

Un caso inusual de colagenosis perforante reactiva adquirida en un niño, asociada a diabetes tipo 1.

2. Autores:

R. Patricio Román Cheuque¹, D. Jiménez-Gallo¹, I. Villegas Romero¹, and M. Linares Barrios¹

3. Afiliaciones:

¹. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain.

Autor para correspondencia: Ricardo Patricio Román Cheuque,

Correo electrónico: rroman.med@gmail.com

Sr. Director:

La colagenosis perforante reactiva (CPR) es una enfermedad caracterizada por la eliminación transepidérmica de colágeno. Está bien documentado que el inicio en adultos de la forma adquirida de colagenosis perforante reactiva (CPRA) está asociado a diabetes, derivándose probablemente de hiperglucemia crónica; sin embargo, los informes recientes que vinculan CPRA a enfermedades autoinmunes sugieren una patofisiología multifactorial. Presentamos el caso de un niño de 5 años con CPRA asociada a diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).

Un niño de 5 años sin historia clínica pasada relevante acudió con historia de dos semanas de lesiones pruríticas en las piernas, junto con polidipsia y polifagia. La exploración cutánea reveló múltiples pápulas circulares eritematosas monomórficas con un núcleo queratósico central, de 4 a 9 mm de diámetro, distribuidas difusamente en los miembros inferiores y el tronco (Figura 1A-B). Las pruebas de laboratorio mostraron elevación de la glucosa en sangre en ayunas (140 mg/dl) y de HbA1c (6,4%), junto con títulos positivos de anticuerpos de proteína tirosina fosfatasa IA2. El resto del estudio, que incluyó recuento sanguíneo, bioquímica autoanticuerpos y parasitología, fue normal. La biopsia cutánea, utilizando tanto hematoxilina-eosina como tinción tricómica de Masson, expuso una ulceración epidérmica profunda con depósitos de material de fibrina-leucocitos y eliminación transepidérmica de fibras de colágeno desde la base a la úlcera, junto con infiltrado dérmico inflamatorio linfohistiocítico con eosinófilos (Figura 2A-D). Se estableció diagnóstico de DMT1 y CPRA. Se inició régimen de dos meses de corticosteroides tópicos, ciclosporina oral a dosis de 3 mg/kg/día, e insulina, logrando la remisión clínica a las tres semanas,

así como normalización de las pruebas de laboratorio transcurridos dos meses, sin recidivas en el seguimiento a los cuarenta meses.

Las dermatosis perforantes constituyen un grupo benigno inusual caracterizado por la eliminación transepidérmica de tejido conectivo. Descritas por vez primera en 1967 en una niña de 6 años por parte de Mehregan, la CPR se caracteriza por la eliminación transepidérmica de colágeno¹. Histológicamente, las invaginaciones epidérmicas cubiertas por colágeno basofílico que penetra verticalmente en las papilas dérmicas están asociadas a infiltrado dérmico linfohistiocítico. Clínicamente, las lesiones típicas son pápulas eritematosas milimétricas y umbilicadas, con un centro ulcerado cubierto de queratina, localizadas normalmente en las superficies extensoras de las extremidades, tronco, cuero cabelludo y nalgas. Las lesiones aparecen a menudo tras un traumatismo menor, y se caracterizan por prurito localizado y presencia de fenómeno de Koebner².

Se han descrito dos patrones de CPR. El más prevalente es CPRA, con una edad media de inicio de alrededor de 60 años. Está bien documentado que CPRA está asociada a enfermedades sistémicas tales como DMT2, enfermedad renal crónica, neoplasias tales como cáncer colorrectal, y diversas otras afecciones². Por otro lado, la CPR familiar infantil (CRPC) se categoriza como genodermatosis con herencia mixta. Se ha sugerido que su causa es una anomalía genética que afecta al colágeno de la dermis superior³. Los pacientes con CRPC experimentan normalmente un curso recidivante-remitente a lo largo de su vida. Algunos autores han descartado la posibilidad de que la CRPC esté asociada a enfermedades sistémicas⁴.

