpo circulante puede estar presente en pacientes con otras patologías autoinmunes además del LES (55). Artritis reumatoide, síndrome de Takayasu, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, fenómeno de Raynaud, colitis ulcerativa, síndrome de Behcet, Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hepatitis crónica activa y fiebre reumática (7, 8); infecciones de cualquier etiología donde incluimos el SIDA (9, 10); uso de drogas; fenotiacinas, clorpromacina, hidralacina y quinidina (11, 12); en neoplasias malignas del sistema linforreticular (13), así como también en un porcentaje de sujetos sanos (14), siendo llamado **anticuerpo anticardiolipina o antifosfolípido**. De allí se describe el llamado "Síndrome Antifosfolípido", caracterizado por la presencia del anticuerpo antifosfolípido (AAF) en asociación

con manifestaciones sistémicas y/o cutáneas.

MECANISMO DE ACCION DEL ANTICUERPO ANTIFOSFOLIPIDO

El anticuerpo antifosfolípido es una IgG, IgM o bien la presencia de ambas, que prolongan el PTT activado (uso de kaolín) (15) o con menor frecuencia, pudiera alargar el PT. La reacción anterior interfiere en la formación del complejo activador de protrombina, el cual depende de la interacción de los factores de coagulación Xa y V además del ion calcio y fosfolípidos, los cuales forman una gran parte de los componentes del proceso de coagulación (16, 17).

Esto resulta "in vitro" en una estimulación de la hipocoagulabilidad, con tendencia a la hemorragia, pero "in vivo" se observa, paradójicamente, el efecto contrario, es decir, efecto coagulante con tendencia a la trombosis. Para explicar esto se han postulado las siguientes hipótesis:

1. Residentes postgrado Dermatología. Inst. de Biomedicina. Caracas.
2. Adjunto del Servicio de Dermatología. Inst. de Biomedicina. Caracas.
3. Profesor del Departamento de Anatomía Patológica y del Servicio de Dermatología. Hospital González Plaza. Universidad de Carabobo.
4. Médico adjunto Depto. Investigación B.M.S.

1. Que la IgG inhibe la liberación de protaciclina (potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria) que proviene de los fosfolípidos de las células endoteliales, lo cual provoca agregación plaquetaria y trombosis vascular (18, 19, 20).

2. Inhibición de la actividad fibrinolítica (21, 22, 23).

3. La IgG inhibe la trombomodulina, proteína que ligada a la trombina activa a la proteína C, importante anticoagulante endógeno (24).

4. Las cargas negativas de los fosfolípidos presentes en las membranas plaquetarias son el blanco de los anticuerpos antifosfolípidos, lo cual promueve la activación plaquetaria y formación de coágulos, así como también el daño endotelial (14, 18, 25, 26).

5. Inhibición de la actividad de los factores VIII, IX, X, XII y antitrombina 111.

6. Inhibición de la precalicreína.

MANIFESTACIONES CLINICAS

1) Alteraciones sistémicas:

a) Trombosis arterial y/o venosa: Constituye la manifestación principal que caracteriza a esta enfermedad. Es común la trombosis venosa superficial o profunda recurrente de extremidades inferiores (2, 6, 8), trombosis de venas renales, retinianas, porta y venas hepáticas como de la vena cava inferior (27). Las trombosis arteriales son fatales: Infarto cerebral (28), oclusión de arteria retiniana; trombosis arterial coronaria en fases iniciales de la enfermedad con infarto del miocardio (29) y oclusión de arteria subclavia (30).

b) Abortos a repetición: Estudios en pacientes con abortos a repetición revelaron la presencia de AAF en más del 70% de las pacientes (31, 32, 33).

Se han postulado tres teorías para explicar este fenómeno:

1. Que elevados niveles de AAF inducen una trombosis vascular placentaria, provocando la muerte fetal (34).

2. La presencia en la placenta de fosfolípidos que actúan como antígenos capaces de inhibir el crecimiento de la placenta y el pasaje de nutrientes (34).

3. La producción o liberación de prostaciclina ha sido sugerida como mecanismo patogénico en presencia o ausencia de trombosis placentaria (20).

