

ISSN 1515-8411 (Versión gráfica)
ISSN 1669-1636 (Versión en línea)

Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

www.dermatolarg.org.ar



2006

Volumen XII
Número 2

Abril - Junio 2006



Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

Directora

Liliana Olivares

Director Honorario

Alberto Woscoff

Secretaría de Redacción

Alejandra Abeldaño

Comité de Redacción

Ariel Blaustein
Elina Dancziger
María Amelia García
Manuel Giménez
Lilian Moyano de Fossati
Roberto Retamar

Comisión Directiva SAD

Presidente
Esteban F. Saraceno
Secretaría General
Graciela E. A. Pizzariello
Secretario Científico
Mario A. Marini
Tesorera
Nélida A. Raimondo
Secretario de Actas
Daniel O. Ballesteros

Órgano de Fiscalización

Miembros titulares
Rita García Díaz
José María Cabrini

Héctor Crespi

Miembro suplente

Graciela del Carmen Vidal

Consejo Editorial

Argentina

Biagini, Roberto
Cabrera, Hugo
Casalá, Augusto
Chouela, Edgardo
Hassan, Mercedes
Jaimovich, León
Kaminsky, Ana
Stringa, Sergio
Viglioglia, Pablo

Alemania

Czarnetzki, Beate
Orfanos, Constantin
Plewig, Gerard

Austria

Wolff, Klaus

Australia

Cooper, Alan

Bolivia

Sangüeza, Martín

Sangüeza, Pastor

Brasil

Rivitti, Evandro

Sampaio, Sebastiao

Canadá

Krafchik, Bernice

Colombia

Falabella, Rafael

Chalela, Juan Guillermo

Cabrera, Raúl

Honeyman, Juan

España

Camacho Martínez, Francisco

De Moragas, José María

Mascaró, José María

Estados Unidos

Bergfeld, Wilma

Eaglestein, William

Katz, Stephen

Kopf, Alfred

Price, Vera

Strauss, John

Zaias, Nardo

Francia

Belaich, Stéphane

Civatte, Jean

Ortonne, Jean

Revuz, Jean

Italia

Caputo, Ruggero

Lotti, Torello

Tosti, Antonella

México

Dominguez Soto, Luciano

Ruiz Maldonado, Ramón

Reino Unido

Marks, Ronald

Ryan, Terence

Uruguay

De Anda, Griselda

Macedo, Néstor

Vignale, Raúl

REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN

1.- Alcance y política editorial

Dermatología Argentina es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Dermatología. Publica artículos originales e inéditos sobre la especialidad, si bien pueden haber sido comunicados en sociedades científicas, en cuyo caso corresponderá mencionarlo.

Dermatología Argentina considerará, para la publicación de los artículos, los requerimientos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas que elaboraron los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" (Ann Intern Med 1997;126:36-47), actualización de mayo 2000, disponible en <http://www.icmje.org>. La lengua de publicación es el español.

La Dirección se reserva el derecho de rechazar artículos por razones técnicas, científicas, porque no se ajusten estrictamente al reglamento o porque no posean el nivel de calidad mínimo exigible acorde con la jerarquía de la publicación. Asimismo, en los casos en que por razones de diagramación o espacio se estime conveniente, podrán efectuarse reducciones o modificaciones del texto, o material gráfico, así como correcciones de estilo que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo, sin previa autorización de los autores. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. La Revista tampoco se responsabiliza por la pérdida del material enviado, por lo que se sugiere a los autores guardar copia del trabajo remitido.

2.- Proceso de arbitraje

Todo manuscrito enviado a *Dermatología Argentina* para su publicación será sometido a la evaluación del Comité Editorial. En la práctica, los integrantes del Comité de Redacción se reúnen mensualmente. Una vez entregado el trabajo a la Secretaría de Redacción, el Comité de Redacción evalúa (sin identificación de los autores) si cumple con las condiciones como para ser publicado, designándose como mínimo 2 árbitros para su análisis, uno del Comité y un Revisor Externo. La Secretaría de Redacción informará su dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) a los autores del artículo, manteniendo el anonimato de los revisores. El orden de publicación de los trabajos queda a criterio del Comité de Redacción.

La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

3.- Formato de manuscrito

Los trabajos enviados a publicación en *Dermatología Argentina* deberán ajustarse a las siguientes instrucciones:

Los artículos deben ser impresos con el siguiente formato: papel blanco, tamaño A4, con márgenes superior e inferior de 30 mm y laterales de 25 mm, a simple faz, doble espacio en todas las hojas (título, agradecimientos, referencias, etc.), fuente Arial tamaño 12, procesado en MS Word. Las páginas deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una. Para la revisión se deben entregar un original y dos copias de buena calidad. Se acompañará una copia en disquete de 3'5 HD (alta densidad) o CD Rom que contenga el texto y los gráficos completos.

4.- Cuadros o gráficos

Se harán en papel blanco y con tinta negra; deben ser legibles, claros, impresos con chorro de tinta o laser. Deben presentarse en páginas separadas, numerados en forma correlativa con números romanos. Deben tener título y pueden tener un epígrafe breve incluido en la misma hoja. No se aceptarán fotografías de cuadros ni reducciones.

5.- Fotografías

Serán preferentemente diapositivas o en papel color brillante, de un tamaño de 13 cm x 18 cm y de buena calidad. La orientación de la figura se consignará en el dorso, con lápiz, con una flecha orientadora que indique su extremo superior derecho. También deberá constar el orden, el nombre del autor y el título del trabajo. Los textos explicativos de las fotografías figurarán en una hoja aparte. Con las fotografías de pacientes deben tomarse las medidas necesarias a fin de que no puedan identificarse. Para publicarlas se requiere autorización (consentimiento informado).

Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si se utiliza material de otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Si se utiliza una cámara digital, el requerimiento mínimo es 2,3 megapíxeles (equivalente a 300 dpi en gráfica) en lo posible con alta resolución y se enviará en CD en formato TIF, EPS o PSD.

6.- Clasificación o tipos de trabajo

Trabajo de investigación:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

- Página de título: es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo.
- Resumen y palabras clave: en español e inglés, acompañarán el trabajo por separado. Debe ser estructurado y de hasta 250 palabras. El resumen estructurado contiene: los antecedentes; el objetivo; el diseño; los métodos; los resultados y las conclusiones. Al pie de cada resumen deberá figurar una lista de 2 o 3 palabras clave (key words). Ver versión on line.
- Texto del artículo: organizado con una introducción, material y métodos, resultados, comentarios. Extensión hasta 10 páginas
- Cuadros y gráficos: hasta 6 .
- Fotografías: hasta 6.
- Referencias.

Trabajo original:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

- Página de título: es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo.
- Resumen y palabras clave: en español e inglés, acompañarán el trabajo por separado. Extensión máxima 150 palabras.
- Texto del artículo: organizado con una introducción, serie de casos, comentarios. Extensión hasta 6 páginas
- Cuadros y gráficos: hasta 2.
- Fotografías: hasta 4.
- Referencias.

Caso clínico:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

- Página de título: es la primera página enumerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo.
- Resumen y palabras clave: en español e inglés, acompañarán el trabajo por separado. Extensión máxima 100 palabras.
- Texto del artículo: organizado: caso clínico y comentarios. Extensión hasta 3 páginas.
- Fotografías: hasta 3.
- No incluye cuadros ni tablas.
- Referencias: hasta 10.

Otros artículos:

Dermatología Argentina publica también artículos de actualización o revisión, cartas al editor y artículos de la sección Dermatólogos Jóvenes. Ver versión on line.

7.- Referencias

La abreviatura adoptada por *Dermatología Argentina* es *Dermatol Argent*.

Es de alto interés la revisión e inclusión de referencias nacionales sobre el tema presentado. Numere las citas bibliográficas ("referencias") en el orden en que las menciona por primera vez en el texto, identifíquelas mediante números arábigos, en superíndice al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias consecutivas van separadas por un guión (p. ej., 1-5) y las no correlativas, por comas (p. ej., 1,6,9).

Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se cita. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el Index Medicus.

Los resúmenes de presentaciones en Congresos pueden ser citados como referencias únicamente cuando están publicados en revistas de circulación común.

No incluya como referencias a "observaciones no publicadas" ni a "comunicaciones personales", las que sí pueden insertarse entre paréntesis en el texto. Puede incluirse como referencias a: trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista, entre paréntesis, la expresión "en prensa".

Los trabajos que han sido enviados a publicación pero que todavía no han sido oficialmente aceptados, no deben colocarse entre las referencias, sino que pueden ser citados en el texto, entre paréntesis, como "observaciones no publicadas".

a) Artículos en revistas: el orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

- Apellido e inicial del nombre, del o de los autores. Si son más de cuatro autores, colocar los cuatro primeros y agregar "et al" o "y cols." según corresponda. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí.
- Título completo del artículo, en su idioma original.
- Nombre de la revista en que apareció, abreviado de acuerdo con la nomenclatura internacional (Index Medicus)
- Año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: Abeldaño A, Pelegrina MP, Neglia V, Kien MC, y cols. Linfoma cutáneo de células grandes CD 30+. Tratamiento con interferón alfa 2b. *Dermatol Argent* 2003;9:268-272.

b) Capítulos en libros: el orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

- Apellido e inicial del nombre del o de los autores del capítulo.
- Título del capítulo.
- Apellido e inicial del nombre del o de los autores del libro.

- Título del libro. Editorial, lugar y año. Páginas.
Ejemplo: Yaar M y Gilchrest B. Envejecimiento cutáneo, en Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ y cols. *Dermatología en Medicina General*. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2001: 1792-1802
- c) Textos electrónicos: el orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

Artículos en Revistas:

- Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, consignar los cuatro primeros más el agregado de "y cols." o "et al", según corresponda),
- Título completo del trabajo [tipo de soporte]
- Nombre de la revista, fecha de publicación, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normatizado (ISSN o ISBN).
Ejemplo. Myers M, Yang J, Stampe P. Visualization and functional analysis of a maxi-k channel fused to green fluorescent protein (GFP). [en línea], *Electronic journal of Biotechnology*, 15 de diciembre de 1999, vol. 2 , nro 3. <<http://www.ejb.org/content/vol2/issue3/full/index.html>>, [consulta: 28 de diciembre del 2000], ISSN 0717-3458.

Capítulos en Libros:

- Autor/es del capítulo
- Título del capítulo
- Autor/es del libro
- Título del libro, [tipo de soporte], editorial, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normatizado (ISBN).

Se encarece a los autores que se aclare al pie de la bibliografía si hay A.R.B. (ampliación de referencias bibliográficas), las cuales podrán ser remitidas por el autor a pedido del lector. Se recomienda la revisión de la bibliografía nacional y su inclusión.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

8.- Autores

Ver versión on line

9.- Agradecimientos

Ver versión on line

10.- Publicaciones múltiples

Ver versión on line

La publicación reiterada o duplicada no es aceptable.

Las entregas preliminares o publicaciones previas, esto es, la divulgación de información científica descrita en un trabajo que ha sido aceptado pero no publicado aún, en muchas revistas es considerada como violación a los derechos reservados. En casos excepcionales, y sólo con la aprobación del editor de la publicación primaria, podría aceptarse la entrega preliminar de información, por ejemplo, para prevenir a la población de un riesgo.

11.- Envío de manuscrito y formulario de recepción del trabajo

El pedido de publicación deberá dirigirse a:

Dermatología Argentina
Comité Editorial
derargentina@sad.org.ar
Callao 852, 2do piso
1023 - Buenos Aires
ARGENTINA.

Para más detalles el autor debe remitirse a la versión on line en: www.dermatolarg.org.ar.

★

Los antileucotrienos se han manifestado útiles en el manejo del asma. Montelukast parecería tener utilidad sólo en urticaria crónica asociada con sensibilidad a aspirina o a aditivos de alimentos, pero no así en urticaria crónica idiopática. Zafirlukast y el inhibidor de 5-lipooxigenasa -zileuton- no parecen tener eficacia en los distintos tipos de urticaria.

Di Lorenzo C.
Clin Exp Dermatol
2006;31:327-34

Lilian Moyano de Fossati

★

La mutación del oncogén BRAF (V600E): V-raf murine sarcoma virus oncogen homolog B1, se asocia con exposición solar. Se estudian 120 nevos melanocíticos adquiridos y 62 congénitos en relación con este gen. Los hallazgos permiten sugerir patogenias diferentes para los nevos congénitos medianos por un lado y los nevos congénitos pequeños y nevos adquiridos por otro.

Ichii-Nakato N
J Invest Dermatol
2006 May 10 [Epub ahead of print]

LMdeF

★

Los pacientes con trasplante cardíaco tienen una incidencia muy alta de cáncer de piel no-melanoma y que sigue además un curso agresivo. Resulta muy importante el consejo del dermatólogo en cuanto a la necesidad de la correcta protección solar.

Tavadia S
Clin Exp Dermatol
2006 31: 354-7

LMdeF

DERMATOLOGÍA ARGENTINA

Formulario de recepción de un trabajo y listado de requerimientos para los autores (fotocopie esta página, complete los ítem y adjúntela al manuscrito)

Autor responsable:

Te:

Fax:

E-mail:

- Carta de presentación
 - Título del manuscrito y sección sugerida para su publicación
 - Explicación de cualquier conflicto de interés
 - Firma del autor responsable
- Declaración escrita y firmada de transferencia de derechos de autor (ver página siguiente)
- Declaración escrita y firmada de autoría, de cada autor (ver página siguiente)
- Declaración escrita y firmada de conflictos de interés, de cada autor (ver página siguiente)
- Original y 2 copias del artículo completo, incluyendo página de título y resumen
- Manuscrito impreso en papel A4, a doble espacio, márgenes superior e inferior 30 mm y laterales 25 mm
- Páginas numeradas, en el ángulo superior derecho de cada una, comenzando con el título
- Página del título
 - Título del artículo
 - Nombres completos y grados académicos y pertenencia institucional de los autores
 - Nombre, dirección, TE, Fax y E-mail del autor responsable
 - Declaración de los fondos de financiamiento para este trabajo (si no los hubiera, especificarlo)
 - Declaración, de difusión pública, de potenciales conflictos de interés para cada autor
- Resumen y palabras clave en español e inglés (doble espacio) en hoja separada
- Referencias (doble espacio) en hoja separada
- Abreviaciones y lista de acrónimos en hoja separada
- Tablas, cuadros o gráficos, cada uno en hoja separada
- Fotografías adecuadamente identificadas, en diapositivas, papel color brillante o en CD en formato TIF, EPS O PSD en 300dpi en formato final.
- Epígrafe de ilustraciones (doble espacio) en hoja separada
- Los contenidos del manuscrito no han sido previamente publicados ni están siendo actualmente revisados para otra publicación
- El abajo firmante se reconoce responsable de la seriedad científica del trabajo descrito en este manuscrito
- Los coautores han visto y aprobado el manuscrito y firmarán cualquier eventual revisión del trabajo.

Firma del autor responsable, quien verifica
que lo mencionado arriba es correcto

Fecha

Dermatología Argentina

Sumario

Editorial

- ¿Por qué Medicina? 93
Alberto Woscoff
-

Educación Médica Continua

- Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte I** 94
Efectos adversos de las drogas inmunosupresoras e infecciones.
M. P. La Forgia
-

Trabajos originales

- Pseudolinfoma T por ácido valproico y lamotrigina** 108
J. Ruiz Beguerie, O. Stringa, C. Busso, J. Anaya, R. Valdez
- Detección y tipificación de HPV en lesiones orales** 114
R. Gutiérrez, M. C. Colacino, M. A. Picconi, V. Alonio, A. Teysiée, A. Keszler
- Síndrome de Reynolds: asociación de cirrosis biliar primaria y esclerodermia. A propósito de dos casos** 120
M. D. Hermida, M. J. Pelli, S. García, H. Cabrera
-

Sección Trabajos de Investigación

- Identificación y epidemiología de las distintas especies de *Malassezia* en la ciudad de Rosario** 125
M. A. Di Nicolantonio, G. Porfiri, L. Ramos, C. López, S. Ramadán, L. Bulacio, S. Mellado, M. Sortino, J. M. Cabrini,
R. Fernández Bussy

Sección Inmunodermatología**Interferones. Parte I****131**

R. Kolliker-Frers, M. Label, A. Woscoff, P. Troielli

Sección Dermatografía**Glándulas cutáneas****137**

L. Fernández Mego, M. C. López Santoro, A. Abeldaño

Sección La Piel en las Letras**139**

S. Carbia, R. Glorio

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?**Caso 1. Equimosis en pierna izquierda, púrpura y gingivitis****141**

J. Brusco, P. Martínez Chabbert, M. Bacchiocchi, M. Velocci, A. González Cocorda

Caso 2. Lesión tumoral en dorso**147**

J. Ruiz Beguerie, A. de Pablo, O. Stringa, J. Anaya, R. Valdez

Sección Congresos**American Academy of Dermatology. Anual Meeting 2006, San Francisco, EE.UU.****150**

L. Moyano de Fossati

Sección Patología Regional**Micetoma actinomicótico****151**

A. M. Lorenz, N. Cartagena, R. De los Ríos, M. E. Saadi

Sección Dermatólogos Jóvenes**Esclerosis tuberosa****143**

L. Cerrudo, C. Coll, L. Fernández Mego, M.C. López Santoro

Perlas Dermatológicas

L. Moyano de Fossati

EDITORIAL

¿Por qué Medicina...?

Años atrás, por iniciativa de un decano, un grupo de docentes entrevistaba individualmente a los aspirantes a ingresar a la Facultad. El diálogo duraba de 15 a 20 minutos y, entre otros temas, se indagaba el motivo de la elección por Medicina. La costumbre se arraigó en mí, y cuando se me presenta la oportunidad vuelvo a formular la pregunta: ¿Por qué Medicina?

Apartemos al joven que por tradición familiar o espejando su padre médico ha tomado la decisión.

La respuesta más simplista es: "Porque me gusta". El titubeo aparece ante: "¿Y por qué le gusta?". Las razones esgrimidas son varias: "Para ayudar a mis semejantes", "por el bien de la humanidad", "para descubrir nuevas cosas", y se sucederían los etcéteras. Ciertamente existen utópicas y loables intenciones, pero se desconoce la realidad cruda y en ocasiones decepcionante de la Medicina actual. Esas concepciones fantasiosas, propias de la juventud, explican que Medicina sea la profesión que escogen, por miles, los que desean iniciar el nivel terciario, superando ampliamente otras opciones.

Redunda recordar que la oferta médica ha superado en exceso la demanda, haciendo del médico la mano de obra más barata y reemplazable. Baste citar aquí al médico que trafica con la necesidad de sus colegas, por medio de prepagas, guardias y demás formas de explotación.

Para complicar el escenario, han proliferado las facultades de Medicina privadas, algunas de ellas de primer nivel, pero otras meros "enseñaderos" que facilitan el título. Un ex decano de la Facultad de Medicina de la UBA, que proclamaba y declamaba reiteradamente su amor y devoción por ella, al concluir su mandato organizó de inmediato una Facultad de Medicina privada. Valga el ejemplo.

Estamos viviendo momentos muy afligentes y vergonzosos en ocasión de elegir un rector. La única aristocracia valedera, la aristocracia del intelecto, brinda a la comunidad un espectáculo lamentable. Las imágenes de los medios muestran a una muchachada indómita, desprolija, agresiva, carente de todo respeto a sus profesores. Incluso en las paredes de la Facultad aparecieron pintadas con textos ridículos como "Gobierno de la Facultad por los estudiantes". Se invoca a la vieja Reforma Universitaria. ¡Cómo se desconocen su nobleza y propósitos! Cabe preguntarse si este grupo habrá alimentado los mismos sueños y propósitos que los llevaron a la Facultad.

Pero para tranquilidad de los bienintencionados, la mayoría del estudiantado no vocifera ni agrede y cumple su deber de estudiar, sin desinteresarse por la marcha de la Facultad. Por el contrario, se expresa educadamente en las asambleas o mediante el voto en oportunidad de elecciones.

Plantear los problemas es fácil, demasiado fácil. Encontrar soluciones exige capacidad y voluntad. En principio, estamos defraudando expectativas. La Facultad está superada en sus cupos de alumnos. La población no requiere más médicos, sino mejores médicos.

El requisito de ingreso no debe limitarse a contestar con acierto la prueba de selección múltiple. Es necesario informar al aspirante la realidad médica, evitando así futuras frustraciones. Es exponer la situación y las expectativas, las ventajas y las dificultades. Es, en síntesis, prevenir el abandono, ahorrando decepciones.

Y tal vez lo más imprescindible: el alumno debería dar su prueba de ingreso previa entrevista con un psicólogo o un sociólogo, que, sin carácter eliminatorio, aprobará sus condiciones u orientará hacia otras disciplinas más acordes con el aspirante. Todo ello en función de contar con mejores colegas para brindar una Medicina que satisfaga a pleno las ilusiones juveniles.