Durante mucho tiempo, se ha mantenido que el vínculo entre CPRA y DM2 provenía de la hiperglucemia prolongada, contribuyendo tanto a una alteración del metabolismo del colágeno I/II como a vasculopatía/nefropatía diabética⁵. Sin embargo, actualmente se piensa que la fisiopatología de CPRA es multifactorial. Múltiples informes han asociado CPRA a enfermedades autoinmunes tales como lupus, dermatomiositis y dermatosis IgA lineal, habiendo descrito también CPRA como efecto adverso inusual de panitumumab, sorafenib y erlotinib, entre otros. Esta evidencia da apoyo a la hipótesis de un origen autoinflamatorio. La investigación realizada por *Liu B et al.* reveló un incremento de la infiltración dérmica de células T CD3+ en CPRA, con prevalencia de células Th2 y presencia de IL-4 y IL-13, imitando patrones encontrados en la dermatitis atópica. Además, se sabe que la diabetes prolongada induce un estado proinflamatorio. A pesar de que la vía molecular sigue siendo confusa, se piensa que el resultado es la liberación neutrofílica de enzimas proteolíticas, seguida de microtraumatismos repetidos, tales como el rascado. Los ejemplos del tratamiento exitoso de CPRA utilizando inmunosupresores y, más recientemente dupilumab, pueden respaldar esta hipótesis⁶. Dada la joven edad de nuestro paciente, se descartó la hiperglucemia prolongada como causa potencial. Un desencadenante inmunomodulado mediado por DMT1 podría explicar el desarrollo de CPRA.

En la literatura, normalmente se han categorizado casos de CPR observados en pacientes menores de 10 años como CRPC, aun en ausencia de historia familiar. Los únicos ejemplos comparables incluyen a un hombre de 51 años diagnosticado concurrentemente de DMT2 y CPR, que experimentó lesiones desde los 10 años, y dos casos de niños de 8 y 10 años con síndrome de Down diagnosticados de CPR, todos ellos categorizados como CPRA^{7,8}. Considerando la ausencia de historia familiar, la falta de recidivas postratamiento, y la conexión temporal con DMT1, clasificamos este caso como CPRA infantil.

Dado que no existen ensayos clínicos comparativos de los tratamientos, la evidencia a este respecto es anecdótica. Las opciones fluctúan desde observación, retinoides tópicos, corticosteroides y fototerapia, a inmunosupresores sistémicos e incluso dupilumab para casos refractarios o generalizados. En este caso, seleccionamos ciclosporina debido a su perfil de seguridad y a nuestra experiencia exitosa propia en el tratamiento de dermatitis atópica y de un caso de elastosis perforante serpiginosa⁹.

Según lo que sabemos, reportamos un caso infrecuente de CPRA relacionada con DMT1 en un niño, que se convierte en el caso de CPRA reportado más joven hasta la fecha.

Referencias:

1. Mehregan AH, Schwartz OD, Livingood CS. Reactive Perforating Collagenosis. *Arch. Dermatol.* 1967;96:277–82. Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1967.01610030055009>
2. García-Malinis, A, del Valle Sánchez E, Sánchez-Salas, M, del Prado, E, Coscojuela, C. and Gilaberte, Y. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1757-1763. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.14220>
3. Mehta H, Kumar S, Aggarwal D, Chatterjee D, Vinay K. Crusted Umbilicated Papules in a Child. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12:e2022002. Available at: <https://doi.org/10.5826/dpc.1201a0>
4. Ramesh V, Sood N, Kubba A, Singh B, Makkar R. Familial reactive perforating collagenosis: a clinical, histopathological study of 10 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2007;21:766-70. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02085.x>.
5. Gore Karaali M, Erdil D, Erdemir VA, Gurel MS, Koku Aksu AE, Leblebici C. Evaluation of clinicopathological and treatment characteristics of 80 patients with acquired perforating dermatosis. *Dermatologic Therapy.* 2020;33:e14465. Available at: <https://doi.org/10.1111/dth.14465>
6. Liu B, Wu Y, Wu X, Zhong X, Xue R, Zhang Z. Dupilumab improve acquired reactive perforating collagenosis characterized by type 2 inflammation. *Front Immunol.* 2023;14:1240262. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023>
7. Nair BKH, Sarojini PA, Basheer AM, Nair CHK. Reactive perforating collagenosis. *British Journal of Dermatology.* 1974;91:399-403. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb13077.x>
8. Hafiji J, Hook CE, Burrows NP. Hyperkeratotic papules in a child with Down syndrome. Diagnosis: acquired reactive perforating collagenosis in Down syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:53-54. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01368.x>
9. Bk P, Asati D, Panwar H, Joshi D. Unraveling the Enigma of Perforating Itches: A Comprehensive Report of Reactive Perforating Collagenosis in Three Patients. *Cureus.* 2023;15:e44531. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.44531>

Figura 1. Múltiples pápulas eritematosas pequeñas, de forma circular y con base queratósica central localizadas en ambas piernas. Colagenosis perforante reactiva (a: ambas piernas, b: pierna derecha, visión cercana).



Figure 2. (A-C: tinción H&E, 4x/15x/22x). Hiperplasia epidérmica, tapón basofílico central de queratina, colágeno y desecho inflamatorio. (D: tinción tricómica de Masson, 22x). Ulceración epidérmica (rojo) con depósito de material de fibrina-leucocitos y eliminación transdérmica de fibras de colágeno desde la base a la úlcera (azul).