2) Manifestaciones neurológicas:

Se dividen en dos grupos, a saber: a) Trastornos trombóticos y b) no trombóticos. Dentro de los primeros se encuentran las trombosis cerebrovasculares donde se incluyen el ataque isquémico transitorio y la amaurosis fugaz. Dentro de los no trombóticos se describen la cefalea migrañosa, corea, epilepsia, mielitis transversa y enfermedad de Guillain-Barré.

Estas manifestaciones han sido explicadas a través de reacciones cruzadas entre AAF y fosfolípidos cerebrales (27, 28).

3) Enfermedades cutáneas asociadas:

Sontheimer (35) las divide en: 1) Alteraciones vasoespásticas, 2) Alteraciones trombóticas.

Dentro de los desórdenes vasoespásticos incluye:

a) Livedo reticularis: Primario, que se observa en el síndrome de Sneddon (36,37) o secundario a LES (38, 39).

b) Fenómeno de Raynaud.

c) Acrocianosis.

Dentro de los desórdenes trombóticos:

a) Síndrome de Behcet.

b) Enfermedad de Degos (40).

c) Necrosis cutáneas extensas (41, 42).

d) Isquemias cutáneas distales (43).

e) Púrpuras necróticas (44, 45).

f) Gangrenas periféricas (46, 47).

g) Ulceras en miembros inferiores del tipo atrofia blanca y pioderma gangrenoso (47). Las úlceras han sido reportadas tanto en pacientes con LES como en pacientes con AAF. Usualmente se desarrollan en los tobillos o alrededor de los mismos y en algunos casos, en pantorrillas y codos (48, 49).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos revisados en la literatura se ha encontrado lo siguiente:

1. Daño endotelial con proliferación endotelial reactiva.

2. Trombosis vascular como signo característico.

3. Edema y hemorragia en dermis que se extiende a tejido celular subcutáneo.

4. Infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y células plasmáticas.

5. Necrosis tisular usualmente presente.

6. Depósitos de hierro dispuestos en "grumos" a nivel de toda la lesión (50).

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos relacionados con este síndrome son:

1. Trombocitopenia.

2. Prueba de Coombs Positiva.

El objetivo de nuestra publicación es demostrar la relación existente entre la presencia del anticuerpo antifosfolípido circulante y las manifestaciones cutáneas que éste provoca.

REPORTE DEL CASO

Se trata de una paciente de 33 años de edad con piel blanca, quien consulta a nuestro centro por presentar desde hace 6 meses lesiones eritematovioláceas en miembros inferiores de aparición intermitente, acompañadas de dolor intenso y prurito con tendencia a la ulceración.

Dentro de los antecedentes personales de importancia caben destacar:

-Psoriasis en placa desde los 15 años de edad en tratamiento con Goeckerman 2 veces por semana los últimos 3 años.

-Púrpura trombocitopénica idiopática en control por el servicio de hematología con Meticorten 5 mgr interdiario desde hace 10 años.

-Cuadro sincopal con traumatismo craneano y pérdida del conocimiento a los 14 años sin causa conocida.

-Cefalea occipital matutina, 2-3 veces por semana desde hace 1 año que cede con analgésicos.

El examen físico reveló múltiples pápulas y nódulos eritematovioláceos en regiones anteriores y posteriores de ambos miembros inferiores a predominio de piernas, de aparición intermitente y acompañadas de dolor intenso al tacto (también espontáneo).

Algunas lesiones evolucionaban hacia la ulceración y necrosis. Se practican exámenes de laboratorio que incluyeron los de rutina y algunos especiales tales como: ANA, Coombs directo e indirecto, CH₅₀, Células LE, Anti Sm, y VDRL los cuales resultaron dentro de límites normales.

Los resultados revelaron una anemia hipocrómica y una trombocitopenia severa. Paralelamente en el Laboratorio de coagulación del Banco Municipal de Sangre, se realizaron pruebas de coagulación con fosfolípidos (PT 1/3000, PTT activado, tiempo de veneno de Russel-cefalina), detectándose la presencia de un anticoagulante lúpico (anticuerpo antifosfolípido).