Alberto Woscoff
Director Honorario de Dermatología Argentina

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte I Efectos adversos de las drogas inmunosupresoras e infecciones

Cutaneous manifestations in solid organ recipients. Part I Adverse effects of the immunosuppressive treatments and infections

Marta Patricia La Forgia*

*Docente Adscripta Universidad de Buenos Aires. Profesora honoraria Universidad Maimónides. Médica Asistente de Planta, Unidad Dermatología, Hospital General de Agudos "Cosme Argerich", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Palabras clave: trasplante, inmunosupresores, infección.

Key words: transplant, immunosuppressive, infection.

Acrónimos utilizados en el artículo

ROS	Receptores de órganos sólidos
DIS	Drogas inmunosupresoras
GC	Glucocorticoides
CSA	Ciclosporina
TAC	Tacrolimus
AZA	Azatioprina
MFM	Micofenolato mofetil
RAPA	Rapamicina
PTLD	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
GAL	Globulina antilinfocítica
SUH	Síndrome urémico hemolítico

Introducción

El trasplante (Tx) de órganos es uno de los milagros de la medicina moderna. Desde 1960, casi medio millón de trasplantes han sido realizados en todo el mundo. Nuestro hospital ha sido pionero en la implementación de dicha terapéutica en el ámbito público y cuenta al respecto con una trascendente experiencia que comenzó en octubre de 1987. A fines de 2005, se llevaban realizados en el H. G. A. "C.

Argerich" 564 Tx renales, 311 hepáticos, 106 cardíacos y un pequeño número de combinados.

Los dermatólogos tenemos un rol importante en el diagnóstico y seguimiento de las afecciones cutáneas de los receptores de órganos sólidos (ROS), considerando que entre el 45 al 100% de los pacientes trasplantados examinados tienen alguna clase de lesión de piel. Además, la fotoeducación y la indicación de fotoprotección (sobre todo en la infancia),¹ podrían modificar la incidencia de cáncer de piel en ellos. Se han revisado previamente las manifestaciones dermatológicas de este grupo y se agruparon dentro de cuatro categorías principales: 1) efectos adversos de los inmunosupresores sistémicos, 2) infecciones, 3) lesiones premalignas y malignas y 4) misceláneas.²

Drogas inmunosupresoras (DIS) y sus efectos adversos

Los agentes pueden dividirse en inductores y de mantenimiento (Cuadro 1). Los primeros no se emplean en todas las series, si bien su uso se está incrementando. La base del

éxito del Tx deriva fundamentalmente del uso de las DIS de mantenimiento.^{3,4}

Cuadro 1. DIS divididas por acción y clase con nombre comercial, según el orden cronológico de aparición para su uso clínico. Modificada de Halloran.³

Agentes inductores

Muromonab-CD3 Orthoclone OKT3®
Globulina antitimocítica de conejo Thymoglobulin® (GAL)
Basiliximab Simulect®
Daclizumab Zenapax®
Alemtuzumab Campath®
Rituximab Rituxan®

Agentes de mantenimiento

Glucocorticoides (GC)
 Inhibidores de la calcineurina
Ciclosporina Sandimmune® / Neoral® (CSA)
Tacrolimus / FK506 Prograf® (TAC)
 Antimetabolitos
Azatioprina Imuran® (AZA)
Micofenolato mofetil/sódico CellCept®/Myfortix® (MFM)
 Macrólidos antimicrobianos
Rapamicina/sirolimus Rapamune® (RAPA)
Everolimus Certican®

Los esquemas terapéuticos han variado con el tiempo y también en relación con la introducción de nuevos desarrollos farmacológicos (Cuadro 2).⁵ Con respecto al Tx renal, el régimen más común es GC, TAC o CSA y MFM, siendo en el 20% de los pacientes de RAPA. En hepáticos, la mitad tiene regímenes con GC, TAC, en 50% se agrega MFM y en el 7%, RAPA. Los cardíacos usualmente reciben triple régimen.⁶

Las DIS cumplen su cometido a través de tres mecanismos de acción: la depleción del número de linfocitos, el desvío de su tráfico o el bloqueo de las vías de respuesta. Por otra parte, tienen tres clases de efectos: los terapéuticos, los no deseados (infecciones y cáncer) y los colaterales (toxicidad no inmunológica en otros órganos).³

Cuadro 2. Historia del trasplante, en relación a los progresos de las DIS. Modificada de Sayegh y Carpenter.⁵

Era experimental (1954-1962)
 Era de la azatioprina (1962-1983)
 Era de la ciclosporina (1983 al comienzo de los 90)
 Era actual (desde el comienzo de los 90 al presente)

Las manifestaciones de inmunodeficiencia como la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) están más relacionadas con la intensidad de la inmunosupresión (IS) que con el tipo de agente específico utilizado. Afortunadamente, los

nuevos agentes se asocian con menor incidencia de cáncer e infección, tal vez porque previenen el rechazo. La toxicidad no inmune es agente específica y frecuentemente está relacionada con el mecanismo de acción; por ejemplo, la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina refleja el rol del agente en la vasculatura renal.

Los agentes IS deplecionantes incluyen muromonab, globulina antilinfocítica (GAL), alemtuzumab y rituximab; son anticuerpos (Atc) que destruyen células T, B o ambas. La depleción de linfocitos T se acompaña de liberación de citoquinas que producen graves síntomas sistémicos, especialmente luego de la primera dosis; esto reduce el rechazo temprano pero incrementa el riesgo de infección y de PTLD, y puede continuar con rechazo tardío cuando el sistema inmune se recupera. Este proceso puede demorar meses o años en los adultos y no ser nunca completo en personas mayores. La depleción de linfocitos B es mejor tolerada; usualmente no se acompaña de liberación de citoquinas, pero es incompleta ya que muchas células plasmáticas son resistentes a los agentes en uso como el anticuerpo antiCD20.

Las drogas proteicas no deplecionantes (basiliximab, daclizumab) son Atc monoclonales o proteínas de fusión que reducen la respuesta sin comprometer poblaciones linfocitarias. El blanco típico es un mecanismo semirredundante como CD25, lo que explica la limitada eficacia y la ausencia de inmunodeficiencia. Además, como el blanco está expresado sólo en células inmunes, tienen baja toxicidad no-inmune y desencadenan escasa liberación de citoquinas.³

Con respecto a los GC, merece destacarse que la enfermedad cardiovascular se incrementa con su uso: en el 23% de los casos es isquémica; en el 15%, cerebral; y en el 15%, periférica, luego de 15 años de uso. En los niños, el crecimiento y el desarrollo se retrasan, y generalmente no alcanzan todo su potencial de maduración física y psíquica.

AZA, luego de la introducción de CSA, quedó como droga de segunda línea. Es un mielosupresor y puede ser causa de supresión hematológica demorada: debe suspenderse ante trombopenia (< 100 000) o leucopenia (< 2 000). La susceptibilidad a infección o tumores no es específica pero, con respecto a la última, debe considerarse que es mutagénica (induce rupturas cromosómicas). La hepatotoxicidad es frecuente ante hepatitis B y C, mientras que la pancreatitis es rara.

MME, la prodroga que libera ácido micofenólico, ha demostrado en estudios a gran escala ser superior a AZA en prevenir rechazo en Tx renal. Los protocolos que lo usan asociado a inhibidores de calcineurina mejoran la sobrevida y supervivencia del órgano trasplantado, reduciendo el rechazo temprano y tardío. Su manejo no requiere monitoreo de la concentración sanguínea, está libre de efectos tóxicos renales y cardiovasculares, y los principales son gastrointestinales (diarrea) y hematológicos (anemia, leucopenia). La enfermedad por citomegalovirus (CMV) puede incrementarse con su uso,

pero *in vitro* manifiesta actividad antineumocistis. El ácido micofenólico con cobertura entérica se ha introducido como alternativa (micofenolato sódico).³

Los inhibidores de la calcineurina incluyen **CSA**, el líder de la IS por dos décadas. La droga es linfocito T específica y, a niveles terapéuticos, disminuye la actividad de la calcineurina al 50%; la absorción gastrointestinal es variable e incompleta, por lo que debe monitoreársela. Es metabolizada por el citocromo P450 III-A y se deben considerar posibles interacciones farmacológicas (Cuadro 3). Los efectos adversos están en relación con la concentración, y los extracutáneos son nefrotoxicidad, hipertensión, mialgias, artralgias, diarrea, náuseas, anorexia, anemia, hiperlipidemia, hiperpotasemia, hiperuricemia y temblor, parestesias y cefalea. Puede inducir síndrome urémico hemolítico (SUH) y diabetes mellitus posTx. Recientes desarrollos incluyen monitoreo del pico de absorción a las 2 horas de la toma, como mejor reflejo de la exposición a la droga. ISA(TX) 247, una ciclosporina modificada, está en estudio y ha demostrado eficacia superior *in vitro*.⁷ El **TAC** compromete otra inmunofilina, FK506-proteína de unión 12 (FKBP12), para crear un complejo que inhibe la calcineurina con mayor potencia molar que CSA, si bien la eficacia es similar. Al igual que CSA, causa nefrotoxicidad, SUH y, con menor frecuencia, hiperlipidemia, hipertensión, parestesias, edema periférico, mialgias y problemas dermatológicos. Los nuevos desarrollos incluyen preparaciones de liberación modificada para administrar en una sola toma. Su empleo se ha incrementado y es ahora el inhibidor de calcineurina dominante, si bien el uso de cada uno (TAC y CSA) depende del riesgo individual en cada paciente: ante la posibilidad de hipertensión, hiperlipidemia o rechazo, se opta por TAC; mientras que en pacientes obesos o mayores con riesgo de diabetes, por CSA.

Sirolimus (RAPA) y **everolimus** se engranan con FKBP12 para crear complejos que inhiben el blanco de la rapamicina (mTOR: proteína blanco de la rapamicina o sirolimus) y no la calcineurina. Los efectos inmunotóxicos comprenden hiperlipidemia, trombocitopenia y retardo en la curación de heridas. Otros efectos descriptos son recuperación demorada de la necrosis tubular aguda en Tx renal, reducción de la concentración de testosterona, aumento de la proteinuria y neumonitis. Por otra parte, la enfermedad por CMV puede verse reducida. Si bien fueron desarrollados para combinar con CSA, el uso conjunto incrementa nefrotoxicidad, SUH e hipertensión.⁴

Los efectos adversos cutáneos de las DIS (Cuadro 4) y fundamentalmente las de mantenimiento tienen, sobre todo en mujeres y jóvenes ROS, más impacto en el índice de calidad de vida que la historia de cáncer de piel,⁹ lo que implicaría que no podemos considerarlos problemas menores (Fotos 1 y 2).

Cuadro 3. Principales interacciones de CSA, TAC y RAPA. Modificado de Renoult y cols.¹³

Antimicrobianos que disminuyen los niveles séricos	
Antibióticos	Imipenem Ticarcilina Rifampicina Rifabutina
Antifúngicos	Caspofungina (con TAC)
Antimicrobianos que incrementan los niveles séricos	
Antifúngicos	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Voriconazol
Antibióticos	Eritromicina Josamicina Claritromicina Azitromicina (e.v.)
Antimicrobianos que interactúan con CSA y TAC con nefrotoxicidad adicional	
	Anfotericina Cotrimoxazol Foscarnet Aciclovir

Infecciones

La infección en el paciente trasplantado deviene una de las principales complicaciones del Tx.¹⁰ Los microorganismos causales pueden ser considerados oportunistas, ya que no se comportan habitualmente como patógenos excepto en el huésped inmunodeficiente (ID), o son ordinariamente patógenos y tienen en los ID un curso inusualmente agresivo o diseminado.¹¹

La infección tiene consecuencias directas, derivadas de la invasión microbiana, e indirectas, como la liberación de citoquinas locales y sistémicas, factores de crecimiento y quimioquinas. Las indirectas pueden producir un efecto adicional de IS que abre la puerta a los oportunistas, causando injuria al injerto (rechazo crónico) y desarrollo de ciertas malignidades (Figura 1).

Casi todas las infecciones que pueden desarrollarse en el primer mes posTx ocurren porque: a) estaban presentes previamente en el receptor (generalmente bacterianas); b) fueron transmitidas por el injerto; o c) fueron causadas por la cirugía (*Candida* o bacterias).^{11,12}

La secuencia y los principales patógenos involucrados pue-



Foto 1. Hipertricosis facial por CSA en trasplantada renal.



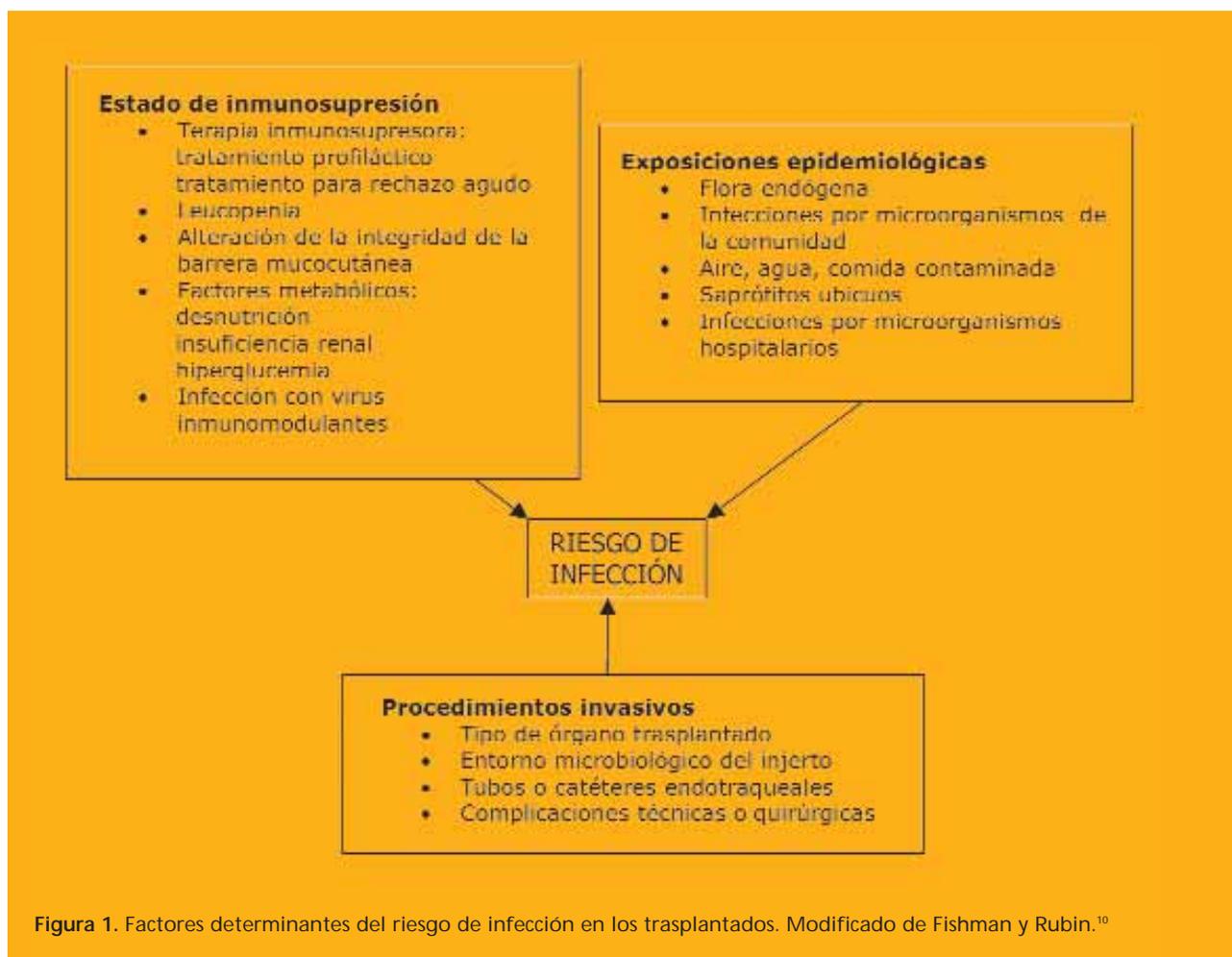
Foto 2. Hipertrofia gingival por CSA en trasplantado cardíaco.

den verse en el Cuadro 5, mientras que la relación entre las distintas DIS y la infección queda reflejada en el Cuadro 6. La afectación cutánea en infecciones posTx es habitualmente atípica o inespecífica: la lesión única y crónica sugiere compromiso localizado, mientras que las erupciones o las lesiones difusas o agudas sugieren diseminación sistémica. El diagnóstico debe confirmarse con la identificación estricta del patógeno, y es necesario considerar la posibilidad de encontrar más de un agente por lesión.¹⁴ En el Cuadro 7 se consignan sugerencias orientadoras para optimizar la evaluación del material de piel ante infección en ROS. Las infecciones que han sido referidas como más frecuentes mientras que para otras son las causadas por virus, hongos y en menor proporción bacterias. En nuestra casuística, los virus y los hongos fueron prevalentes.²

Cuadro 4. Manifestaciones cutáneas adversas de las DIS.

Globulina antilinfocítica (GAL)	Urticaria
Rituximab	Prurito. Erupción cutánea. Urticaria.
Basiliximab	Hipertricosis. Retraso de curación de herida quirúrgica. Urticaria.
Daclizumab	Manifestaciones anafilácticas (raras).
Glucocorticoides	Redistribución de la grasa corporal (giba dorsal, cara de luna llena). Acné (monomorfo, sin comedones). Estrías violáceas (localizadas en axilas, ingles y tronco). Púrpura, equimosis y telangiectasias. Eritema facial. Piel atrófica y friable.
Ciclosporina	Hipertricosis. Hiperplasia gingival. Alteraciones de la unidad pilosebácea: hiperplasia sebácea, quistes epidérmicos, foliculitis y queratosis pilar. Alopecia areata. Flushing.
Tacrolimus	Alopecia. Prurito. Erupción cutánea.
Micofenolato mofetil	Acné. Erupción cutánea.
Rapamicina[®]	Aftas orales, epistaxis, gingivitis y fisura labial. Acné, foliculitis cuero cabelludo, hidradenofoliculitis. Edema crónico y angioedema. Onicopatías.
Azatioprina	Erupción en menos del 2%. Alopecia.

Xerosis, ictiosis, hiperpigmentación y enfermedad de Kyrle fueron descritas como consecuencia de la terapia inmunosupresora, pero no se las puede relacionar de forma concluyente con la acción de un fármaco específico.



Cuadro 5. Secuencia de infecciones. Modificado de Renoult y cols.¹³

0-1 mes: infecciones bacterianas o candidósicas relacionadas con la cirugía, infecciones del tracto urinario (más frecuente en Tx renal), contaminación del órgano, herpes simple, herpes 6, Aspergillus spp., parvovirus.

1-6 meses: infecciones virales por CMV; EBV, VVZ, HHV 6, virus BK adenovirus, virosis respiratorias adquiridas de la comunidad (más frecuente en Tx pulmonar), Nocardia spp, Listeria monocitogenes, Mycobacterium spp, Pneumocystis jiroveci, Aspergillus spp, Criptococcus neoformans, Toxoplasma gondii.

> 6 meses: infecciones del tracto urinario, virus BK, VVZ, papilomavirus, parvovirus.

En contexto de rechazo crónico: Aspergillus spp, Criptococcus neoformans, Pneumocystis jiroveci, Listeria monocitogenes.

Cuadro 6. Riesgo de infección en relación con distintas DIS. Modificado de Renoult y cols.¹³

Anticuerpos monoclonales antiCD-30KT3: incrementado para CMV y PTLD asociada a EBV.

Anticalcineurina (CSA y TAC): incrementado para PTLD asociada a EBV, infección por BV.

Sirolimus (RAPA): incrementado para infecciones de herida (¿?) y neumonitis (¿?) y disminuido para PTLD asociada a EBV e infección por BV.

MMF: incrementado para CMV (especialmente a altas dosis) y disminuido para PTLD asociada a EBV.

Corticosteroides (GC): incrementado para todo tipo de infección.

Cuadro 7. Procesamiento de la piel para la evaluación de infecciones oportunistas. Modificado de Chevrant-Breton.¹¹

Material cutáneo obtenido por: biopsia, curetaje, punción, pelo, uñas, etc.