Se practica biopsia en ojal del borde de una lesión ulceronecrotica en región anterior de pierna derecha la cual reveló lo siguiente.

Hiperqueratosis laminar y acantosis de la epidermis con elongación de red de crestas. En dermis papilar y reticular se observa un infiltrado inflamatorio mixto compuesto por linfocitos, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos en el intersticio, y además dentro y alrededor de los vasos, los cuales a su vez muestran paredes engrosadas. En dermis reticular se observa un foco de necrosis con severo infiltrado inflamatorio. Las paredes de los vasos muestran material fibrinoide con algunos vasos trombosados. Material fibrinoide se observa también en las fibras colágenas y en los tabiques conjuntivos del tejido celular subcutáneo.

La paciente recibe tratamiento con Trental: 400 mgr VO BID además de continuar con Meticortén 5 mgrs/ a, observándose muy poca respuesta a los 4 meses de tratamiento. Se decide cambiar por Colchicina BID apreciándose un aumento del intervalo de aparición de las lesiones al mes y medio de tratamiento, por lo cual se aumenta la dosis a tres tabletas/ día.

DISCUSION

El caso presentado corresponde al concepto recientemente propuesto de "Síndrome antifosfolípido primario" (51). Aunque si bien es cierto, el anticoagulante lúpico y el anticuerpo anticardiolipina son fosfolípidos, muchos autores denominan indistintamente los tres (anticoagulante lúpico, anticuerpo antifosfolípido y anticuerpo anticardiolipina) acogiéndose el nombre de Síndrome antifosfolípido o anticardiolipina. Lo importante aquí es saber que la designación de cada uno debe ir acorde al reactivo utilizado en el laboratorio en la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos (52).

La paciente presenta tres antecedentes importantes que se destacan dentro de esta patología: Cuadro sincopal, cefalea migrañosa y púrpura trombocitopénica idiopática. Las manifestaciones clínicas relevantes corresponden a la presencia de lesiones purpúricas con posterior ulceración y necrosis. Así mismo, existe una trombocitopenia severa relacionada con el diagnóstico previo de púrpura trombocitopénica idiopática, lo cual, asociado al criterio de laboratorio dado por la detección del anticoagulante lúpico, confirma el diagnóstico de tal síndrome.

Nuestra publicación demuestra la asociación existente entre la presencia del anticuerpo antifosfolípido y las lesiones cutáneas ya descritas. En tal sentido, la biopsia reveló cuatro hallazgos histopatológicos muy característicos:

- 1) Trombos a nivel de vasos sanguíneos.
- 2) Engrosamiento importante de la pared de los vasos con depósito de material fibrinoide.
- 3) Infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos) dentro y alrededor de los vasos, así como también en el intersticio.
- 4) Foco de necrosis en el fondo de la dermis reticular.

A pesar de que la patogénesis de las lesiones cutáneas es todavía in-

cierta, no puede excluirse la posibilidad de la microtrombosis como evento inicial. Alternativamente, los estudios de inmunofluorescencia en algunos casos han demostrado la presencia de inmunoglobulinas en las paredes de los vasos, lo cual sugeriría que el daño endotelial se iniciaría por una reacción antígeno-anticuerpo (fosfolípido-anticuerpo) y secundariamente, los mecanismos de amplificación conducirían al episodio trombótico (7, 49).

No está aún claro, si el anticuerpo antifosfolípido *per se* está verdaderamente envuelto en la patogénesis de las manifestaciones clínicas del síndrome o sólo representa un epifenómeno. Así, los datos acumulados, la heterogeneidad de estos anticuerpos y la falta de uniformidad en los test utilizados para su detección, sólo permiten asumir que existe asociación entre este anticuerpo y una diversidad de patologías (53). Lo que sí se sabe es que ni el tratamiento ni la actividad de la enfermedad se correlacionan con la presencia de AAF (54).

Las anteriores consideraciones, explican por sí mismas las dificultades que surgen en el manejo terapéutico racional de estos pacientes, proponiéndose el uso de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes inmunosupresores y recambios plasmáticos como terapia de elección, obteniéndose resultados variables (35), sin embargo, en nuestro caso, la presencia de púrpura trombocitopénica idiopática impidió el uso de los mismos, siendo realmente difícil elegir la terapéutica. Decidimos entonces usar Pentoxifilina con el fin de mejorar la circulación periférica, sin obtener mejoría luego de 4 meses de tratamiento. Posteriormente usamos Colchicina apreciándose una mejor respuesta, aumentando el intervalo de aparición de las lesiones.

Finalmente, recomendamos la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con manifestaciones cutáneas como las descritas o que sugieran enfermedades autoinmunes.



Fig. Nº 1. Lesion úlcero-necrótica en cara anterior de pierna izquierda y múltiples purpúricas en región de ambas piernas.



Fig. Nº 2 y Nº 3. Lesiones úlcero-necróticas en muslo y cara posterior de pierna derecha



Fig. Nº 4. Foco de necrosis en la profundidad de la dermis reticular con severo infiltrado inflamatorio.

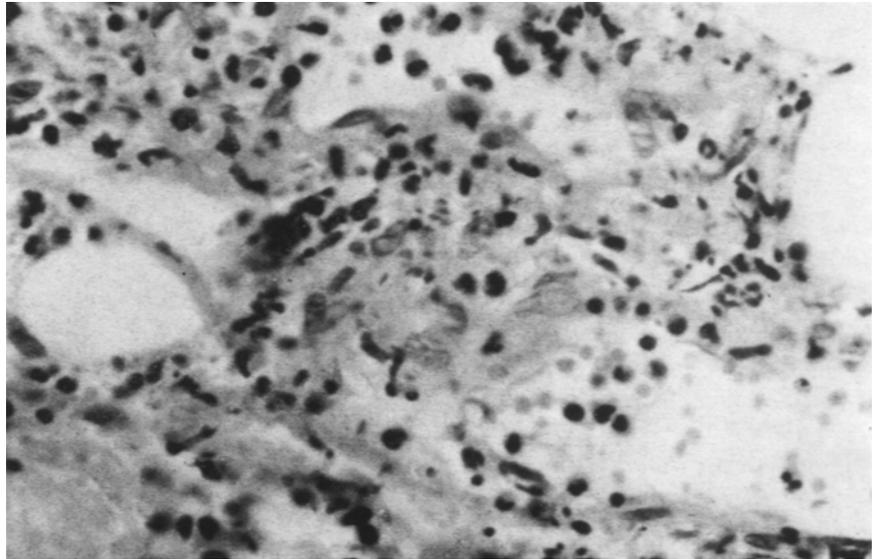


Fig. Nº 5. Engrosamiento severo de las paredes de los vasos con depósito de material fibrinoide. Infiltrado inflamatorio mixto dentro y alrededor de los vasos. Presencia de trombos que ocluyen la luz de dos vasos sanguíneos.