Transporte

Solución fisiológica (bacterias y hongos)

Medio especial (virus)

Formol (examen histopatológico)

Preparaciones para examen directo

Hongos: hidróxido de potasio (por la presencia de queratina); examen en fresco (o con una gota de solución fisiológica; p. ej., hongos dematiáceos, mucorales); tinta china (*Cryptococcus*); azul de metileno (*Demodex folliculorum*)

Tinciones

Gram

Ziehl Neelsen

Giemsa

Kinyoun (Nocardia)

Immunofluorescencia (Herpes virus: CMV, HSV, HZV, EBV)

PCR: (herpes virus)

Técnicas de hibridación en tejidos: (PTLD/ EBV)

Examen histopatológico

Hematoxilina-eosina

Tinción de PAS

Metenamina Ag (Gomori-Grocott)

Ziehl Neelsen

PCR

Cultivos

Bacterias aeróbicas y anaeróbicas: tioglicolato, agar-sangre, agar chocolate, CLDE

Micobacterias atípicas (a 25-37 °C): Lowenstein-Jensen, Stonebrink, Middle Brock (7h 10 agar)

Hongos: Sabouraud, Lactrimel, medios especiales (para dematiáceos)

Hongos

Los agentes etiológicos varían entre dermatofitos comunes, esporos como *Candida* spp., *Malassezia* spp. y hongos dimórficos a moho emergentes como *Fusarium* spp. y *Pseudallescheria boydii*. Tamaña variedad del espectro causa una igual variedad de aspectos clínicos y, si bien las lesiones pueden ser típicas, no es inusual que el aspecto sea ambiguo, pudiendo ser las lesiones cutáneas, tanto signo de infección micótica trivial como de enfermedad diseminada, potencialmente fatal.^{11,16}

Las primeras en aparecer son las causadas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., hongos dematiáceos y foliculitis por *Pityrosporum* (*Malassezia*); las debidas a *Cryptococcus* aparecen después de los 6 meses y las dermatofitosis se van incrementando con el tiempo, mientras que las originadas por *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y

Blastomyces dermatitidis pueden aparecer en cualquier momento. El diagnóstico de las infecciones micóticas no puede basarse en signos patognomónicos. Las manifestaciones no son específicas e incluyen úlceras, placas, pápulas o nódulos y pueden variar, de modo que es necesario efectuar biopsia cutánea con cultivo para hongos.¹¹

Candidosis. Las especies de *Candida*, especialmente *albicans*, son la causa más común de infección micótica sistémica.¹⁷ El/los patógenos de la especie pueden causar infección mucocutánea superficial, invasiva local (en tracto urinario o gastrointestinal) o invasiva diseminada. La presentación más común de las formas superficiales son las reconocidas seudomembranas blanquecinas que se encuentran en mucosa oral, lengua, paladar y faringe. Las invasivas asocian fiebre, mialgias (causada por microabscesos musculares) con papulonódulos no dolorosos de centro pálido, ocasionalmente purpúrico, o lesiones pustulares necróticas.¹⁵ La profilaxis con fluconazol indicada en algunos casos de Tx hepático o Tx de páncreas ha aumentado la incidencia de especies no *albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitanea*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*). El tratamiento incluye la remoción de catéteres cuando sea posible y el uso de fluconazol 400 mg/d o anfotericina B 0,6-0,7 mg/d.

Aspergilosis. El *Aspergillus* (*A. fumigatus* [90%], *A. flavus* y *A. niger*), un hongo con hifas hialinas tabicadas, es la segunda infección por hongos oportunistas más frecuente. La frecuencia de aspergilosis invasiva en el Tx renal es aproximadamente del 2%, mucho menor que la descrita en el Tx hepático (4-17%) o en el de médula ósea (MO) (5-20%). El hongo ingresa habitualmente por vía respiratoria; las manifestaciones cutáneas son secundarias a la diseminación sistémica o producto de infección cutánea primaria cuya vía de acceso son, por ejemplo, los catéteres o los traumas de renovación de vendajes. La manifestación clínica más frecuente es la afectación pulmonar. Las manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas o violáceas, nódulos o placas hemorrágicas o necróticas, celulitis, abscesos o papulonódulos diseminados. El paciente con antecedentes de tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, cursa con fiebre que no remite con terapia antibiótica, distrés respiratorio y erupción cutánea con tendencia a la necrosis. La anfotericina B es el tratamiento de elección a pesar de la escasa respuesta en pacientes inmunodeprimidos. Debe utilizarse a las dosis máximas toleradas (1-1,5 mg/kg/día). La formulación liposomal tiene la ventaja de menor toxicidad renal y mejor tolerancia. Azólicos de tercera generación, itraconazol y caspofungina han sido propuestos como alternativas, pero la mortalidad sigue siendo elevada.

Otras hialohifomicosis, raras pero emergentes, como *Fusarium* (especialmente *F. solanum*), *Paecilomyces lilacinus* o *Scedosporium* (*S. apiospermum*) y especies causantes de micetoma como el *Acremonium*, han sido comunicadas.¹¹

Criptococosis. El *Cryptococcus neoformans*, saprófito del suelo, se adquiere habitualmente por inhalación y origina síntomas luego de la diseminación por el torrente sanguíneo, preferentemente a SNC o piel (10-20% de los casos). Las lesiones cutáneas son secundarias a la diseminación, pueden aparecer antes de que ésta se haga manifiesta y excepcionalmente son primarias. Muchas variantes no específicas de presentación han sido descritas: pápulas ocasionalmente umbilicadas parecidas al molusco contagioso, vesículas, pústulas, masas subcutáneas tipo quistes, placas vegetantes, úlceras orales, púrpura, celulitis. Se localizan preferentemente en cabeza y cuello.¹⁸ Se sugiere terapia primaria con anfotericina B ante afectación del SNC, infección diseminada o fungemia, y fluconazol en la infección limitada a pulmón. La terapia de mantenimiento por 6 meses se asoció con bajo riesgo de recidiva.

Coccidioidomicosis. *Coccidioides immitis* es un hongo dimorfo, endémico de zonas semidesérticas en América, cuya reactivación afecta a entre el 1 y el 8% de los IS por Tx que viven en áreas endémicas.¹⁹ El hongo ingresa por vía inhalatoria y la primoinfección suele ser asintomática. Las manifestaciones cutáneas de la forma diseminada consisten en papulonódulos, placas verrugosas, absesos, úlceras y fistulas de drenaje por compromiso óseo. Se ha descrito transmisión en Tx pulmonar y Tx renal.²⁰ El tratamiento se realiza con itraconazol o fluconazol; la anfotericina B se reserva para la progresión rápida.²¹ La caspofungina se ha usado en coccidioidomicosis pulmonar ante el deterioro de la función renal provocado por fluconazol o anfotericina B indicadas previamente.²² La profilaxis debe mantenerse en las áreas endémicas²³ y puede sugerirse ante donantes que provengan de dichas locaciones.

Histoplasmosis. Las lesiones diseminadas provocadas por *Histoplasma capsulatum* que ingresa por vía inhalatoria pueden afectar la piel en aproximadamente el 20% de los casos. Las lesiones orales ulceradas, nodulares o vegetantes son frecuentes y la diseminación a piel se manifiesta con erupción eritematosa, celulitis o eritema nodoso.²⁴ La posibilidad de reactivación se considera baja aun en áreas hiperendémicas.²⁵ La profilaxis no se sugiere ante Tx de órgano sólido, y como tratamiento se indica itraconazol 400 mg/d; la anfotericina B se reserva para enfermedad grave o como inicio de tratamiento, y se han obtenido buenos resultados con voriconazol.

Paracoccidioidomicosis. Es la más común de las micosis endémicas de América Latina. *Paracoccidioides brasiliensis* ingresa por vía inhalatoria y, con menos frecuencia, por piel y mucosas. La presentación en ROS ocurre muchos años posTx y existen pocos casos. Las lesiones cutáneas se asociaban al compromiso pulmonar, con infiltrados intersticial y alveolar, y fueron descritas como pápulas hiperqueratósicas faciales y en miembros.²⁶ El tratamiento se inicia con anfote-

ricina B ante afección diseminada, que luego se rota o asocia a itraconazol.

Alternariosis. *Alternaria* es causa de infecciones cutáneas nodulares tipo tumoral que contienen gránulos (micetomas), así como de sinusitis, periodontitis y queratitis. Las lesiones son papulonodulares, ulcerosas o vegetantes, múltiples o solitarias, y se ubican en miembros o en la cabeza. Si se puede, debe efectuarse excisión y tratamiento con anfotericina B o imidazólico durante meses ya que pueden producirse recidivas.²⁷

Hay comunicaciones que describen otras especies de hongos dematiáceos causantes de micetomas: *Exophiala*, *Bipolaris* y *Exeserohilum*, *Wangiella dermatitis* (*Fonsecae* o *Phialophora*) y *Cladophialophora bantiana*. Feohifomicosis y cromblastomicosis producidas por dematiáceos afectan también la piel en receptores de trasplantes.¹¹

Cigomicosis o mucormicosis causadas por hongos no tabicados de tendencia angioinvasiva, de los géneros *Rizopus* o *Mucor*; fueron descritas en Tx como ectima gangrenoso o celulitis profunda (Foto 3).¹¹



Foto 3. Mucormicosis en trasplantado renal.

Micosis superficiales. La incidencia de micosis superficiales como pitiriasis versicolor (PV) y candidiasis oral es mayor en estos pacientes, mientras que las dermatofitosis, de las que *T. rubrum* es el más comúnmente aislado, se presentan con la misma frecuencia que en la población general.²⁸ Sin embargo, en nuestra casuística se ha observado la infección del folículo (granuloma tricofítico de Wilson) en varios pacientes. PV tiene alta incidencia en la población pediátrica, y las lesiones en algunos pacientes son extensas y recurrentes.

Bacterias

Los agentes infecciosos bacterianos que se desarrollan posTx inmediato están habitualmente relacionados con el proce-

dimiento quirúrgico: *Staphylococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Posteriormente, pueden involucrarse bacterias atípicas, micobacterias y actinomicetos. La frecuencia de presentación se encuentra en relación con el riesgo epidemiológico del lugar de referencia.¹¹

Bacterias Gram (-). *Pseudomonas aeruginosa* puede producir ectima gangrenoso y/o celulitis necrosante. Otros Gram (-) y estafilococo meticilinoresistente pueden también causarlas. Las lesiones son la expresión cutánea de sepsis y pueden comenzar como vesículas, ampollas o placas eritematocianóticas que progresan a ulceración y necrosis. La celulitis necrosante o gangrenosa tiene curso fulminante. Los nódulos subcutáneos son una presentación infrecuente de la sepsis por *Pseudomonas*, no descritos en receptores de trasplante. La debridación de las lesiones debe acompañar al tratamiento antibiótico.²⁹

Foliculitis. La foliculitis se incrementa después de los 12 años y es tratada exitosamente con antibacterianos tópicos.³⁰ De acuerdo con lo observado en nuestros pacientes, puede presentarse como efecto colateral del uso de GC, corresponder a etiología bacteriana o micótica (*Malassezia*) o como foliculitis eosinofílica, cursando en este último caso con prurito. La foliculitis eosinofílica fue descrita en Tx de MO y otros estados de inmunodeficiencia (SIDA); nuestros casos cursaron con episodios autolimitados y respondieron a la terapéutica antihistamínica.

Micobacteriosis. La tuberculosis (TBC) está aumentada varias veces en los receptores de Tx, con un índice mucho más alto en los países de mayor riesgo epidemiológico: 0 a 1,3% en EE.UU., 0,8 a 1,6% en España, y 3,5, 11, 11,8 y 14,5% en Arabia Saudita, Sudáfrica, India y Pakistán, respectivamente.³¹ El compromiso de la piel en micobacteriosis cutánea puede clasificarse como inoculación por foco exógeno, por foco endógeno o por diseminación hematógena (lupus vulgaris, nódulos o abscesos y diseminación miliar aguda). Recientemente se ha definido a la TBC por expansión paradójica como la transitoria expansión de una lesión preexistente o la aparición de nuevas lesiones mientras se realiza un tratamiento adecuado. El espectro de lesiones incluye eritema, úlceras, nódulos o pápulas eritematosos, y a veces las lesiones son indistinguibles de celulitis o erisipelas de etiología bacteriana. El tratamiento requiere especial cuidado por las posibles interacciones (Cuadro 4) y debe monitorearse; es recomendable que sea de duración prolongada, por más de 12 meses.^{31,33}

Las micobacterias no tuberculosas tienen, según las comunicaciones, incidencias variables en Tx de riñón (0,16-0,38%), corazón (0,24-2,8%), pulmón (0,46-2,3%) e hígado (0,04%), así como en Tx de MO. Las micobacterias de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum-chelonae* y *M. haemophilum*, entre otros) son menos frecuentes que en Tx de MO y se asocian con infección del caté-

ter. *Micobacterium kansasii* es el agente más común en Tx cardíaco y el segundo en Tx renales (el primero es *M. fortuitum*); en pulmón e hígado, los más comunes son *M. avium* o complejo *M. avium*. La manifestaciones cutáneas (en 1/3 de los casos) pueden presentarse entre pocos meses y hasta 10 años postTx.³⁴

Lepra. Es rara, con sólo 11 casos comunicados en ROS. La mayoría provenía de zonas endémicas y tenía clínica de multibacilar; la respuesta al tratamiento asociado con las DIS fue buena.³⁵⁻³⁷ Si bien la posibilidad de transmisión por el injerto no puede excluirse, la manifestación postTx puede corresponder a una lepra no diagnosticada previamente y manifestada por el estado de ID. En un ROS hepático, que no hemos comunicado previamente, se manifestó como eritema nodoso leproso. **Nocardiosis.** La nocardiosis cutánea (*Nocardia brasiliensis*) puede presentarse como micetoma y menos frecuentemente como compromiso primario agudo o secundario en enfermedad diseminada. La forma aguda cutánea se manifiesta como absceso, celulitis, pústulas, ampollas o úlcera crónica rezumante. Las lesiones progresan con rapidez y son dolorosas. La puerta de entrada suele ser un trauma cutáneo mínimo. La primera línea terapéutica son las sulfonamidas, que resuelven las lesiones en 1 a 3 meses; se sugiere mantener su administración durante 12 meses en el huésped IS. Otras opciones son ceftriaxona o carbapenem.³⁸

Se ha descrito actinomicosis facial por *Actinomyces israelii* en un receptor de trasplante renal.

Otras infecciones bacterianas atípicas referidas son botriomicosis, malacoplaquia y bartonelosis.¹¹

Parásitos

Escabiosis. La sarna noruega se ha comunicado en IS por Tx de MO y en un trasplantado renal con caracteres similares a la enfermedad de Darier.³⁹ Recientemente hemos asistido a una pequeña epidemia de escabiosis clínicamente indiferenciable de la de individuos ID en el centro de atención ambulatoria de trasplante renal. Nuestra conducta consistió en el tratamiento del caso índice con ivermectina oral y de todos los contactos familiares y nosocomiales con permetrina tópica, con las medidas epidemiológicas convencionales.^{40,41}

Enfermedad de Chagas. La situación endémica de la tripanosomiasis americana resulta en una mayor consideración acerca del posible diagnóstico de la afección en nuestro medio. La reactivación en el paciente trasplantado se puede manifestar por lesiones cutáneas de celulitis (chagoma de reactivación) o nódulos, y más raramente como pápulas o paniculitis (eritema nodoso).^{42,43} El estudio histopatológico permite la detección de los amastigotes intracelulares del *Trypanosoma cruzi*, aun cuando la detección de parasitemia resulte negativa. Para el diagnóstico se efectúa el estudio con peroxidasa antiperoxidasa con anticuerpos monoclonales. El tratamiento se realiza con benznidazol o nifurtimox; también



Foto 4. Celulitis ("chagoma de reactivación") en trasplanta- do renal.

se ha propuesto allopurinol (Foto 4).

Leishmaniasis. Las formas cutaneomucosas son excepcionales en receptores de trasplantes, a diferencia de las formas viscerales.^{44,46}

Strongiloidosis. Existen casos fulminantes de diseminación de este nematodo intestinal en pacientes con sepsis y compromiso gastrointestinal y pulmonar. Las manifestaciones cutáneas son purpúricas de patrón reticular.⁴⁷

Amebiasis. Se han comunicado nódulos ulcerados que revelan la infección por *Acanthamoeba* en el estudio histopatológico en pacientes ROS.⁴⁸

Toxoplasmosis. Hemos observado la excepcional manifestación cutánea de infección por *Toxoplasma gondii* en un ROS cardíaco; se trató de una lesión papuloide purpúrica en pene que precedió un desenlace fatal.

Virus

El segundo período posTx está clásicamente asociado con las infecciones oportunistas y por virus.^{49,50} La incidencia se estima en 32% de los Tx renales. El espectro viral está dominado por CMV, si bien su incidencia ha disminuido como consecuencia del empleo de profilaxis. Por otra parte, se considera que la infección viral está relacionada con carcinogénesis: se ha detectado ADN de virus del papiloma humano (HPV) en carcinomas espinocelulares (CEC), de CMV en CEC múltiples y de herpes virus 8 (HV8) en Kaposi.^{51,52}

CMV. La infección primaria no suele ser evidente: como otros HV, permanece latente y se reactiva en IS. Los pacientes seronegativos pueden adquirir la infección del donante. La infección por CMV influye en el estado inmune del paciente (incremento del riesgo de infecciones fúngicas invasivas y de trastornos linfoproliferativos): la respuesta inmunológica que promueven los antígenos virales inducen citoquinas capaces de producir lesión tisular en el órgano injertado, lo cual lleva

al rechazo agudo o crónico. Los pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV son los receptores seronegativos de donantes positivos, y los seropositivos que deben recibir OKT3 o GAL para inducción o ante rechazo. La presentación del síndrome CMV con fiebre, leucopenia, linfocitos atípicos, hepatomegalia, mialgia y artralgia es la forma primaria más frecuente en Tx renal. Las manifestaciones dermatológicas no son frecuentes, e incluyen erupciones no específicas que respetan palmas y plantas, papulopústulas foliculares, erupciones vesicoampollares o lesiones ulcerosas de zona anal o genital. La asociación con síntomas del síndrome CMV puede sugerir el diagnóstico. Éste se basa en la serología con curva ascendente de Ig, antigenemia CMV o la detección por PCR en muestras de tejidos. Muchos consideran a la antigenemia pp65 superior para detectar una terapia inadecuada o una resistencia precoz. El tratamiento se realiza con ganciclovir endovenoso, asociado o no a globulina hiperimmune; el foscarnet es la alternativa en resistentes, y la profilaxis (tratamiento preventivo) está indicada en pacientes de alto riesgo.⁵³ Valganciclovir, un éster de valina del ganciclovir con mejor biodisponibilidad, parece ser una alternativa promisoriosa.⁵⁴

Herpes simple. Puede manifestarse como ulceraciones mucocutáneas extensas, pápulas hiperqueratósicas, nódulos en la lengua y ulceraciones en mucosa oral. El panadizo herpético ha sido una manifestación observada en nuestros pacientes. La reactivación localizada en piel y/o mucosas puede generalizarse, por lo cual el tratamiento debe realizarse precozmente. A mayor IS mayor riesgo, por lo que la profilaxis merece consideración.

Varicela-zoster. Su incidencia varía entre 3 a 25%, de acuerdo con el órgano y el centro donde se realiza el Tx.⁵⁵ La mayoría se presenta dentro del año posterior con mayor gravedad: manifestaciones de varicela necrótica generalizada con posible afectación pulmonar, hepatitis, síndrome de Reye, combinación zoster varicela (diseminación de al menos 20 vesículas por fuera de la zona metamérica) y alta tasa de cicatrices cutáneas y neuralgia posherpética (a pesar del uso de corticoides en el esquema IS, que es, en general, a bajas dosis). Se ha propuesto que previo el rastreo de Ig específica y ante negatividad o títulos bajos, los potenciales ROS podrían beneficiarse con la inmunización para varicela como forma de reducir la morbilidad por esta infección.

La guía terapéutica recomendada consiste en aciclovir (5 mg/kg, c/8 h) para enfermedad grave y aciclovir (1000 mg/d), valaciclovir (1 g tres veces) o famciclovir (250 mg tres veces) por 7-10 días. La profilaxis de rutina se usa durante el primer mes en pacientes cardíacos, en los que reciben terapia de inducción o en aquellos con herpes orales o genitales recurrentes. La terapia antiCMV puede reducir la mortalidad por HZ, pero no afectaría su incidencia.⁵⁵

Herpes virus 6 y 7. Ambos comparten similitudes con CMV



Foto 5. Moluscos contagiosos en cuero cabelludo en trasplantada renal.