BIBLIOGRAFIA

- Johanson E.A., Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulants in patients with syphilitic and biologically false-positive antilipoidal antibodies. *Ann Clin Res.* 6: 105-108; 1974.
- Mush J.R., Herbst K.D., Rapaport, S.I. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 92: 156-159; 1980.
- Conley C.L., Hartmann R.C. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J. Clin Invest*; 31: 621-622; 1952.
- Frick P.G. Acquired circulating anticoagulants in systemic collagen disease: Autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood*; 10: 691-706; 1955.
- Laurell A.B., Nilsson I.M. Hipergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false-positive Wasserman reaction: A study of two cases. *J. Lab. Clin. Med*; 49: 694-707; 1957.
- Harris E.N., Gharavi A.E., Bowey M.L., et al. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 3: 1211-1214; 1983.
- Grob J.J., Bonerand I. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. *J. Am Acad Dermatol.* 15: 211-219; 1986.
- Harris E.N., Gharavi A.E., Hughes G.R.V. Anti phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis.* 11: 591-609; 1985.
- Bloom E.J., Abrams D.I., Roger G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 256: 491493; 1986.
- Ndimbie O.K., Raman B.K.S., Seed S.M. Lupus anticoagulant associated with specific inhibition of factor VII in a patient with AIDS. *Am J. Clin. Pathol.* 91: 491.493; 1989.
- Zarrabi M.H., Sucker S., Miller F., et al. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med.* 91:191-199;1979.
- Bell D.A., Boss G.R., Wolfson J.S. Circulation anticoagulant in the procainamide-induced lupus syndrome. *Arch Intern Med.* 137: 1471-1472; 1977.
- Schleider M.A., Nachmann R.L., Jaffe E.A., Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood.* 48: 499-509; 1976.
- Rapaport S.I., Feinstein D.I. Lupus anticoagulant and other hemostatic problems. In: Wallace D.J., Dubois E.L., Quismorio F.P., Klinenberg J.R.. Eds. *Dubois's Lupus Erythematosus.* 3rd ad. Philadelphia. Pa: Lea-Febiger; 271-280; 1987.
- Thiagarajan P., Shapiro S.S., De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M Lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity: Mechanism of a lupus anticoagulant. *J. Clin. Invest.* 66: 397-405; 1980.
- Masys D.R., Bajaj S.P., Rapaport S.I. Activation of human factor V I I by activated factors IX y X. *Blood*; 60: 1143-1150; 1982.
- Radcliffe R., Nemerson Y. Activation and control of factor VII, activated factors X, and thrombin: isolation and characterization of a single chain form of factor VII. *J. Biol. Chem.* 250: 388-395; 1975.
- Carreras L.O., Defrey G., Machin J.J. et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1: 244-246; 1981.
- Casterllanau L.V., Sancho M.J., Borrel M. et al. Lupus anticoagulant, recurrent abortion and prostacyclin production by cultured smooth muscle cells. *Lancet* 2: 1137-1138, 1983.
- Carreras L.O., Vermylem J.G. Lupus anticoagulant and thrombosis: Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 48: 38-40; 1982.
- Kwaan M.C. The pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 5: 184-198; 1979.
- Nalbadian R.M., Henry R.L., and Bick R.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: An extended editorial. *Semin Thromb Hemost* 5: 216-240; 1979.
- San Felippo M., Jand Drayna C.J. Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am. J. Clin. Pathol.* 77: 275-279, 1982.
- Comp, P.C., De Bault, L.E., Esmon N.L. et al. Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with nonspecific anticoagulants, abstracted. *Blood* 62: 299; 1983.
- Vermylem J., Blockmans D., Spitz B., Deckmyn. Thrombosis and immune disorders. *Clin. Lab. Haematol.* 15: 393-412; 1986.
- Harris E.N., Asherson R.A., Charan A.E., Morgan S.H., Derve G., Hughes G. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders associated with anticardiolipin antibodies. *Br. J. Haematol.* 59: 227-230; 1985.
- Hughes, G.R.V., Harris E.N., and Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 13: 486-489; 1986.

28. Harris E.N., Gharavi A.E., Asherson R.A. et al. Cerebral infarction in systemic lupus: Association with anticardiolipin antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol* 2: 47-51; 1984.
29. Hasmten A., Norberg R., Bjorkholm M. et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: An association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1 : 113-115; 1986.
30. Asherson R.A., Harris E.N., Gharavi A.E. et al. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 28: 594-595; 1985.
31. Derksen R.H.W.M., Kater L. Lupus anticoagulant: Revival of an old phenomenon. *Clin Exp. Rheumatol* 3: 349-357; 1985.
32. Branch D.W., Scott J.R., Kochenour N.K., Hershgold E. Obstetric complications associated with lupus anticoagulant. 313: 1322-1326; 1985.
33. Derue G.J., Englert H.J., Harris E.N. et al. Fetal loss in systemic lupus: Association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynecol.* 5: 207-209; 1985.
34. Lockshin M.D., Druzyn M.L., Goei S. et al. Antibody to cardiolipin is a predictor of fetal distress on death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl. J. Med.* 313: 152-156; 1985.
35. Sontheimer R.D. The anticardiolipin syndrome. *Arch Dermatol*; 590-595; 1987.
36. Marsch W.C.H., Muckelmann R. Generalized racemose livedo with cerebrovascular lesions (Sneddo's Syndrome) an occlusive arteriopathy due to proliferation and migration of medial smooth muscle cells. *Br. Dermatol.* 112: 703-708; 1985.
37. Asherson R.A., Mayou S.C., Merry P. et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br. J. Dermatol.* 120:215-221; 1989.
38. Weintein C., Miller M.H., Axtens R. et al. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 123: 596-600; 1987.
39. Grattan G.E.H., Burton J.L., Boon A.P. Sneddon's syndrome (Livedo reticularis and thrombosis) with livedo vasculitis and anticardiolipin antibodies. *Br. J. Dermatol* 120: 441-447; 1989.
40. Englert H.J., Hawkes C.H., Boey M.L. et al. Deigo's disease: Association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br. Med. J.* 489: 576; 1984.
41. Dodd H.J., Sarkany I., O'Saughnessy D. Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Clin Exp. Dermatol.* 10: 581-586; 1985.
42. Frances C., Tribout B., Boisnic S. et al. Cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Dermatologica.* 178: 194-201; 1989.
43. Bird A.G., Landrum R., Asherson R.A. et al. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischaemic necrosis of extremities. *Ann. Rheum. Dis.* 46: 251-255; 1987
44. Johanson E.A., Niemi K.M., Mustakallio K.K. A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus. *Dermatologica* 155: 257-267; 1977.
45. Naldi L., Marchesi L., Finazzi G. et al. Antiphospholipid antibodies and necrotizing purpura. *Dermatologica* 180: 272-275; 1990.
46. Jindal B.K., Martin M.F., Gayner A. Gangrene developing after minor surgery in a patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 42: 347-349, 1983.
47. Asherson R.A., Derksen R.H.W.M., Harris E.N. et al. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: A report of six cases. *J. Rheumatol* 13: 740-747; 1986.
48. Smith K.J., Skelton H.G. et al. Cutaneous histopathologic findings in "Antiphospholipid Syndrome". *Arch Dermatol* 126: 1176-1183; 1990.
49. Alegre V.A., Gastineau D.A., Winkelmann R.K., Skin. Lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br. J. Dermatol.* 120: 419-429; 1989.
50. Smith K.J., Skelton H.G. et al. Cutaneous histopathologic findings in "Antiphospholipid Syndrome". *Arch Dermatol* 126: 1176-1183; 1990.
51. Asherson R.A., Khamashta M.A. et al. The "Primary" syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 68: 366-374; 1989.
52. Parke A.L. Antiphospholipid antibody syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 15, No 2 May 1989.
53. Love P.E. and Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and Non-SLE Disorders. *Ann Intern Med.* 112: 682-698; 1990.
54. Rios, A. Anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina en LES. Trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en Medicina Interna.
55. Gaslonde L.R. y Lanza A. Valoración de la proteína S y anticuerpos anticardiolipinas en LES.

FICHA-RESUMEN

PIROXICAM-INDUCED PHOTOSENSITIVITY AND CONTACT SENSITIVITY TO THIOSALICYLIC ACID. Serrano G., et al. *J Am Acad Dermatol* 23: 479-83, 1990.

La dermatitis por fotocontacto desarrollada en tres pacientes luego de la aplicación de un gel de piroxicam al 0,5% es descrita. Las pruebas de parche fueron positivas para tiomersal y ácido tiosalicílico. La prueba del fotoparche con piroxicam a diferentes concentraciones fue positiva en los tres pacientes pero negativa en 62 voluntarios normales. Las pruebas de parche realizadas a 14 pacientes con fotosensibilidad sistémica comprobada al Piroxicam fue posi-

va para tiomersal y ácido tiosalicílico, 9 de 12 pacientes con historia de sensibilidad al ácido tiosalicílico y sin historia de exposición al piroxicam presentaron prueba del fotoparche positiva a esta droga. Estos resultados sustentan la relación entre la fotosensibilidad inducida por piroxicam y la sensibilidad por contacto al ácido tiosalicílico. La sensibilidad por contacto alérgico posterior es un marcador para pacientes con alto riesgo de desarrollar fotosensibilidad al piroxicam. Estas reacciones pueden ser debidas a fotoproductos de la droga más que a sus metabolitos.

Mary Carmen Ferreiro