Foto 6. HPV genital en trasplantado cardíaco.

y se los ha implicado, sobre todo a HHV6 (cuya variante B causa eritema súbito), como patógenos potencialmente graves en trasplantados. La erupción cutánea ha sido referida, entre otros hallazgos clínicos, como manifestación de infección por HHV6.⁵⁶

HHV8. En el contexto de la IS, el HHV8 ha sido vinculado con sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman y linfoma de efusión primario. El hallazgo del HHV8 ha permitido descubrir mucho de la patogenia del sarcoma de Kaposi, si bien no están disponibles aún los resultados de estudios prospectivos con respecto al uso de antivirales en la profilaxis.⁵⁷

Virus de Epstein Barr. El efecto más importante del virus de Epstein Barr (VEB) es su rol en la patogenia de la PLTD. Se sugiere que la terapia antiviral, particularmente ante IS intensa, puede ser beneficiosa al disminuir la replicación EBV y de CMV.⁵⁸ Los pacientes infectados pueden desarrollar leucoplasia oral vellosa. La existencia de receptores de membrana en los queratinocitos orales explica su predilección por los bordes laterales de la lengua. Las lesiones blanquecinas no removibles y de superficie corrugada pueden ser unilaterales o bilaterales. En muchos casos no se requiere tratamiento; las opciones disponibles son antivirales y retinoides tópicos, entre otros.⁵⁹

Poxvirus. Molusco contagioso. Puede presentarse con baja frecuencia y con manifestaciones atípicas o floridas. Las lesiones se observan especialmente en pubis o barba. El rasurado las disemina. Ocurren más frecuentemente en trasplantados cardíacos. La remoción local es de elección (Foto 5).⁶⁰

Hepatitis C. La infección por el virus de la hepatitis C es común en pacientes inmunocomprometidos y muchas manifestaciones extrahepáticas, particularmente cutáneas, están asociadas: vasculitis leucocitoclásicas (generalmente por crio-

globulinemia mixta), porfiria cutánea tarda y liquen plano, habiéndose descrito las primeras en receptores de trasplante.⁶¹

HPV. Tarde o temprano los pacientes ROS manifiestan infección por HPV, y el número de lesiones es creciente luego del trasplante. Las verrugas se presentan en manos, pies y genitales, y son generalmente múltiples y resistentes a tratamientos convencionales (Foto 6).⁶² Los análisis clínicos e histopatológicos han demostrado la progresión de verrugas a lesiones displásicas y a carcinoma invasivo: las verrugas, consideradas usualmente benignas en los inmunocompetentes (IC), tienen importancia pronóstica diferente en los ID. El ADN de HPV se encuentra en más del 80% de los carcinomas espinocelulares (CEC) en pacientes trasplantados.⁶³ La infección frecuentemente es mixta, con HPV cutáneo o mucoso asociado, a diferencia de los CEC de los IC, donde es del 30% y con infección única en la mayoría. Los tipos 5 y 8 implicados en la epidermodisplasia verruciforme (EV) son los más frecuentemente hallados en los ROS, si bien otros tipos de HPV pueden estar involucrados. Las proteínas codificadas por los genes E6 Y E7 de los tipos 16 y 18 son los candidatos que tienden a ser más estudiados como patogénicos en CEC. Los estudios realizados in vitro no han podido demostrar potencial oncogénico de los tipos 5 y 8; probablemente la alteración inmune en EV, similar a la de los ROS, facilita la progresión tumoral en los sitios expuestos a radiación ultravioleta. La edad, duración del Tx, fototipo y la exposición solar acumulativa, cada una de ellas, relevantes para el desarrollo de cáncer de piel, pueden también alterar la portación de HPV.

Debe vigilarse la efectividad de la terapéutica, que en principio se realizará con técnica destructiva local, y biopsiar eventualmente toda lesión sospechosa. En nuestra experiencia,

para las lesiones virales, potencialmente cancerosas de estos pacientes, se prefiere optar por un tratamiento destructivo local y luego iniciar imiquimod (que por su rol de inductor de respuestas celulares Th1 reconstituiría la inmunidad local probablemente alterada por HPV⁶⁴) para control de recidiva. Esta conducta está sujeta a futuras recomendaciones que surjan de estudios controlados, siendo reconocido el valor de una terapéutica autoadministrada en esta población, frecuentemente sometida a terapias quirúrgicas.

Agradecimientos

A los Dres. Rubén Schiavelli, Alejandra Abeldaño y Graciela Pellerano, por su lectura crítica. A la Dra. Elena Maiolo y Bioq. Leonor Cardozo, por sus aportes al Cuadro 7.

Marta Patricia La Forgia: Cochabamba 774 1º "A" - (1150) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. E-mail:

Referencias

1. La Forgia M, Pellerano G, Pelegrina P, Portaluppi M, Chouela E. Encuesta de fotoeducación en pacientes pre y post trasplante. Arch Arg Dermatol 2002;52:31-34.
2. La Forgia M, Portaluppi M, Pellerano G, Chouela E. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados. Nuestra experiencia. Pren Méd Argent 2003; 90:677-683.
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004;351: 2715-2729.
4. Pouteil-Nole C. Immunosuppressive treatments. En: Euvrard S, Kanitaksi J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. Paris: John Libbey Eurotext; 1998:17-28.
5. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 Years Later -- Progress, Challenges, and Promises. N Engl J Med 2004;351: 2761-2766.
6. Rockville MD, Richmond VA. Immunosuppression: Practice and Trends 2002. En: Helderman JH, Bennett WM, Cibrik DM, Kaufman DB, Klein A, Takemoto SK. 2002 Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Trans-plant Data HHS/HRSA/OSP/DOTYUNOS, 2002.
7. Birsan T, Dambrin C, Freitag DG, Yatscoff RW, Morris RE. The novel calcineurin inhibitor ISA247: a more potent immunosuppressant than cyclosporine in vitro. Transpl Int 2005;17:767-771.
8. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, Mamzer-Bruneel MF, de Prost Y, Kreis H, Bodemer C. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. Transplantation 2005;79:476-482.
9. Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. The impact of skin disease following renal transplantation on quality of life. Br J Dermatol 2005; 153:574-578.
10. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998;338 (24):1741-1751.
11. Chevrant-Breton J. Cutaneous manifestation of opportunistic infections. En Euvrard S, Kanitaksi J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. Paris: John Libbey Eurotext; 1998:102-112.
12. Rubin RH, Schaffner A, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host Society consensus conference on epidemiology, prevention, diagnosis, and management of infections in solid-organ transplant patients. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 1):S1-S4.
13. Renoult E, Buteau C, Lamarre V, Turgeon N, Tapiero B. Infectious risk in pediatric organ transplant recipients: Is it increased with the new immunosuppressive agents? Pediatr Transplant 2005;9:470-479.
14. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter J, Vermeer, BJ, Bouwes Bavinck, JN. Skin infections in renal transplant recipients. Clin Transplant 2001; 15:32-38.
15. Sandhu K, Gupta S, Kumar B, Dhandha R, Udigiri NK, Minz M. The pattern of mucocutaneous infections and infestations in renal transplant recipients. J Dermatol 2003;30:590-595.
16. Virgili A, Zampino MR, Mantovani L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. Am J Clin Dermatol 2002;3: 19-35.
17. Rabkin JM, Orolloff SL, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR, Olyaei AJ. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. Am J Surg 2000;179:426-430.
18. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, Munoz P, Klintmalm GB, Stosor V, Del Busto R, Limaye AP, Somani J, Lyon M, Houston S, House AA, Pruett TL, Orloff S, Humar A, Dowdy LA, Garcia-Diaz J, Kalil AC, Fisher RA, Heitman J, Husain S. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. Transplantation 2005;80: 1033-1039.
19. Blair JE, Douglas DD. Coccidioidomycosis in liver transplant recipients relocating to an endemic area. Dig Dis Sci 2004;49:1981-1985.
20. Miller MB, Hendren R, Gilligan PH. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs. J Clin Microbiol 2004;42:2347-2349.
21. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL, por la Infectious Diseases Society of America. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2000;30:658-661.
22. Antony S. Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. Clin Infect Dis 2004;39:879-880.
23. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33: 1536-1544.
24. Daman LA, Hashimoto K, Kaplan RJ, Trent WG. Disseminated histoplasmosis in an immunosuppressed patient. South Med J 1977;70:355-356.

25. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis* 2005; 7:109-115.
26. Zavascki A, Bienardt J, Severo L. Paracoccidioidomycosis in organ transplant recipient: case report. *Rev Inst Med Trop. S. Paulo*, 2004;46:279-281.
27. Miele PS, Levy CS, Smith MA, Dugan EM, Cooke RH, Light JA, Lucey DR. Primary Cutaneous Fungal Infections in Solid Organ Transplantation: A Case Series. *Am J Transplant* 2002;2:678-683.
28. Gulec AT, Demircibek M, Seckin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:187-192.
29. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli TV, de Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004;10:844-849.
30. Fortina AB, Piaserico S, Alaibac M, Caforio AL, Brandolisio L, Zacchello G, Zanon GF, Zancan L, Peserico A. Skin disorders in patients transplanted in childhood. *Transpl Int* 2005;18:360-365.
31. Park YS, Choi JY, Cho CH, Chang KH, Song YG, Kim YS, Kim JM. Clinical Outcomes of Tuberculosis in Renal Transplant Recipients *Yonsei Med J* 2004; 45:865-872.
32. Seyahi N, Apaydin S, Kahveci A, Mert A, Sariyar M, Ereik E. Cellulitis as a manifestation of military tuberculosis in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2005;7:80-85.
33. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(S4):39-43.
34. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1428-1439.
35. Shih HC, Hung TW, Lian JD, Tsao SM, Hsieh NK, Yang JH. Leprosy in a renal transplant recipient: a case report and literature review. *J Dermatol* 2005; 32:661-666.
36. Modi K, Mancini M, Joyce MP. Lepromatous leprosy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant*. 2003;3:1600-1603.
37. Tiscornia J, Aletti M, Luna R, Pellerano G, Kien MC, Chouela E. Trasplante renal y lepra. *Dermatol Arg* 2005;11:48-52.
38. Garcia-Benitez V, Garcia-Hidalgo L, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Acute primary superficial cutaneous nocardiosis due to *Nocardia brasiliensis*: a case report in an immunocompromised patient. *Int J Dermatol* 2002;41:713-714.
39. Anolik MA, Rudolph RI. Scabies simulating Darier disease in an immunosuppressed host. *Arch Dermatol*. 1976;112:73-74.
40. Makigami K, Ohtaki N, Sato Y, Yamaguchi N. Nosocomial outbreak of scabies in a psychiatric hospital-epidemiological assessment and prophylactic treatment with oral ivermectin. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2005;60:450-460.
41. Corbett EL, Crossley I, Holton J, Levell N, Miller R, De Cock KM. Crusted ("Norwegian") scabies in a specialist HIV unit: successful use of ivermectin and failure to prevent nosocomial transmission. *Genitourin Med* 1996;72:115-117.
42. La Forgia MP, Pellerano G, de las Mercedes Portaluppi M, Kien MC, Chouela EN. Cutaneous manifestation of reactivation of Chagas disease in a renal transplant patient: long-term follow-up. *Arch Dermatol* 2003;139:104-105.
43. d'Avila SC, d'Avila AM, Pagliari C, Goncalves VM, Duarte MI. Erythema nodosum in reactivation of Chagas' disease after cardiac transplantation. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:61-63.
44. Iborra C, Caumes E, Carriere J, Cavelier-Balloy B, Danis M, Bricaire F. Mucosal leishmaniasis in a heart transplant recipient. *Br J Dermatol* 1998;138:190-192.
45. Alrajhi AA, Saleem M, Ibrahim EA, Gramiccia M. Leishmaniasis of the tongue in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1332-1333.
46. Venencie PY, Bouree P, Hiesse C, Vieillefond A, Lantz O, Doukan S, Rioux JA. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a case of an immunodepressed woman. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120: 461-463.
47. Schaeffer MW, Buell JF, Gupta M, Conway GD, Akhter SA, Wagoner LE. *Strongyloides* hyperinfection syndrome after heart transplantation: case report and review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:905-911.
48. Steinberg JP, Galindo RL, Kraus ES, Ghanem KG. Disseminated acanthamebiasis in a renal transplant recipient with osteomyelitis and cutaneous lesions: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2002;35:43-49.
49. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999;1:21-28.
50. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004;36: 2118-2119.
51. Parant E, Jumbou O, Dantal J, Hourmant M, Dreno B. Viruses involved in allograft recipients' cutaneous carcinomas. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:871-875.
52. Guillet G. Herpes virus infections and profilaxis. En: Euvrard S, Kanitaksi J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. Paris: John Libbey Eurotext; 1998:89-94.
53. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:187-203.
54. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD. Valgan-ciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:611-620.
55. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes Zoster Infection Following Solid Organ Transplantation: Incidence, Risk Factors and Outcomes in the Current Immunosuppressive Era. *Am J Transplant* 2004; 4:108-115.
56. Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. *Pediatr Transplant* 2003; 7:11-17.
57. Becuwe C, Euvrard S, Bosshard S, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Lefrancois N, Boillot O, Kanitaksi J, Touraine JL, Claudy A. Kaposi's sarcoma and organ transplantation: 22 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:839-843.
58. Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl Infect Dis* 1999;1:29-39.
59. Itin PH. Oral hairy leukoplakia in immunocompromised patients. En: Euvrard S, Kanitaksi J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. Paris: John Libbey Eurotext; 1998:93-101.
60. Mansur AT, Göktaş F, Gündüz S, Serdar ZA. Multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2004;6:120-123.
61. Doutré MS. Hepatitis C virus-related skin disorders. En: Euvrard S, Kanitaksi J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. Paris: John Libbey Eurotext 1998: 62-70.
62. Harwood CA, Surentheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, Wojnarowska F, Breuer J, McGregor JM. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004;150:949-957.
63. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30:604-609.
64. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005;18:19-27.

Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte I

Efectos adversos de las drogas inmunosupresoras e infecciones

Marta Patricia La Forgia

Cuestionario de autoevaluación

Apellido y nombre: _____

Matrícula profesional: _____ N° de inscripción al PRONADERM: _____

Horas crédito: 3 Categoría: * _____

Requisito: 70% de respuestas correctas

Remitir a: Av. Callao 852 2° piso (1023) - Buenos Aires

*Categoría libre: los créditos pueden ser asignados a la categoría que el inscripto determine según su conveniencia (de I a III, según el Reglamento PRONADERM). Marcar claramente la categoría elegida.

1. Una de las siguientes DIS no provoca alteraciones de la unidad pilosebácea.

- a) MFM.
- b) CSA.
- c) TAC.
- d) Daclizumab.
- e) RAPA.

2. Con respecto a las DIS.

- a) Los azólicos disminuyen los niveles séricos de CSA.
- b) Rifampicina aumenta los niveles séricos de CSA.
- c) Eritromicina disminuye los niveles.
- d) Aciclovir interactúa con TAC y aumenta la nefrotoxicidad.
- e) Ninguna es correcta.

3. El estado de IS es resultado de

- a) Terapia inmunosupresora.
- b) Alteración de la integridad de la barrera mucocutánea.
- c) Factores metabólicos.
- d) Infección con virus inmunomodulantes.
- e) Todas son correctas.

4. La manifestación cutánea en micosis profundas es habitualmente secundaria a ingreso por vía inhalatoria, excepto en

- a) Coccidioidomicosis.
- b) Criptococosis.
- c) Histoplasmosis.
- d) Alternariosis.
- e) Aspergilosis.

5. Con respecto a las manifestaciones de infecciones bacterianas,

- a) La infección por *Staphylococcus* y *Pseudomonas aeruginosa* se relaciona con el procedimiento quirúrgico.
- b) La foliculitis se incrementa después de los 12 años.
- c) La infección por micobacterias es a veces indistinguible de celulitis o erisipelas bacterianas.
- d) La clínica de lepra corresponde a multibacilar.
- e) Todas son correctas.

6. La manifestación cutánea de reactivación de enfermedad de Chagas se manifiesta como

- a) Celulitis.
- b) Nódulos.
- c) Paniculitis.
- d) Úlcera.
- e) a, b y c son correctas.

7. La infección por CMV

- a) Condiciona el status inmune del paciente.
- b) Condiciona la sobrevida del órgano.
- c) Se presenta más en receptores seronegativos de donantes positivos.
- d) Las manifestaciones dermatológicas asociadas al síndrome de CMV sugieren diagnóstico
- d) Todas son correctas

8. Con respecto a HPV,

- a) Las lesiones se presentan en 30% de los pacientes.
- b) Los tipos más frecuentemente involucrados son 5 y 8.
- c) Se debe recomendar uso de imiquimod de primera elección en todos los pacientes.
- d) Las lesiones tienden a disminuir luego del Tx.
- e) Todas son correctas.

9. La reactivación de herpes simple

- a) No tiende a la generalización.
- b) Puede manifestarse como ulceraciones mucocutáneas extensas.
- c) No precisa tratamiento precoz.
- d) Incrementa el riesgo cuanto mayor sea la IS.
- e) b y d son correctas.

10. La infección por HVZ

- a) Es una complicación inusual.
- b) Dada la ingesta de GC en el esquema IS los pacientes no presentan neuralgia posherpética.
- c) Las lesiones tienden a ser leves.
- d) No se recomienda la inmunización preTx en los potenciales ROS con títulos bajos de anticuerpos.
- e) Ninguna es correcta.

Respuestas correctas volumen XII - N° 1 - 2006

1-b; 2-e; 3-d; 4-c; 5-d; 6-b; 7-c; 8-c; 9-c; 10-d;

Pseudolinfoma T por ácido valproico y lamotrigina

T Pseudolymphoma caused by valproic acid and lamotrigine

Julieta Ruiz Beguerie*, Osvaldo Stringa*, C. Busso*, Javier Anaya**, Raúl Valdez***

*Médico de planta del Servicio de Dermatología. **Médico de planta de Anatomía Patológica. ***Jefe del Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Austral. Derqui, Pcia de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha de recepción: 29/8/05

Fecha de aprobación: 27/10/05

Resumen

Presentamos un paciente de sexo masculino, de 44 años, que concurrió a nuestro Servicio por la aparición en flanco derecho de una lesión tumoral única de 3 x 2 cm, eritematosa y asintomática, de dos meses de evolución, tras la ingesta de ácido valproico durante 18 meses.

Después de un año de haber suspendido la droga mencionada anteriormente, y tras la ingesta de lamotrigina durante dos meses, se observó una lesión tumoral similar en región supraclavicular derecha. Ambas lesiones presentaron iguales características histológicas, confirmándose el diagnóstico de pseudolinfoma T por ácido valproico y por lamotrigina.

El interés de este artículo es la presentación, con un año de diferencia, de dos pseudolinfomas cutáneos causados por distintas drogas en el mismo paciente (Dermatol Argent 2006;12(2):108-113).

Palabras clave: pseudolinfoma; ácido valproico; lamotrigina.

Abstract

We present a 44 year-old male patient who consulted in 2002 with our Dermatology Department having noticed two months before an isolated tumor of 3x2cm, erythematous and asymptomatic on the right side of his abdomen after being treated for 18 months with valproic acid.

In 2003, after the drug was interrupted, another lesion of similar characteristics appeared in the right supraclavicular region after taking lamotrigine during 2 months. Both lesions had the same histological characteristics, confirming the final diagnosis of a T pseudolymphoma caused by valproic acid and lamotrigine.

The interest of this case is the appearance of two pseudolymphomas caused by two different drugs on the same patient, one year apart (Dermatol Argent 2006;12(2):108-113).

Key words: pseudolymphoma; valproic acid; lamotrigine.

Introducción

Los pseudolinfomas son procesos inflamatorios benignos constituidos por infiltrados en los que habitualmente predominan los linfocitos. Simulan a los linfomas tanto clínica como histopatológicamente.¹ Son una proliferación reactiva policlonal y responden a múltiples causas, principalmente a drogas, como en el paciente comentado en este artículo.

Presentamos un enfermo en quien no sólo se observó la aparición de un pseudolinfoma por ácido valproico, sino que al año de haber suspendido la droga en cuestión apareció otro pseudolinfoma causado por lamotrigina.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino y 44 años de edad, que consultó en julio de 2002 por presentar desde hacía 2 meses una lesión tumoral única en flanco derecho, eritematosa, duroelástica, asintomática, de 3 x 2 cm y de rápido crecimiento (Foto 1). No presentaba adenomegalias ni visceromegalia.

Como antecedente personal de relevancia, refirió haber ingerido durante los últimos 18 meses 1 gramo por día de ácido valproico indicado por un trastorno psiquiátrico.

No se encontraron antecedentes familiares de importancia.

La histopatología de una biopsia de la lesión (Dr. J. Anaya) demostró un infiltrado denso compuesto por linfocitos atípicos de mediano tamaño, con membranas nucleares convolutas,

dispuestos en un patrón nodular.

Entremezclándose con estos linfocitos atípicos, se observó la presencia de linfocitos pequeños, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos; discreto epidermotropismo focal, queratinocitos necróticos y leve edema en las papilas dérmicas (Foto 2).

Con inmunohistoquímica se observó que la mayoría de los linfocitos eran CD3 positivos (Foto 3) y algunos CD20 positivos. La tinción con anticuerpos anti CD30 fue negativa. Se clasificó como CTPL (pseudolinfoma T).

El diagnóstico final fue **hiperplasia linfoide cutánea atípica**. Se solicitó tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, que no mostraron compromiso alguno.

Con citometría de flujo de sangre periférica se descartó un proceso linfoproliferativo.

Con estos resultados se interpretó el cuadro clínico como pseudolinfoma por ácido valproico. Se decidió suspender dicha medicación, tras lo cual la lesión desapareció completamente.

En junio de 2003, el paciente regresó a la consulta presentando otra lesión tumoral de características similares a la anterior en región supraclavicular derecha, de 1,3 x 0,5 cm (Foto 4), aparecida luego de ingerir 200 mg por día de lamotrigina desde hacía dos meses.

La biopsia de la nueva lesión informó infiltración linfoide cutánea con un patrón idéntico al encontrado en julio 2002 (Fotos 5 y 6). Se suspendió la lamotrigina y la lesión desapareció dos meses después.



Foto 1. Lesión tumoral única en flanco derecho de 3 x 2 cm.

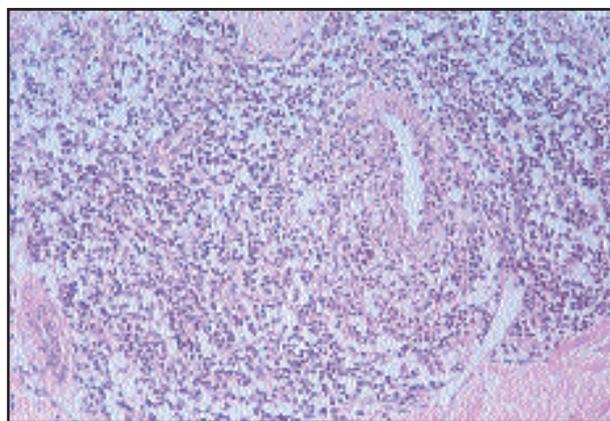


Foto 2. Infiltrados nodulares de linfocitos T (julio 2002).

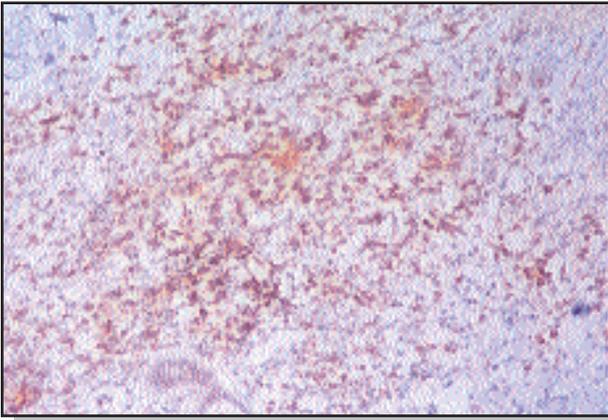


Foto 3. Linfocitos CD3 positivos (julio 2002).



Foto 4. Lesión tumoral única en región supraescapular derecha de 1,3 x 0,5 cm.

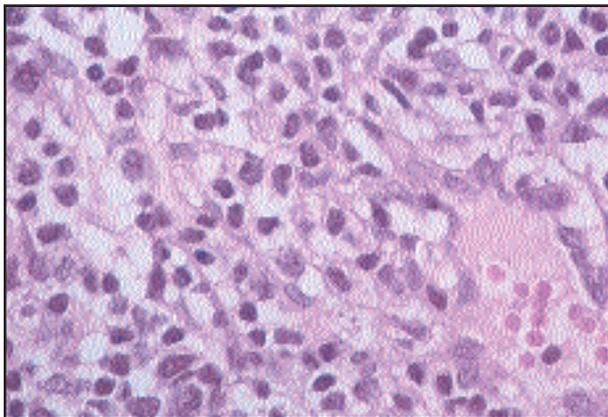


Foto 5. Linfocitos atípicos de mediano tamaño atípicos con membranas nucleares convolutas (julio 2003).

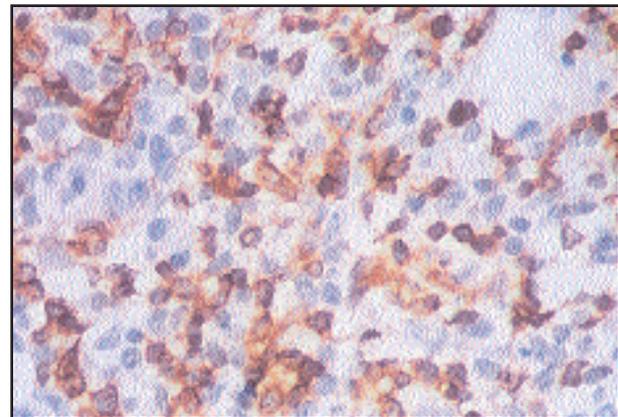


Foto 6. Linfocitos CD3 positivos (julio 2003).

Discusión

Los pseudolinfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos de células B o T, de características benignas, que simulan linfomas tanto en su clínica como en su histología.² Responden a múltiples causas que en su mayoría son idiopáticas (Cuadro 1). Existe un grupo variado de drogas que actúan como gatillo para la aparición de estas lesiones, como lo fueron en nuestro paciente el ácido valproico y la lamotrigina. (Cuadro 2). La denominación de pseudolinfoma T o B depende exclusivamente del predominio de una u otra célula en el infiltrado.¹ Se los clasifica de acuerdo con el patrón del infiltrado (Cuadro 3). Su diagnóstico final se realiza en la actualidad mediante estudios inmunofenotípicos y genotípicos de los linfocitos de la lesión.

Su diferenciación de neoplasias malignas está basada en una combinación de rasgos clínicos, histológicos y de comportamiento a largo plazo.³

La incidencia y prevalencia de los pseudolinfomas aún se desconoce.

En los pseudolinfomas B (*cell B pseudolymphoma*, CBPL), también llamados linfocitoma cutis, la relación de incidencia entre el sexo masculino y el femenino es de 2:1, con mayor frecuencia en la raza caucásica (9:1).

Pueden aparecer a cualquier edad. Es más frecuente en adultos jóvenes con edad promedio de 34 años. Generalmente son lesiones nodulares o placas eritematosas localizadas en cara o miembros superiores.⁴

Los pseudolinfomas de células T (*cell T pseudolymphoma*, CTPL) pueden ser causados por drogas anticonvulsivantes como en el caso de nuestro paciente (ácido valproico y lamotrigina) u otras drogas. En caso de pertenecer al primer grupo, generalmente ocurre dentro de las primeras 2 a 8 semanas de comenzada la ingesta de la medicación. Existen casos comentados en la literatura desde 5 días a 5 años por fenitoína. Son más frecuentes en las personas de raza negra. Clínica-

Cuadro 1. Causas de pseudolinfomas.¹⁻³

Drogas
Agentes externos: tatuajes, picaduras de insectos, escabiosis, vacunas, traumas (acupuntura, uso de aritos o piercing, inyecciones).
Infecciones: HIV, varicela-Zoster, *B. burgdorferi*
Fotosensibilidad
Idiopática

mente se manifiesta con fiebre, linfadenopatías y erupción cutánea eritematosa localizada (nódulos, placas o pápulas) o lesión única. Puede asociarse a eosinofilia en sangre periféri-

Cuadro 2. Drogas que provocan pseudolinfomas.^{1-3,7}

Anticonvulsivantes	Ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina
Antipsicóticos	Clorpromazina, tioridazina, prometazina
Inhibidores de la ECA	Captopril, enalapril
Bloqueantes de calcio	Diltiazem, verapamilo
Diuréticos	Hidroclorotiazida
Citotóxicos	Ciclofosfamida, metotrexato
Antirreumáticos	Oro, salicilatos, allopurinol, AINE
Antibióticos	Penicilina, dapsona, nitrofurantoína
Ansiolíticos	Benzodiazepinas
Antidepresivos	Fluoxetina, doxepina, amitriptilina, litio
Antihistamínicos	Difenhidramina
Antagonistas H2	Cimetidina, ranitidina
Antiarrítmicos	Procainamida
Agentes tópicos	Mentol
Hormonas sexuales	Estrógenos y progesterona
Hipolipemiantes	Lovastatina
Betabloqueantes	Atenolol y labetalol

ca y a hepatoesplenomegalia. La lesión cutánea desaparece luego de suspender la droga. En nuestro paciente la manifestación cutánea, como lesión nodular eritematosa única, también involucionó en la forma mencionada.

En cuanto a su histología, el pseudolinfoma se caracteriza por dos consideraciones: 1) el patrón arquitectural del infiltrado (nodular o en banda) y 2) su composición y citología.⁴

El pseudolinfoma T generalmente presenta un patrón en banda similar al hallado en la micosis fungoide. Infiltrados superficiales que en su mayoría están compuestos por linfocitos T pequeños ubicados en dermis papilar, con borramiento de la unión dermoepidérmica. A nivel de la epidermis se observa acantosis, espongiosis mínima, epidermotropismo variable y, ocasionalmente, microabscesos de Pautrier. Puede haber también un infiltrado perivasculoso y perianexial.

En un patrón nodular se hallan linfocitos pequeños entremez-

clados con células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos.⁵ Raramente los linfocitos pueden presentar algún grado de atipia mínima.

Cuando se analiza una adenopatía de CTPL por anticonvulsivantes, se ve necrosis focal, infiltrados eosinófilos e histiocitarios con una hiperplasia linfoide atípica que simula linfoma, sin células de Reed-Sternberg.

Existen ciertas características histológicas diferenciales entre un CTPL y un linfoma por células T (Cuadro 4).

Cuando se halla la causa que provoca el pseudolinfoma, el tratamiento consiste en suprimirla.⁶ La resolución generalmente se completa a las 3 o 4 semanas, aunque puede ser que persista durante años. Cuando no desaparece espontáneamente, se pueden indicar corticoides tópicos o intralesionales, cirugía, interferón alfa, radiación local o cirugía. Si es una erupción generalizada también están indicados los antimaláricos, la fotoquimioterapia o los agentes citotóxicos.

Están publicados algunos casos de transformación maligna hacia linfoma (de mal pronóstico) a partir de CTPL por anticonvulsivantes. Se plantea si fueron mal diagnosticados como pseudolinfomas o si realmente se trató de transformaciones desde CTPL a linfomas T. Esta teoría se explica por la aparición de un linfoma a partir de un clon de linfocitos anormales que se encontraba previamente en las lesiones del pseudolinfoma. Este último representa la proliferación de linfocitos clonales, en donde el sistema inmunológico del huésped tiene control del proceso, con un comportamiento benigno.⁵ Aquellos linfomas (generalmente linfomas T o enfermedad de Hodgkin) que se desarrollan a partir de un pseudolinfoma son una manifestación de la proliferación clonal de linfocitos en la cual el huésped no pudo controlar adecuadamente.¹

Los diagnósticos diferenciales de los pseudolinfomas son múltiples: linfomas, lupus tumidus, carcinoma de Merkel, metástasis cutáneas, melanoma amelanótico, síndrome de Sweet y lepra tuberculosa.

Se cree que las drogas que provocan pseudolinfomas, como ácido valproico y lamotrigina, producirían inmunodepresión, lo cual disminuiría el control de los linfocitos T o B y conduciría a la proliferación descontrolada de éstos. No está claro el mecanismo involucrado. Varias drogas tienen un efecto en común sobre la función de los linfocitos T, volviendo a estimular la misma población monoclonal para dar nuevamente una lesión de pseudolinfoma a pesar de haber variado de fármaco.^{6,7}

El ácido valproico fue aprobado en Estados Unidos en el año 1978 como antiépiléptico, con un poder de sedación mínimo.⁸ Su acción se basa en su potente interacción con canales de calcio y con el aumento de la acumulación de GABA a nivel del SNC. Se convierte en ésteres de ácido glucurónico con metabolización mitocondrial. Su vida media es de 15 horas. Como efectos adversos puede provocar sedación, ataxia, temblores, aumento del apetito, alopecia, rash cutáneo, pancreati-

Cuadro 3. Clasificación de pseudolinfomas por patrones histológicos.¹

CTPL en banda: idiopático, erupción por drogas, dermatitis de contacto, escabiosis nodular, papulosis linfomatoide tipoB, CTPL clonal.
CTPL nodular: síndrome de pseudolinfomas por anticonvulsivantes, reacciones por picaduras de insectos, escabiosis nodular, angioqueratoma acral por picaduras de insectos, papulosis linfomatoide tipoA
CBPL nodular: idiopático, linfocitoma cutis por borrelia u otros insectos, por tatuaje, inyecciones, vacunas, acupuntura, por drogas, CBPL clonal.

Cuadro 4. Diferencias entre pseudolinfoma y linfoma por células T.¹

Características	Pseudolinfoma T	Linfoma T
Presentación	Generalmente localizado	Usualmente generalizado
Curso clínico	Remisión espontánea	Progresivo
Epidermotropismo	Ausente o leve	Prominente
Esgongiosis	Prominente	Mínima
Microabscesos de Pautrier	Generalmente ausentes	Frecuentemente presentes
Linfocitos	Pequeños y de aspecto benigno	Grandes y atípicos
CD2, CD3, CD5	Presentes	A veces ausentes
Pérdida de CD7	Rara vez	Común
Rearreglo genético TCR	10-19%	Hasta un 90%

tis aguda, elevación de enzimas hepáticas, esteatosis y, raramente, hepatitis fulminante.⁷

La lamotrigina es una feniltiazina aprobada en 1995, utilizada principalmente en neurología y psiquiatría. Se la ha empleado para tratar epilepsia, migrañas, depresión, síndromes bipolares y trastornos por estrés postrauma. Su efecto se produce a través del bloqueo de canales de sodio voltaje dependiente, a nivel del sistema nervioso central. Previene la liberación de neurotransmisores excitatorios estabilizando de esta manera las membranas neuronales.⁹ Los efectos adversos descriptos hasta el momento son gastrointestinales (náuseas y vómitos), neurológicos (mareos, visión doble o borrosa, vértigo, cefaleas y ataxia) y dermatológicos (rash maculopapuloso y eritematoso,¹⁰ necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfomas cutáneos, lesiones orales, eritema multiforme, acné¹³ y prurito).^{11,12} Es mayor la incidencia de lesiones cutáneas con altas dosis o al indicarla junto con ácido valproico, ya que este último produce disminución de la eliminación de la lamotrigina, aumentando su vida media.¹⁴

al diagnóstico final.

El curso autorresolutivo de las lesiones tras la supresión de las drogas (ácido valproico y lamotrigina), la larga evolución y el perfecto estado del paciente con ausencia de otras manifestaciones sistémicas nos orientó hacia el diagnóstico de pseudolinfoma T. En la histopatología, la espongiosis y la ausencia de epidermotropismo prominente, linfocitos grandes atípicos y microabscesos de Pautrier también ayudaron al diagnóstico.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, sería la primera vez que se presenta esta patología por ácido valproico y lamotrigina, en la misma persona y en forma sucesiva.

.....
 Hospital Universitario Austral, Servicio de Dermatología: Av. Perón 1500 – Derqui – Prov. Buenos Aires – Rep. Argentina.
 E-mail: Jruiz@cas.austral.edu.ar

Conclusión

Los pseudolinfomas cutáneos son lesiones que semejan procesos malignos como linfomas, pero también otras lesiones cutáneas como melanomas, síndrome de Sweet, etc. Es importante un interrogatorio exhaustivo y biopsia con estudios histopatológico e inmunohistoquímico para arribar

Referencias

1. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:877-889.
2. Kerl H, Ackerman AB. Inflammatory diseases that simulate lymphomas: cutaneous pseudolymphomas. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw -Hill; 1993. pp. 1315-1327.
3. Pathak P, Mc Lachlan RS. Drug induced pseudolymphoma secondary to lamotrigine. *Neurology* 1998;50:1509-1510.
4. Willemze R. New concepts in the classification of cutaneous lymphomas. *Arch Dermatol* 1995;131:1077-1080.
5. Mascaró JM. Linfomas y pseudolinfomas cutáneos. En: *Claves para el diagnóstico clínico en dermatología*. 2da ed. Barcelona: Doyma ediciones; 1992. pp. 625-640.
6. Choi TS, Doh KS, Kim SH, et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003;148:730-736.
7. Cogrel O, Beylot-Barry M, Vergier B, et al. Sodium Valproate induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. *Br J Dermatol* 2001;144:1235-1238.
8. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of epilepsias. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon press; 1990. pp. 436-462.
9. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691-713.
10. Huang CW, Tsai JJ, Lai ML. Lamotrigine-related skin rashes in adults. *Kaohsiung J Med Sci* 2002;18:566-572.
11. Sladden M, Mortiner N, Chave T. Toxic epidermal caused by lamotrigine. *Aus Fam Physician* 2004;10:829-830.
12. Fernandez-Calvo C, Olascoaga J, Resano A y cols. Lyell syndrome associated with lamotrigine. *Rev Neurol* 2000;31:1162-1164.
13. Nielsen JN, Licht RW, Fogh K. Two cases of acneiform eruption associated with lamotrigine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1720-1722.
14. Criado PR, Fachini Jardim Criado R, Vasconcellos C, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions. Relevant aspects to diagnosis and treatment. Part II. *An Bras Dermatol* 2004;79:587-601.

Fe de erratas

En el Volumen 12 Número 1, en la sección ¿Cuál es su diagnóstico?, Caso 2, debió figurar:

Biopsia de un nódulo: epidermis con ortoqueratosis e hiperplasia epitelial focal. Dermis con moderado infiltrado inflamatorio de disposición perivascular, constituido por linfocitos, histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, que conforman granulomas. PAS y ZN negativos (Fotos 3 y 4).

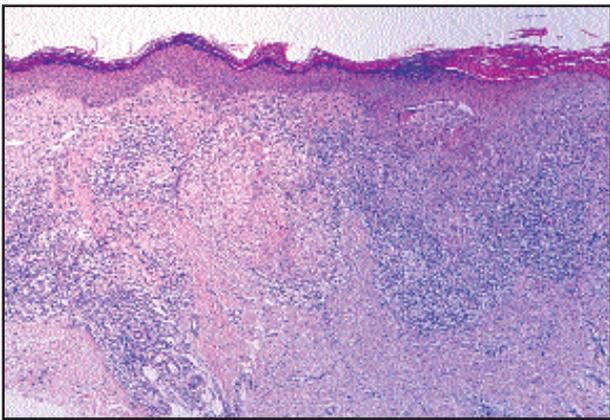


Foto 3.

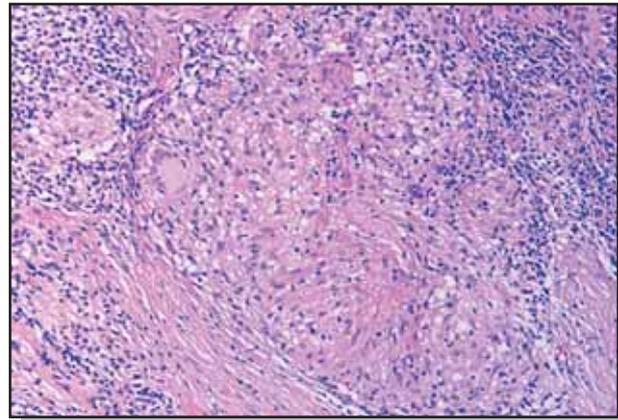


Foto 4.

DetECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DE HPV EN LESIONES ORALES

DETECTION AND TYPING OF HPV IN ORAL LESIONES

Rafael A. Gutiérrez*, María del Carmen Colacino**, María Alejandra Picconi***, Virginia Alonio****, Angélica Teysié*****, Alicia Keszler*****

*Profesor regular Adjunto de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II. Facultad de Odontología de la UBA. **Médica dermatóloga de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II. Facultad de Odontología de la UBA. ***Jefa de Servicios de Virus Oncogénicos del ANLIS "Dr. C. Malbrán". ****Jefa del Departamento de Virología del ANLIS "Dr. C. Malbrán". *****Directora de Investigación de Virus Oncogénicos del ANLIS "Dr. C. Malbrán". *****Profesora Adjunta de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UBA.

ANLIS "Dr. C. Malbrán".

Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II. Facultad de Odontología de la UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha de recepción: 12/08/05

Fecha de aprobación: 29/09/05

Resumen

Hay evidencias que sustentan la opinión de que los HPV de "alto riesgo" tienen una participación determinante en el cáncer de cérvix. Aún es tema de debate el papel de los HPV en la oncogénesis bucal, porque las tasas de detección son menores que en la patología de cuello de útero. Para verificar una posible correlación clinicopatológica de lesiones sospechosas de estar infectadas por HPV, e intentar relacionar la capacidad carcinogénica de los tipos de "alto riesgo", se estudiaron histológica y virológicamente 35 pacientes con lesiones verrugosas, brillantes y húmedas, vegetaciones y queratosis, ubicadas en mucosa yugal, paladar duro y blando, cara dorsal, ventral y bordes de lengua, encía y rebordes alveolares. En el 32,5% de las muestras, se detectó ADN de HPV, y el tipo 11, solo o combinado con el tipo 16, fue identificado en la mayoría de las lesiones precancerosas y cáncer. Por otro lado, el tipo 16, considerado de alto riesgo, fue identificado en lesiones no relacionadas con una evolución carcinomatosa, como el condiloma acuminado, lesión de aspecto vegetante semejante en algunos casos a una cresta de gallo, localizada tanto en la región anogenital como en boca, y el nevo blanco esponja, enfermedad hereditaria que se manifiesta con lesiones blancas, plegadas y esponjosas que pueden afectar a varios miembros de una familia, con una evolución totalmente benigna (Dermatol Argent 2006;12(2):114-119).

Palabras clave: HPV; mucosa oral; precáncer; cáncer.

Abstract

Evidence has been collected to subscribe to the assertion that "high risk" HPV has a relevant participation in cervix cancer. HPV's role in oral oncogenesis still remains under debate, because the rates of detection are below those found in cervix pathology.

With the object of verifying a possible clinico-pathological correlation of suspicious lesions that might be infected by HPV, and to try to relate the carcinogenic capacity of the "high risk" types, 35 patients who had shiny and humid verrucous lesions as well as vegetations and keratosis underwent a histologic and virologic analysis. Of the examined samples 32.5% had HPV type 11 DNA alone or in combination with type 16, identified in most of the precancer and cancer lesions. On the other hand type 16, considered to be high risk, was identified in lesions not related with carcinogenic development such as condiloma acuminatum, a vegetating lesion occasionally resembling a hen's crest, localised both on the ano-genital area as well as the mouth, and the white sponge nevus, hereditary disease that presents with whitish, folded, spongy lesions that may affect several siblings, with a benign outcome (Dermatol Argent 2006;12(2):114-119).

Key words: HPV; oral mucosa; precancer; cancer.

Introducción

Los virus del papiloma humano (HPV) son de tamaño pequeño, entre 55 nm y 75 nm, pertenecen a la familia Papilomaviridae e infectan células epiteliales.¹

Son virus desnudos (sin envoltura) y su material genético corresponde a ADN de doble cadena circular cerrada (episoma), con 8.000 pb y diez genes, ocho tempranos y dos tardíos.

Su cubierta proteica, denominada cápside, se compone de 72 capsómeros. Se clasifican según la especie animal del hospedador (por ejemplo, humano) y por la secuencia de sus ácidos nucleicos.

En la actualidad superan el centenar de variantes genéticas (tipos) y, de ellas, 16 han sido aisladas de la mucosa oral, tanto sana^{2,3,22} como enferma.⁴ Son los tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57. Estos virus tienen un notable epiteliotropismo, e inducen lesiones hiperplásicas como las vegetaciones, verrugosidades y papilomas, tanto en piel como en mucosa oral, genital, respiratoria, conjuntival, esofágica, etc.⁵

La mayoría de estas lesiones son benignas,⁶ pero existe un grupo de virus considerado de alto riesgo que se relacionan con una evolución carcinomatosa, inclusive en lesiones de mucosa oral.^{7,8,24}

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia) perteneciente a la OMS, estableció en 1995, sobre bases epidemiológicas y moleculares, que los HPV de alto riesgo pueden interferir en el control de la proliferación celular,^{9,11} considerándose entonces como carcinogénicos.^{5,12} Ellos son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.

Los trabajos publicados en relación con patologías de la mucosa bucal son de difícil cotejo por las variables a tener en cuenta y porque las tasas de detección son significativamente menores que en cérvix (26 y 90% respectivamente).¹³

El hallazgo de ADN de HPV en mucosas normales, en promedio 18%, indicaría que el virus por sí solo no podría asociarse a malignidad, ya que el curso clínico de una infección puede ser la regresión, la persistencia o la progresión en dependencia de múltiples cofactores tales como compromiso inmune, tabaquismo, carencias nutricionales, acción hormonal, alcoholismo y predisposición genética.

El virus tiene como blanco a las células de la capa basal del epitelio, a las que pueden llegar por efracción de piel o mucosa. El genoma puede permanecer latente durante mucho tiempo, en forma extracromosómica, sin producir lesiones celulares; o bien se puede reproducir durante el proceso de diferenciación celular.

El efecto citopático característico en el examen histológico de microscopía óptica, se conoce como coilocitosis (célula

vacía), que puede dar un 80% de seguridad diagnóstica.¹⁴

La transmisión está frecuentemente ligada a la actividad sexual²⁶ y a microtraumas en íntima relación con tejidos infectados o material contaminado, y hay evidencias de que una madre infectada puede transmitir HPV a su hijo durante el parto.¹⁵

Estas lesiones no tienen tratamiento específico, pero en la mucosa bucal el tratamiento de elección es el quirúrgico¹⁶ con bisturí frío, criocirugía, electrobisturí o láser.¹⁷

Este último se respalda en su potencial esterilizante, baja posibilidad de siembra y ausencia de infecciones agregadas. Sus conocidas ventajas de poco sangrado, posoperatorios confortables, sin edema ni dolor, y cicatrices poco palpables, cualidad muy importante en el seguimiento de lesiones precancerosas, hacen que este método sea de elección en lesiones de mucosa bucal.^{18,19}

Los *objetivos* de este trabajo fueron verificar la posible correlación clínico-patológica de las lesiones sospechosas de estar infectadas con HPV, y tipificar e intentar relacionar el poder carcinogénico de los tipos de alto riesgo (16 y 18) con el cáncer bucal²³ y las lesiones precancerosas.²⁴

Material y métodos

Se estudiaron 35 pacientes, de los cuales se obtuvieron 43 muestras. Se incluyeron en este estudio a pacientes de ambos sexos y sin límite de edad.

La selección se realizó teniendo en cuenta el aspecto clínico de las lesiones, que debían tener algunas de estas características: lesiones fundamentalmente queratósicas, que adoptan un aspecto de placas blancas o verrugosidades, caracterizadas por ser húmedas, blanco nacaradas y brillantes. También se tuvieron en cuenta las lesiones francamente vegetantes de color rosa pálido con un aspecto semejante al fruto de la morera y las recidivas severas.

La inspección se efectuó con magnificación con lupa, a fin de pesquisar la asociación con erosiones o ulceraciones de aspecto aftoide y sectores con aumento del número y/o calibre vascular que también presentaban ectasias.

Las biopsias se realizaron en el Servicio Asistencial de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II de la FOUBA, desde marzo de 2002 a marzo de 2003, para lo cual se capacitó y entrenó a los profesionales actuantes para el reconocimiento de las lesiones y la elección del lugar para la toma de las muestras.

El material obtenido de las biopsias se hemiseccionó; una mitad se colocó en formol buffer al 10% para su estudio histopatológico, y la otra mitad se envolvió en papel de aluminio y se colocó en un tubo Eppendorf para congelar de inmediato. Desde allí se lo envió al Laboratorio de Virología del Instituto Malbrán, donde se realizó la detección y tipificación vi-

ral sobre ADN de HPV, amplificado por reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) y por hibridación en dot blot,^{20,21} usando oligosondas correspondientes a los tipos 6, 11, 16 y 18.

Todos los pacientes con alteraciones sistémicas, como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, anemia, etc., fueron evaluados en Clínica Médica y se incluyeron consultas con fonología y psicología cuando el caso así lo requirió.

Se realizaron previamente los tratamientos odontológicos necesarios que tenían relación con las lesiones en estudio para eliminar placa bacteriana, focos sépticos periodontales y apicales, el tratamiento protético para prevenir trauma y el tratamiento de la contaminación con *Candida albicans*, que es sumamente frecuente. En todos los casos se efectuó el estudio histopatológico de las lesiones y ninguna de ellas tuvo tratamiento específico previo. En 6 de los pacientes se tomaron dos muestras, y en 1 paciente se tomaron tres muestras, ya que algunos presentaron diagnóstico final de carcinoma, pero tenían diagnóstico de leucoplasia o liquen bucal atípico^{27,28} en otros sectores de la mucosa afectada, y otros tenían lesiones que, aunque finalmente todas correspondieron a la misma patología, clínicamente eran diferentes. Las patologías fueron clasificadas en dos grupos: a) lesiones precancerosas y cancerosas y b) lesiones benignas.

Resultados

De los 35 pacientes estudiados, 11 tenían HPV (31,4%), y de las 43 muestras analizadas, 14 fueron positivas para el hallazgo de HPV (32,5%); se encontraron los tipos 11 o 16, o la combinación de ambos, distribuidos de la siguiente forma:

a) Precáncer y cáncer. Este grupo estuvo compuesto por 28 pacientes, 13 hombres y 15 mujeres, con edades comprendidas entre 29 y 91 años:

Leucoplasia

- Grado I: 1 paciente (masculino, M) de 70 años, con 1 muestra
- Grado II: 3 pacientes (femenino, F) de 51, 68 y 76 años, con 1 muestra, HPV 11

- Grado III: 1 paciente (M) de 76 años, con 2 muestras, HPV 11 (Foto 1)

Liquen atípico

Queratósico:

- 2 pacientes (M) de 91 y 45 años, con 1 muestra, HPV 16
- 1 paciente (F) de 72 años, con 1 muestra, HPV 16 (Foto 2)

Atrófico:

- 1 paciente (M) de 58 años, con 1 muestra

Mixto:

- 3 pacientes (F) de 84, 64 y 76 años, con 1 muestra
- 1 paciente (F) de 64 años, con 1 muestra

Carcinoma verrugoso

- 1 paciente (M) de 52 años, con 1 muestra, HPV 11

- 1 paciente (F) de 49 años, con 1 muestra

Carcinoma espinocelular

- 3 pacientes (M) de 65, 75 y 72 años, con 2 muestras, HPV 11

- 2 pacientes (M) de 84 y 29 años, con 2 muestras, HPV 11-16 (Foto 3)

- 1 paciente (M) de 76 años, con 3 muestras,

- 4 pacientes (F) de 47, 72, 76 y 79 años, con 1 muestra,

- 1 paciente (F) de 69 años, con 2 muestras,

Adenocarcinoma

- 1 paciente (F) de 73 años, con 1 muestra,

Ulceración traumática crónica

- 1 paciente (F) de 59 años, con 1 muestra,

Linfoma no Hodgkin

- 1 paciente (M) de 35 años, con 1 muestra,

El linfoma no Hodgkin era extranodal primitivo óseo con localización en rama horizontal derecha del maxilar inferior. En este grupo en el que se detallan las lesiones de la mucosa bucal reconocidas por cancerizables o precancerosas junto al cáncer oral, debe destacarse que en una de las pacientes se estudiaron dos muestras, una obtenida de una lesión de leucoplasia grado II y otra de otro sector correspondiente a un carcinoma de células escamosas.

b) Lesiones benignas. Este grupo estaba integrado por 7 pacientes, 2 mujeres y 5 varones, de entre 11 años y 59 años, compuesto por las siguientes lesiones:

Condiloma acuminado

- 1 paciente (M) de 53 años, con 1 muestra, HPV 16 (Foto 4)

Nevo blanco esponja

- 1 paciente (M) de 14 años, con 1 muestra, HPV 16 (Foto 5)

Blastomycosis

- 1 paciente (M) de 52 años, con 1 muestra,

Hiperplasia reaccional

- 1 paciente (M) de 11 años, con 1 muestra

- 1 paciente (M) de 22 años, con 1 muestra

- 1 paciente (F) de 59 años, con 1 muestra

Liquen típico

- 1 paciente (F) de 40 años, con 1 muestra

Con respecto a la relación entre los tipos encontrados y la patología estudiada, los resultados se observan en el Cuadro 1.

Comentarios

Existe la posibilidad de encontrar material genético de HPV en mucosa normal o lesionada, ya sea en lesiones benignas o malignas.



Foto 1. Leucoplasia G III con HPV 11.



Foto 2. Liquen queratósico con HPV 16.



Foto 3. Carcinoma espinocelular con HPV 16.



Foto 4. Condiloma acuminado con HPV 16.



Foto 5. Nevo blanco esponja con HPV 16.

Cuadro 1. Relación entre los genotipos de HPV y patologías bucales.

Patologías bucales	Tipo 11	Tipo 16	Tipos 11 y 16
Leucoplasia II	1		
Leucoplasia III	1		
Liquen queratósico		2	
Carcinoma verrugoso	1		
Carcinoma espinocelular	2		2
Condiloma acuminado		1	
Nevo blanco esponja		1	
Total pacientes	5	4	2

En mucosa sana y en relación con el método de estudio empleado, es posible el hallazgo de HPV en el 13 al 40% de las muestras, con material obtenido por biopsias, citología exfoliativa (citobrush, hisopo o espátula) o por enjuague bucal.

En el grupo control de nuestro estudio se tomaron 39 muestras de tercio medio de mucosa yugal por citobrush y no se halló ADN de HPV en ninguna de ellas.

Las lesiones hiperplásicas, exofíticas e hiperqueratósicas, blanco-nacaradas, sésiles o pediculadas y ásperas al tacto, fueron las que se asociaron más frecuentemente con el hallazgo de HPV, correspondiendo a leucoplasias grado II y III, liquen queratósico, carcinoma verrugoso, carcinoma espinocelular, condiloma acuminado y nevo blanco esponja.²⁵

Haber encontrado el 32,5% de positividad en las muestras estudiadas de lesiones con tales características nos hace suponer que el HPV tiene coparticipación en la patogenia de esas lesiones.

El HPV de alto riesgo en lesiones precancerosas no debe ser menospreciado y debe ser tenido en cuenta al encontrarlo en lesiones sospechosas, para realizar la tipificación y, al obtener resultados positivos, el correcto tratamiento a fin de evitar, dentro de lo posible, la recidiva y el riesgo de progresión maligna de dicha lesión.

Debería tenerse en cuenta el hecho de que el tipo 11 (de bajo riesgo) sólo o combinado con el 16 fue identificado en la mayoría de las lesiones precancerosas y cáncer.

También merece destacarse que el tipo 16 (de alto riesgo) fue detectado en lesiones no relacionadas a una evolución maligna como el condiloma acuminado y el nevo blanco esponja. Se deben tener en cuenta, además, los otros cofactores que puedan estimular dicha progresión, ya que el 50% de nuestros pacientes tiene hábitos tabáquicos, el 40% hábitos alcohólicos y el 71% alguna afección clínica concomitante, predominantemente hormonal o cardiovascular.

Creemos prudente incrementar el número de casos para poder sustentar la activa participación de los HPV en la oncología bucal.

Agradecimientos

A los doctores María Alejandra Campomanes, Clarisa Valenzuela, Marcelo Almeida y a los docentes de la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II de la FOUBA, que cumplen tareas asistenciales, ya que sin su apoyo y dedicación no se hubiera podido desarrollar este trabajo.

.....
 María del Carmen Colacino: Avalino Díaz 1633 PB "3" - (1406) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Rep. Argentina. Tel/Fax: 4924-5753.

Referencias

1. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expressions in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68.
2. Lawton GM, Thomas SJ, Schonrock J, et al. Prevalence of genital human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection. *J Oral Pathol Med* 1992;21:265-269.
3. Lambropoulos AF, Dimitracopoulos J, Frangoulides E, et al. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a greek population. *Eur J Sci* 1997;105:294-297.
4. Ostwald C, Muller P, Barten M, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994;23(5):220-225.
5. Chang F, Syrjänen S, Kellokorki J, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their

- associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 1991;20:305-317.
6. Jin Y-T, Toto PD. Detection of human papovavirus antigen in oral papillary lesions. *Oral Surg* 1984;58:702-705.
7. Greer RO, Douglas JM Jr, Brees P, Crosby LK. Evaluation of oral and laryngeal specimens for human papillomavirus (HPV) DNA by dot blot hybridization. *J Oral Pathol Med* 1990;19:35-38.
8. Löning T, Ikenberg H, Beker J, et al. Analysis of Oral Papillomas, Leukoplakias, and Invasive Carcinomas for Human Papillomavirus Type Related DNA. *J Of Invest Derm* 1985;84:417-420.
9. Shindoh M, Chiva I, Yasuda M, et al. Detection of human papillomavirus DNA sequences in Oral Squamous Cell Carcinomas and Their Relation to p53 and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression. *Cancer* 1995;76 (9):1513-1521.
10. Sugerman PB, Shillitoe EJ. The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. *Oral Diseases* 1997;3:130-147.
11. Shima K, Kobayashi I, Saito I, et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(5):445-450.
12. Al-Bakkal G, Ficarra G, Mc Neill K, et al. Human papillomavirus type 16 E6 gene expression in oral exophytic epithelial lesions as detected by in situ or PCR. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:197-208.
13. Badaracco G, Venutt A, Di Lonnarda A, et al. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med* 1998;27: 130-134.
14. Fornatora H, Jones AC, Kerpel S, Freedman P. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic displasia). An entity of unknown biologic potential. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:47-56.
15. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, et al. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their new born babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):694-699.
16. Saito T, Sugiura C, Hirai A, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):49-53.
17. Gutiérrez RA, Díaz RA, Gutiérrez AJ. El rol de los HPV en lesiones de la mucosa bucal. Aspectos virológicos y clínicos en la práctica diaria. Nuestra experiencia en tratamientos quirúrgicos con láser. Premio "Sociedad Argentina de Sanidad de las Fuerzas Armadas". En: XXXIV Jornadas Científicas del interior de la SASFA: 2001 - Puerto Belgrano, Bahía Blanca. Argentina.
18. Gutiérrez RA, Gutiérrez AJ, Colacino M del C, et al. Nd:YAG and CO2 lasers in lesions of the oral mucosa infected with human papilloma virus (HPV). Abstracts handbook, Pas 3-006, 6th International Congress on Laser in Dentistry. International Society for Laser in Dentistry. 1998. Maui, Hawaii, EE.UU.
19. Gutiérrez RA, Gutiérrez AJ, Furze H, Vázquez R. Effectiveness of the CO2 laser in the surgical treatment of the Focal Epithelial Hiperplasia (FEH) or Heck's Disease. Abstract handbook, p. 17. 7th International Congress on Laser in Dentistry. International Society for Laser in Dentistry. 1999. Bruselas-Bélgica.
20. Ward KA, Napier SS, Winter PC et al. Detection of Human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80(1):63-66.
21. Chang F, Syrjänen S, Nuutinen, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in oral squamous cell carcinomas by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Arch. Dermatol Res* 1990;282(2):493-497.
22. Sugita S, Tanaka N, Kuyahashi G, et al. H papillomaviruses in the normal oral cavity of childrens. *J Dent Res San Diego Abst.* 2002. Vol 8: Abst.2741.
23. Niv A, Sion-Vard, N, Gatot A, et al. Identification and typing of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol* 2000;114(1):41-46.
24. Palefsky JM, Silverman Jr S, Abdel-Salaam M, et al. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:193-197.
25. Cox MF, Eveson J, Porter SR, et al. Human papillomavirus type 16 DNA in oral white sponge nevus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:476-478.
26. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral Cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1626-1636.
27. Grinspan D. Enfermedades de la boca. Tomo II. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1978. pp. 1323-1386.
28. Borghelli RF. Temas de Patología Bucal Clínica. Tomo I. Buenos Aires: Editorial Mundi; 1979. pp. 122-126.

★

La púrpura trombocitopénica autoinmune se asocia ocasionalmente con LES. Los corticosteroides son el tratamiento de primera elección, pero en casos de pacientes refractarios o con contraindicaciones para su administración, el rituximab (anticuerpo anti CD20) parece un tratamiento efectivo.

Lehembre L.
Ann Dermatol Venereol
2006;133:53-55.

LMdeF

★

La aplicación de ungüento de calcipotriol (análogo de la vitamina D), combinado con UVB de banda angosta 2 veces por semana, es una buena opción terapéutica para pacientes con vitiligo generalizado.

Leone G.
Clin Exp Dermatol
2006;31:200-205.

LMdeF

★

Anticuerpos contra desmogleína, una glicoproteína desmosomal, estarían presentes en sujetos sanos expuestos a un foco endémico de pénfigo foliáceo.

Looyza O
Int J Dermatol
2006 45: 538-42

LMdeF

Síndrome de Reynolds: asociación de cirrosis biliar primaria y esclerodermia. A propósito de dos casos

Reynolds Syndrome: association of primary biliary cirrhosis and scleroderma. Report of two cases

María Daniela Hermida*, María José Pelli**, Sandra García***, Hugo Néstor Cabrera****

*Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología. **Dermatóloga, Servicio de Dermatología. ***Médica de Planta, Servicio de Anatomía Patológica. ****Jefe de Servicio de Dermatología.
Hospital "Profesor Alejandro Posadas", El Palomar, Pcia. de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha recepción: 29/8/05
Fecha aprobación: 27/10/05

Resumen

El síndrome de Reynolds consiste en la combinación de cirrosis biliar primaria y esclerodermia; se encuentra frecuentemente asociado a otras enfermedades autoinmunes constituyendo un síndrome autoinmune múltiple. La importancia de conocer esta patología radica en la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz de cirrosis biliar primaria la cual marcará el pronóstico del paciente, ya que su frecuencia en los pacientes con esclerodermia está subestimada (Dermatol Argent 2006;12(2):120-124).

Palabras clave: esclerodermia; CREST; cirrosis biliar primaria; síndrome autoinmune múltiple.

Abstract

Reynolds syndrome is characterized by the combination of primary biliary cirrhosis and scleroderma. It is often associated with other autoimmune diseases representing a multiple autoimmune syndrome. To correctly diagnose this disease is of utmost importance since this encompasses early detection of primary biliary cirrhosis, allowing for a better outcome. This is very important since the frequency of this association is underestimated (Dermatol Argent 2006;12(2):120-124).

Key words: scleroderma; CREST; primary biliary cirrhosis; multiple autoimmune syndrome.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes se presentan con mayor frecuencia en aquellos individuos que ya padecen otra enfermedad de igual patogenia. La combinación de por lo menos tres enfermedades autoinmunes en un mismo paciente se deno-

mina síndrome autoinmune múltiple. Existe una clasificación que los divide en tres tipos (Cuadro 1), basada en numerosos informes de asociaciones. Su conocimiento ayuda al diagnóstico precoz de las distintas patologías para mejorar el tratamiento del paciente.

El síndrome de Reynolds se define como la asociación entre cirrosis biliar primaria (CBP) y esclerodermia. Habitualmente

también están presentes el síndrome de Sjögren, la tiroiditis autoinmune o la artritis reumatoidea, constituyendo así el síndrome autoinmune múltiple tipo II. Presentamos dos pacientes con síndrome de Reynolds, lo que motiva la revisión del tema.

Caso 1

Paciente de 73 años con antecedentes de síndrome de Raynaud y síndrome de Sjögren de varios años de evolución, artritis reumatoidea, anemia hemolítica, tiroiditis autoinmune y hepatopatía crónica autoinmune, con biopsia hepática que confirma cirrosis biliar primaria en el año 2001. Se encuentra medicada con prednisona 10 mg/día, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y levotiroxina.

Consulta a nuestro Servicio hace tres años por aparición de lesiones en manos, cara, mucosa oral y prurito generalizado. Al examen físico dermatológico presenta en cara, manos y

mucosa oral numerosas telangiectasias (Foto 1). En manos se constata leve induración y esclerosis a nivel de la primera falange y deformidad articular (Foto 2). En tronco presenta hiperpigmentación difusa con escaso prurito.

Se realizan dos biopsias de piel: una en tronco, que informa escasos infiltrados linfocitarios perivasculares en dermis superficial, y otra en el dedo anular de la mano izquierda, en la cual se observa una zona de esclerohialinosis (Foto 3) a nivel de la dermis profunda.

Los hallazgos de laboratorio son los siguientes:

FAL: 912; TGP: 197; TGO: 114; γ GT: 218; Hto: 24%.

Prueba de Coombs directa: +++.

FAN: +1/800 anticentrómero; anti-DNA: +1/640.

Ac antimitocondrial: +; Ac antimúsculo liso: +.

La biopsia hepática informa: hepatopatía crónica con moderada actividad inflamatoria, repletación y formación de nódulos de regeneración y ductopenia focal compatible con cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa.



Foto 1.



Foto 2.

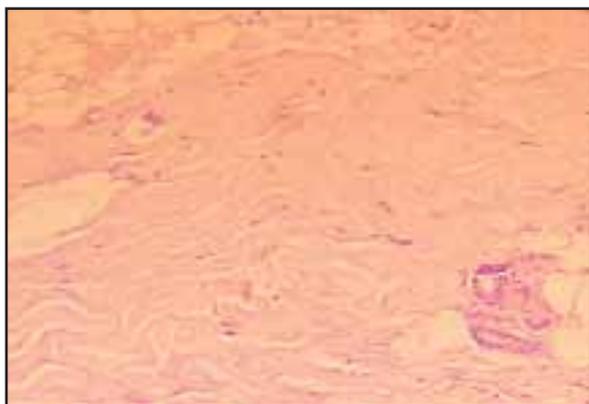


Foto 3.

La paciente presenta síndrome CREST incompleto (Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias) con cirrosis biliar primaria asociado a síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune y artritis reumatoidea, lo cual constituye un síndrome autoinmune múltiple de tipo II.

Caso 2

Paciente de 58 años de edad que presenta los siguientes antecedentes: 1) fenómeno de Raynaud de más de 10 años de

evolución, tratado con antagonistas cálcicos; 2) artritis reumatoidea en seguimiento por reumatología, tratada con prednisona a bajas dosis y AINE; 3) colecistectomía por litiasis vesicular en 1995; 4) hepatopatía crónica autoinmune desde 1999, con biopsia hepática en el año 2001 que confirma diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Consulta a nuestro Servicio en el año 2004 por perionixis en el dedo índice de la mano derecha asociada a cianosis y disminución de la temperatura local (Fotos 4 y 5). La paciente tuvo reiterados episodios de Raynaud que se acentuaron con



Foto 4.



Foto 5.



Foto 6.



Foto 7.



Foto 8.

Cuadro 1. Clasificación de los síndromes autoinmunes múltiples.¹

Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> · Miastenia gravis · Timoma · Polimiositis · Miocarditis de células gigantes
Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> · Síndrome de Sjögren · Artritis reumatoidea · Cirrosis biliar primaria · Esclerodermia · Enfermedad tiroidea autoinmune
Tipo III	<ul style="list-style-type: none"> · Enfermedad tiroidea autoinmune · Miastenia gravis y/o timoma · Síndrome de Sjögren · Anemia perniciosa · Púrpura trombocitopénica idiopática · Enfermedad de Addison · Diabetes mellitus · Vitiligo · Anemia hemolítica autoinmune · Lupus eritematoso · Dermatitis herpetiforme

Cuadro 2. Criterios diagnóstico de CBP.⁷

- Colestasis clínica crónica
- Elevación de FAL X 3
- Ac antimitocondriales + (Tít. > 1/100)
- Elevación de IgM sérica
- Biopsia hepática compatible

la intercurencia infecciosa. Se medica con antibiótico y vasodilatadores.

Al examen dermatológico se observan en cara, manos y mucosa oral numerosas telangiectasias de tamaño variable de va-

rios años de evolución (Fotos 6 y 7). En los dedos de las manos, a nivel de la 2da y 3ra falange, se detecta induración y esclerosis cutánea difusa, sin cambios en la pigmentación.

La paciente refiere prurito generalizado en forma variable, por cuya razón había consultado previamente (Foto 8). En esa oportunidad se le realiza una biopsia de piel de la espalda que informa edema intracelular epidérmico, edema de dermis papilar e infiltrado mononuclear perivascular: cambios histológicos compatibles con prurigo.

No se realiza histología de los dedos de las manos debido a Raynaud severo.

Estudios complementarios:

Laboratorio: FAL 643; γ GT: 227; 5' nucleotidasa: 219; TGO: 63; TGP: 45;

FAN: +1/400 anticentrómero; anti-SSB (La) +; anti-RNA +.

Manometría esofágica: peristalsis inefectiva.

Histología hepática: hepatitis crónica activa con fibrosis portal, proliferación ductal, ductopenia, reptación porta-porta y venular portal compatible con cirrosis biliar primaria e inmunocolangitis.

De acuerdo con los hallazgos clínicos, se arriba al diagnóstico de síndrome CREST incompleto (Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) asociado a cirrosis biliar primaria y artritis reumatoidea.

Con el tratamiento antibiótico, la paciente evoluciona favorablemente con resolución de la perionixis. Se mantiene el tratamiento vasodilatador y continúa en seguimiento reumatológico y por hepatología, recibiendo AINE, prednisona a bajas dosis y ácido ursodesoxicólico.

Discusión

La asociación de CBP y esclerodermia se denomina síndrome de Reynolds, quien lo describió en 1971 a propósito de 6 casos. Con su observación postula una etiología inmunológica para la CBP.

En este síndrome, la esclerodermia se presenta en forma sistémica limitada en la gran mayoría de los casos, constituyendo el síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). No todos los elementos del CREST deben estar presentes; el más frecuente es el CREST incompleto. El fenómeno de Raynaud es una manifestación clínica temprana y las pacientes pueden presentarlo durante varios años antes de la aparición del resto de los síntomas, como observamos en nuestros casos.⁴ Se estima que 20% de los CREST se asocian con CBP, cifra que podría ser mayor si se estudiara a estos pacientes en forma sistemática.⁵

En cuanto a la patogenia, se cree que la autoinmunidad en este tipo de enfermedades responde a un modo de herencia poligénica que determina una falla en los mecanismos de tole-

rancia. Los factores ambientales como infecciones virales, embarazo, tabaco y otros podrían actuar como desencadenantes.⁶ Se observó que el síndrome de Reynolds se asocia a los HLA DRW 8 y DRW 2.

La CBP se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos pequeños, inflamación portal y fibrosis progresiva. El 95% de los casos ocurre en mujeres y su forma de presentación es oligosintomática, con prurito y astenia y un patrón de colestasis en el laboratorio: elevación de la FAL y γ GT en forma desproporcionada a las transaminasas. Pueden encontrarse numerosos anticuerpos circulantes en estos pacientes, pero el más importante para el diagnóstico es el antimitocondrial. Se presenta en el 95% de los pacientes y tiene especificidad de 98%, aunque este anticuerpo puede estar presente en 9% de los casos de esclerodermia sistémica sin compromiso hepático. Los títulos serológicos no tienen valor pronóstico o de seguimiento. La biopsia hepática es necesaria para confirmar el diagnóstico (Cuadro 2).⁷

Es importante recordar esta patología debido a que el 80% de los casos se diagnostica en forma posterior a la esclerodermia o ante la aparición de prurito, ictericia, xantomas, hepatomegalia y/o alteración del estado general. También se puede presentar con hiperpigmentación difusa que respeta mucosas y puede ser muy intensa.

El 84% de los pacientes con CBP presenta alguna otra enfermedad autoinmune como tiroiditis, esclerodermia, sín-

drome de Sjögren y artritis reumatoidea, constituyendo el síndrome autoinmune múltiple que presentaban nuestras dos pacientes.⁸

El pronóstico del síndrome de Reynolds depende de la evolución de la CBP, y se consideran indicadores agravantes los siguientes factores: bilirrubina elevada, edad superior a 60 años y cirrosis o colestasis intrahepática en la biopsia. La sobrevivencia de los pacientes sintomáticos (alteración del estado general, ictericia, prurito, xantomas) es de 5 a 11 años, según la bibliografía.

La presencia del síndrome de Reynolds parece ser un marcador de buen pronóstico en la CBP. En el caso 2 se observa coexistencia de múltiples enfermedades autoinmunes en una paciente con muy buen estado general, asintomática y cuyo compromiso hepático se mantiene estable.

Es importante destacar el estudio hepático de los pacientes con síndrome CREST, ya que muchas veces la CBP coexiste en forma silenciosa y su diagnóstico temprano reviste gran importancia.

.....
María Daniela Hermida: Simbrón 3485 13° A – (1417) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Rep. Argentina.

Tel/Fax: 45052581. E-mail: mdhermida@arnet.com.ar
.....

Referencias

- Humbert P, Dupond JL. The multiple autoimmune syndromes (MAS). *Br J Dermatol* 1997;136:468-469.
- Muller FB, Groth W, Mahrle G. Multiple autoimmune syndrome. Reynolds-syndrome (acral scleroderma, primary biliary cirrhosis, Sjogren syndrome) associated with the lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *Hautarzt* 2004;55:465-470.
- Reynolds T, Denison E, Frankl H, et al. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. *Am J Med* 1971;50:302-312.
- Del Pozo J, Aragonese J, Mateos J y cols. Síndrome de Reynolds. *Actas Dermosifiliogr* 1989;80:209-214.
- Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Reynolds syndrome: a rare combination of 2 autoimmune diseases. *Med Klin (Munich)* 2002;97:40-43.
- Rioux J; Abbas A. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005;435:584-589.
- Kaplan M. Primary biliary cirrhosis. *NEJM* 1996;335:1570-1580.
- Leclech C, Friedel J, Jeandel C, et al. Reynolds' syndrome: the combination of scleroderma of CREST syndrome type and primary biliary cirrhosis. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:857-859.

SECCIÓN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Identificación y epidemiología de las distintas especies de *Malassezia* en la ciudad de Rosario

Identification and epidemiology of the different species of *Malassezia* in the city of Rosario, Argentina

María Alejandra Di Nicolantonio*, Georgina Porfiri*, Laura Ramos**, Clara López***, Silvana Ramadán**, Lucía Bulacio****, Soledad Mellado**, Maximiliano Sortino**, José María Cabrini*****, Ramón Fernández Bussy*****

*Médica Concurrente. Carrera de Posgrado Universitaria en Dermatología, Universidad Nacional de Rosario (UNR). **Jefa de Trabajos Area Micología. Centro de Referencia de Micología (CEREMIC), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ***Profesora de Micología. CEREMIC, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ****Profesional Asistencial CEREMIC, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. *****Ex profesor Titular Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. *****Profesor Titular Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital "Centenario" de Rosario.

Fecha recepción: 24/10/05

Fecha aprobación: 15/12/05

Resumen

Las especies del género *Malassezia* han sido exhaustivamente estudiadas en estos últimos años, tanto desde el punto de vista fenotípico como desde las pruebas fisiológicas y características genotípicas. En tal sentido, se han incorporado las especies *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa* a las ya conocidas *M. furfur*, *M. pachydermatis* y *M. sympodialis*.

El objetivo de este trabajo fue, teniendo en cuenta estos estudios taxonómicos, identificar las distintas especies de *Malassezia* en muestras provenientes de pacientes con pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y foliculitis que consultaron al Servicio de Dermatología, en el Hospital Provincial "Centenario" de Rosario.

Las especies más frecuentemente halladas en la población estudiada fueron *M. sympodialis*, seguida por *M. obtusa*, *M. slooffiae* y, con menor frecuencia, *M. furfur* (Dermatol Argent 2006;12(2):125-130).

Palabras clave: *Malassezia*; pitiriasis; dermatitis seborreica; foliculitis.

Abstract

The species of genus *Malassezia* have been carefully revised taking into account their phenotypic, genotypic and physiological characteristics. Recently the species *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. obtusa* have been added to the already known species *M. furfur*, *M. pachydermatis* and *M. sympodialis*. The aim of this work was to identify species of *Malassezia* isolated from patients with Tinea Versicolor, Seborrheic Dermatitis and Folliculitis. We conclude that the most frequently isolated species, in the studied population were *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. slooffiae* and *M. furfur* (Dermatol Argent 2006;12(2):125-130).

Key words: *Malassezia*; pityriasis; seborrheic dermatitis; folliculitis.

Introducción

Las levaduras del género *Malassezia* son consideradas componentes normales de la flora cutánea humana y de animales de sangre caliente. Bajo la influencia de factores predisponentes, tanto exógenos como endógenos, estas levaduras pueden convertirse en agentes patógenos y asociarse con varias enfermedades de la piel, tales como pitiriasis versicolor (PV), dermatitis seborreica (DS), foliculitis (F), dermatitis atópica (DA), psoriasis (Ps) y menos frecuentemente a trastornos como papilomatosis reticulada y confluyente y dermatosis acantolítica transitoria. No obstante, su significado clínico aún es tema de controversia.¹

El género ha sido recientemente revisado sobre la base de estudios morfológicos, ultraestructurales, fisiológicos y moleculares, incorporándose a partir de 1995 las especies *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa* a las ya conocidas especies *M. furfur*, *M. sympodialis* y *M. pachydermatis*.²

Recientemente se han identificado cuatro nuevas especies que se suman a las ya descritas: *M. dermatis*³ y *M. japónica*⁴ en humanos, y en animales *M. equi* y *M. nana*.^{5,6} El gran polimorfismo micromorfológico y la carencia de métodos adecuados para el aislamiento y preservación de estas levaduras fueron las principales razones que dificultaron su caracterización. Esto demuestra la necesidad de continuar con los estudios taxonómicos para identificar las diferentes especies de *Malassezia*.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo fueron:

- Identificar, en un grupo poblacional de la ciudad de Rosario, Argentina, la presencia de las distintas especies de *Malassezia* provenientes de pacientes con sospecha clínica de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y foliculitis (Fotos 1, 2 y 3).
- Correlacionar las especies aisladas con las diferentes formas clínicas estudiadas.

Materiales y método

Se evaluaron 151 pacientes con sospecha clínica de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y foliculitis, provenientes del Servicio de Dermatología del Hospital Provincial "Centenario", de la ciudad de Rosario, con edades comprendidas entre 8 meses y 44 años.

En el primer grupo se estudiaron 129 pacientes que presentaban lesiones cutáneas con diferente pigmentación, de consistencia furfurácea, en la zona del tórax, abdomen, miembros

superiores, espalda y cara. En el segundo grupo los pacientes, en número de 16, presentaron lesiones descamantes e inflamatorias en cara, tronco y regiones esternal e infraescapular. En el último grupo se estudiaron 6 pacientes cuyas lesiones eran pápulas pruriginosas y pústulas localizadas en tronco, brazos, cuello y cara. Dicho estudio se realizó durante un período de 27 meses, comprendido entre abril de 2001 hasta julio de 2003.

El grupo control estuvo constituido por 28 pacientes con un promedio de edad de 30 años, que no padecían las mismas afecciones dermatológicas ni enfermedades de base.

La toma de muestra y los estudios micológicos de dichos pacientes fueron realizados en el Centro de Referencia de Micología (CEREMIC), de la Universidad Nacional de Rosario.

Las escamas se tomaron por raspado de las lesiones; se utilizaron portaobjetos estériles y hojas de bisturí descartables. En el caso del grupo control, las muestras se tomaron del tronco.

A todas ellas se les realizó exámenes directos con KOH al 20% y colorante azul de lactofenol. Se sembraron en agar Sabouraud glucosa (ASG) con y sin el agregado de aceite de oliva estéril y en agar Dixon modificado (extracto de malta: 36 g; peptona: 6 g; bilis de buey desecada: 20 g; tween 40: 10 mL; glicerol: 2 mL; ácido oleico: 10 mL; cicloheximida: 1 g; agar: 12 g; agua destilada c.s.p. 1 000 mL, pH: 6), y se incubaron a 32 °C durante 7 días.

La identificación de las especies de *Malassezia* aisladas a partir de dichos cultivos se realizó en esta primera instancia, en base a la observación de sus características morfológicas y sus propiedades fisiológicas.

Las colonias obtenidas fueron identificadas fenotípicamente siguiendo el esquema propuesto por Guillot y cols. (Figura 1),⁷ el cual incluye el estudio de la morfología microscópica, la reacción de la catalasa y la prueba de asimilación de compuestos tween. Se complementó este esquema con la prueba de esclulina, la asimilación de aceite de ricino,⁸ la termotolerancia a 37 °C y 42 °C.⁹

Resultados

De las 151 muestras analizadas, el 70,86% (107 de 151) mostró en el examen directo formas fúngicas compatibles con el género *Malassezia*. De estos 107 aislamientos, 91 correspondieron a pacientes con sospecha de PV, 10 a DS y 6 a F. Por otra parte, en el grupo control se observaron elementos compatibles con hongos del género *Malassezia* solo en el 50% (14 de 28) de los exámenes directos. Cabe resaltar que en los pacientes con sospecha clínica se observaron, en los exámenes directos, tanto formas levaduriformes como filamentos cortos y gruesos, mientras que en el grupo control solo se observaron las formas levaduriformes (Fotos 4 y 5).



Foto 1. Pityriasis versicolor.



Foto 2. Dermatitis seborreica.



Foto 3. Folliculitis.

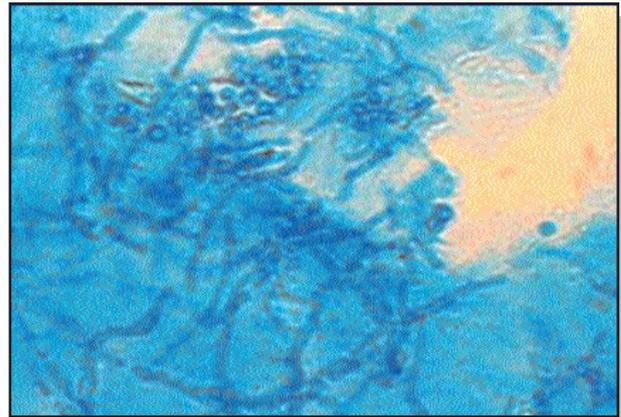


Foto 4. Examen directo de escamas que presentan levaduras y filamentos (colorante azul de lactofenol, x1000).

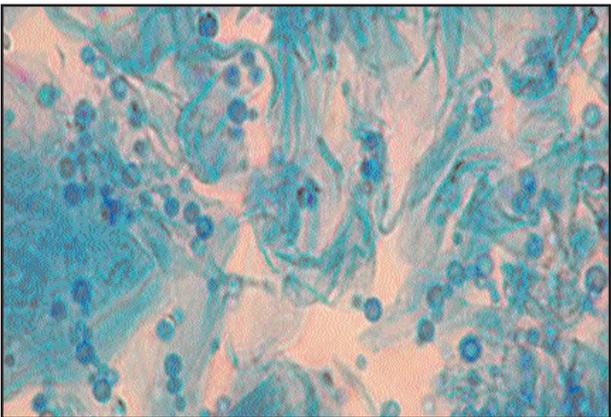


Foto 5. Examen directo de escamas con levaduras (colorante azul de lactofenol, x1000).

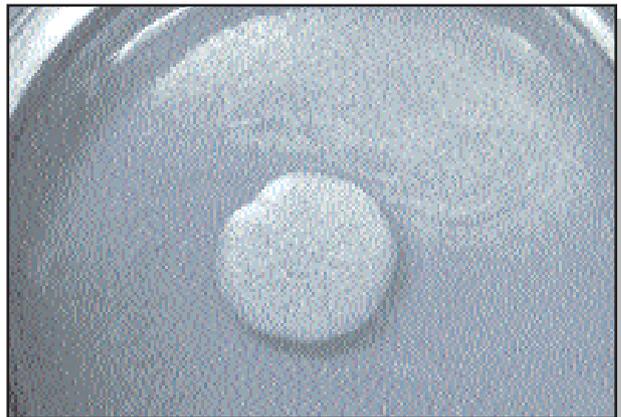


Foto 6. Colonia de *M. sympodialis* en medio de Dixon modificado (7 días de incubación 32 °C).

Cuadro 1. Especies de Malassezia aisladas en PV, DS Y F.

Cuadro clínico	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. furfur</i>	<i>M. slooffiae</i>	<i>M. obtusa</i>	<i>M. spp</i>	Total
PV	56,90% (33/58)	13,79% (8/58)	10,35% (6/58)	1,72% (1/58)	17,24% (10/58)	58
DS	62,50% (5/8)	-	12,50% (1/8)	12,50% (1/8)	12,50% (1/8)	8
F	100% (3/3)	-	-	-	-	3

PV, pitiriasis versicolor. DS, dermatitis seborreica. F, foliculitis.

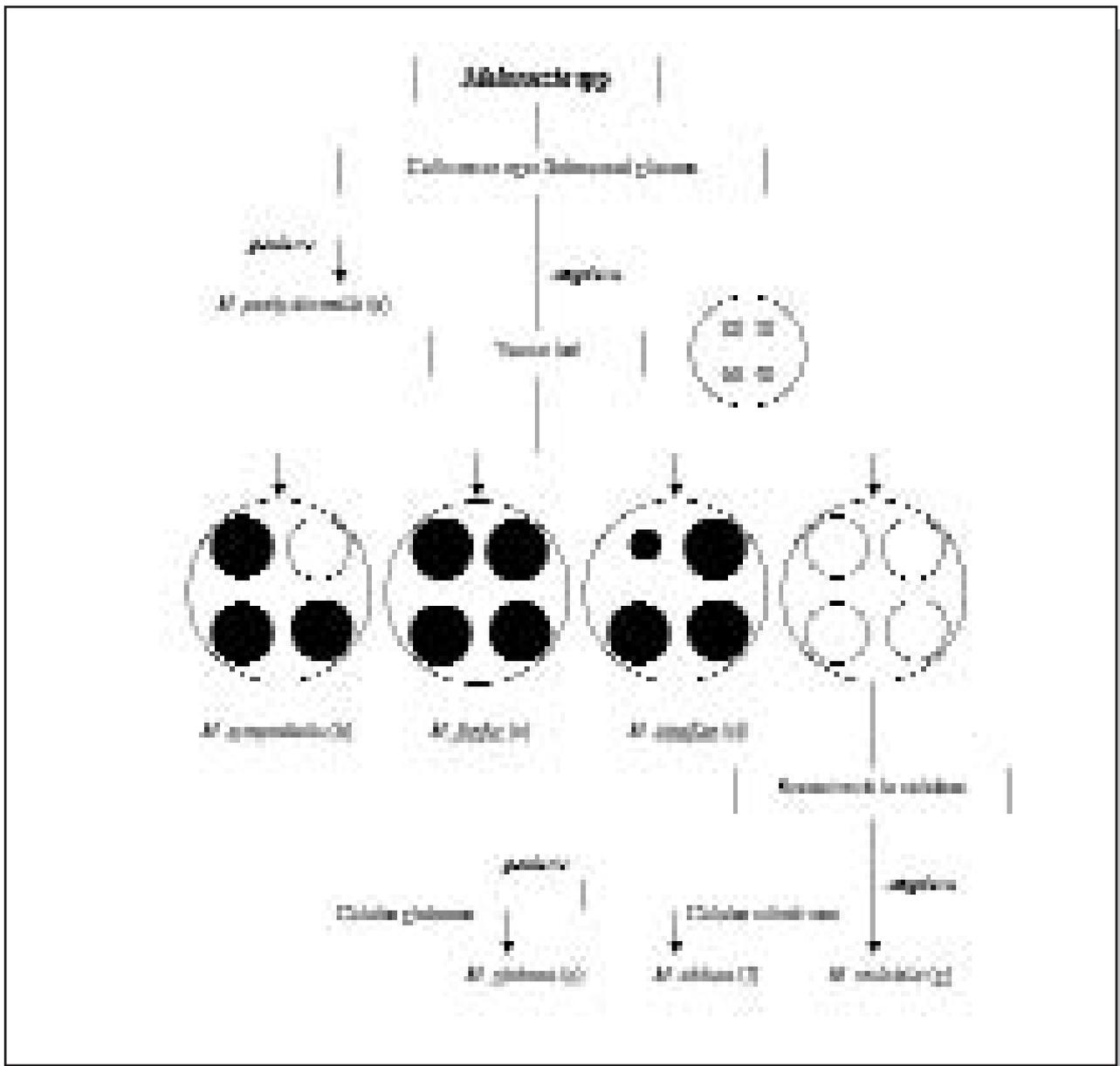


Figura 1. Esquema de Guillot para diferenciación de especies de Malassezia.

Con respecto a los cultivos, se obtuvieron 45,70% (69 casos) de aislamientos de estas levaduras del total de muestras analizadas pertenecientes a los pacientes en estudio (Foto 6), mientras que en el grupo control sólo se aislaron 7,14% (2 de un total de 28).

En la identificación de las especies, las más frecuentemente aisladas en PV fueron *M. sympodialis* (56,90%), *M. furfur* (13,79%), *M. slooffiae* (10,35%), *M. obtusa* (1,72%), y no se pudieron recuperar en cultivo (17,24%); en DS los aislamientos correspondieron a *M. sympodialis* (62,50%), *M. slooffiae* (12,50%), *M. obtusa* (12,50%), y no se recuperaron en cultivo (12,50%). Finalmente, los tres aislamientos obtenidos (100%) de pacientes con F correspondieron a *M. sympodialis* (Cuadro 1).

Comentarios

En los últimos años las levaduras del género *Malassezia* han sido reconocidas como patógenos oportunistas cuya importancia aumenta notablemente debido a numerosos factores que favorecen el desarrollo de estas enfermedades. Algunas especies de estas levaduras lipofílicas pertenecen a la microflora normal, y pueden causar diversos cuadros clínicos cuando se las expone a ciertos cambios en el microclima de la piel.

Hasta el momento, se han realizado pocos estudios en referencia a la epidemiología, ecología y patogenicidad de estos microorganismos debido a las dificultades encontradas en el aislamiento, mantenimiento en cultivos e identificación.^{10,11}

Por este motivo, aunque estas levaduras han sido, en mayor o en menor grado, asociadas con infecciones en humanos, tales como PV, DS y F, el rol etiopatogénico de cada especie aun no se conoce por completo.

Nuestros resultados difieren con estudios realizados en España por Crespo Erchiga y cols.^{12,14} y con los de Aspiroz y cols.,¹⁵ quienes encontraron a *M. globosa* en primer lugar, seguida por *M. sympodialis* (sola o asociada con otras especies), como agente de PV. Además, nuestros resultados tampoco coincidieron con los presentados por Nakabayashi y cols.,¹⁶ que aislaron a *M. globosa* en el 55% de los casos de PV y a *M. furfur* (35%) seguida por *M. globosa* (22%) en los de DS.

Cabe resaltar que los resultados encontrados en nuestro estudio coincidieron con los hallados por Makimura y cols. en Japón,¹⁷ quienes aislaron la especie *M. sympodialis* en la mayoría de los pacientes con PV y DS, seguida por *M. furfur* y *M. slooffiae*, aunque no lograron recuperar en ningún caso *M. globosa* ni *M. restricta*. También coinciden con los encontrados por Gupta y col.^{18,19} en el estudio realizado en población canadiense, donde el 47,8% de los aislamientos estudiados de todas las patologías dérmicas, incluso piel sana, correspondieron a *M. sympodialis*. Concuerdan también con los resultados

del estudio epidemiológico realizado en la ciudad de Buenos Aires en el Servicio de Dermatología del Hospital Alemán,¹⁰ con diferencias en los datos obtenidos en relación con la recuperación de *M. globosa*, ya que ese trabajo la cita como la segunda especie aislada en orden de frecuencia.

La variación de los resultados publicados con respecto a la frecuencia de los aislamientos de las distintas especies de *Malassezia* puede obedecer a diversos factores, entre ellos: los diferentes métodos de detección y medios de cultivo empleados para su aislamiento, ya que se utilizaron sustratos lipídicos y concentraciones variables; la diferencia en la composición y cantidad de lípidos presentes en el estrato córneo en ciertos estadios de la enfermedad y en sitios anatómicos diferentes; los factores geográficos, principalmente climáticos, también podrían incidir, como en otras infecciones fúngicas, en la prevalencia de especies, tanto como agente etiológico como comensal del huésped.

A pesar de que *M. obtusa* se aísla de la piel humana de manera excepcional, en este estudio la obtuvimos en dos aislamientos, uno en PV y otro en DS, coincidiendo nuestro hallazgo con el de Gupta y cols.,¹⁹ quienes fueron los primeros en identificar esta especie en un paciente con PV.

El hecho de no haber obtenido aislamientos correspondientes a *M. globosa* y *M. restricta* pudo deberse a que las mismas son particularmente difíciles de aislar y mantener *in vitro*,^{9,20} fundamentalmente cuando la siembra de las escamas no se hace inmediatamente luego de la extracción.

En este estudio no se encontró que alguna de las especies colonizara una región corporal con frecuencia significativamente mayor que otra, en los casos de PV y DS estudiados. La colonización más frecuente según las especies, en determinadas áreas corporales, es aún un tema de controversia, así como también lo es la asociación de determinadas especies presentes en la piel con lesiones y en la piel sana.

A pesar de las dificultades mencionadas, pudimos obtener cultivos de *Malassezia* en el 45,7% de las muestras sembradas a partir de los diferentes cuadros clínicos, en concordancia con lo informado por Gupta y cols.¹⁹ en su estudio sobre población canadiense, donde el valor fue de 43,8%, y con el estudio realizado en el Hospital Alemán de la ciudad de Buenos Aires¹⁰ donde el porcentaje de cultivos positivos obtenido fue de 38,8%. El haber recuperado menos del 50% del material clínico en cultivo puede deberse principalmente a la fragilidad inherente presentada por estas levaduras, ya que el tiempo transcurrido entre la toma y la siembra de la muestra sería un factor importante en la recuperación de cultivos positivos.¹⁰

Debido a las dificultades mencionadas para aislar y mantener en cultivo a estas especies, recientemente se han desarrollado métodos moleculares que permiten la identificación de estas levaduras directamente del material clínico y de sus cultivos.^{21,22}

La asociación de este trabajo y de un futuro estudio sobre la sensibilidad de las distintas especies de *Malassezia* con diferentes antifúngicos sería realmente muy interesante para evaluar la respuesta terapéutica de cada una de las especies hasta ahora identificadas.

Conclusiones:

1) *M. sympodialis* fue el principal agente aislado independientemente de la patología de piel analizada y de las formas

observadas en el examen directo.

2) En PV, la especie más frecuente fue *M. sympodialis*, seguida por *M. furfur*, *M. slooffiae* y *M. obtusa*.

3) En DS, *M. sympodialis* fue también la especie más frecuente.

4) En E, se aisló *M. sympodialis* en todos los casos.

.....
Ramón A. Fernández Bussy: Córdoba 2392 3er Piso – (2000)
Rosario – Pcia. de Santa Fe – Rep. Argentina.
.....

Referencias

- Gupta A K, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson T. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:785-798.
- Aspiroz MC, Moreno LA, Rubio MC. Taxonomía de *Malassezia furfur*: estado de la cuestión. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:147-149.
- Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Nishikawa A. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002;40:1363-1367.
- Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41:4695-4699.
- Hirai A, Kano R, Makimura K, Duarte ER, Hamdan JS, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A. *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 2):623-627.
- Nell A, James SA, Bond CJ, Hunt B, Herrtage ME. Identification and distribution of a novel *Malassezia* species yeast on normal equine skin. *Vet Rec* 2002;150(13):395-398.
- Guillot J, Guého E, Lesourd M, Midgley G, Chévrier G, Dupont B. Identification of *Malassezia* species: A practical approach. *J Mycol Med* 1996;6:103-110.
- Mayser P, Haze P, Papavassilis C, Pickel M, Gründer K, Guého E. Differentiation of *Malassezia* species: selectivity of Cremophor EL, castor oil and ricinoleic acid for *M. furfur*. *Br J Dermatol* 1997;137:208-213.
- Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek* 1996;69:337-355.
- Canteros CE, Soria M, Rivas C, Lee W, López Joffre MC, Rodero L, Perrota D, Korte C, Davel G. Especies de *Malassezia* aisladas de patologías de piel en un centro asistencial de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2003;35:156-161.
- Pechere M, et al. *Malassezia* spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 1999;26:558-561.
- Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casaño A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardo F. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000;143:799-803.
- Crespo Erchiga V, Ojeda A. Mycology of pityriasis versicolor. *J Mycol Med* 1999;9:143-148.
- Crespo Erchiga V, Ojeda A, Vera A. Aislamiento e identificación de *Malassezia* spp en pityriasis versicolor, dermatitis seborreica y piel sana. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:16-21.
- Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. Isolation of *Malassezia globosa* and *M. sympodialis* from patients with pityriasis versicolor in Spain. *Mycopathologia* 2003;154:111-117.
- Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000;38:337-341.
- Makimura K, Tamura Y, Kudo M, Uchida K, Saito H, Yamaguchi H. Species identification and strain typing of *Malassezia* species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J Med Microbiol* 2000;49:29-35.
- Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001;39:243-251.
- Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeast associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 2001;89:199-206.
- Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. Differentiation of three biotypes of *Malassezia* species on human normal skin. Correspondence with *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. restricta*. *Mycopathologia* 1999;145:69-74.
- Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, Boekhout T, Dawson TL. Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *J Clin Microbiol* 2002;40:3350-3357.
- Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, Nishikawa A. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2001;39:3486-3490.

SECCIÓN INMUNODERMATOLOGÍA

Interferones. Parte I

Interferons. Part I

Rodolfo Kolliker Frers, Marcelo G. Label, Alberto Woscoff, Patricia Troielli

Acrónimos utilizados en el artículo

Cq	Citoquinas
IFN	Interferón, interferones
ISGF3 α	IFN-stimulated gene factor 3 α
JAK	Janus kinase
MMP	Metaloproteinasas
STAT	Signal transducers and activators of transcription.
TYK2	Tirosin kinase 2
MHC	Antígeno mayor de histocompatibilidad

Introducción

El término *interferón* (IFN) fue concebido en 1957 por Alick Isaacs y Jean Lindenmann estudiando células de pollo embrionarias expuestas al virus de la influenza. Demostraron que las células infectadas producían una "sustancia" que protegía a las otras células de la infección. La denominaron interferón pues interfería con la replicación viral. Este *factor celular inducible*, capaz de interferir la infección viral en las células, era el IFN- β . Con el tiempo se demostró que en realidad son varias las proteínas con estas cualidades y que las células secretan interferones (IFN) tanto por sufrir infecciones virales como por otros estímulos, biológicos o sintéticos. Además, los IFN tienen la habilidad de estimular la expresión de un gran número de genes y sus productos. Además de limitar la infección viral poseen propiedades *inmunomoduladoras* y *antiproliferativas*.

Los IFN no actúan aisladamente, sino que influyen y son influidos por las citoquinas (Cq) y los tipos y el estado de las células que se encuentran en su microambiente. De hecho, cualquier efecto atribuido a un IFN o a cualquier otra Cq puede ser modificado en condiciones distintas.

Definición y clasificación de los interferones

Los IFN agrupan a proteínas que ejercen actividad antiviral inespecífica, antiproliferativa e inmunomoduladora. Ejercen su influencia sobre el metabolismo, crecimiento y diferenciación en diversas células; se destaca la capacidad de inhibir a la subpoblación Th2.

Los IFN constituyen un grupo heterogéneo de proteínas que están codificadas por genes diferentes (Figuras 1 y 2). Por su característica de emplear dos tipos diferentes de receptores en la superficie celular, se clasifican en dos grupos: el **tipo I** es una familia de proteínas con variaciones en las distintas especies, en los humanos incluye los IFN alfa (α), beta (β) y omega (ω). El **tipo II** tiene un único miembro, el IFN gamma (γ). Dentro del tipo I, en el hombre, hay unos 20 genes de IFN- γ , unos 6 de IFN- ω y sólo 1 de IFN- β ; todos ellos carecen de intrones y forman una superfamilia de genes agrupados en el brazo corto del cromosoma 9. El IFN- γ es codificado por un solo gen con 3 intrones, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (Cuadros 1 y 2). Los IFN tipo I se unen con diferente afinidad al mismo receptor de membrana, que es distinto del receptor para IFN- γ .

Los IFN- τ comprenden un grupo de interferones recientemente descubierto en hembras de rumiantes y son producidos por el trofoectodermo (el primer epitelio del huevo) en ausencia de un estímulo viral conocido. Su principal función es la de unirse a receptores específicos del endometrio para mantener un ambiente apropiado para el embrión.

Se ha propuesto una serie de criterios que agrupan colectivamente a los interferones por sus actividades biológicas dominantes.

1. *Actividad antiviral.* Inhibición de la replicación del ADN viral. Este efecto está mediado mayoritariamente por la estimulación de la actividad de endonucleasas que degradan el ARNm viral.

2. **Actividad antiproliferativa.** Induce alteraciones de la membrana celular y del citoesqueleto, estimula la diferenciación; modula la expresión de factores de crecimiento; induce la reversión del fenotipo maligno de algunos tumores.

3. **Actividad inmunomoduladora.** Induce la activación de monocitos / macrófagos, células NK y linfocitos. Induce y/o inhibe la expresión de citoquinas específicas. Regula la expresión de MHC. Las moléculas del MHC clase I son inducidas y aumenta su expresión con los dos tipos de IFN I y II. Las moléculas de clase II sólo son activadas por IFN- γ . Inhibe selectivamente la síntesis de anticuerpos en células B activadas.

Se clasifican en tres grupos principales, según sus diferencias relativas y el grado de similitud de sus secuencias de nucleótidos: IFN- α , IFN- β e IFN- γ . Los IFN- α , β , ω y τ comparten simi-

litudes estructurales y constituyen el **tipo I** (antiguamente denominado "tipo leucocitario y fibroblástico"), ya que se unen al mismo receptor (receptor de tipo I). El IFN- γ es estructuralmente distinto de los demás y constituye por sí solo el **tipo II** ("tipo inmune"); se une al receptor de tipo II. La actividad predominante de los IFN tipo I es inducir inmunidad antiviral en todos los tipos celulares infectados por virus, además de ejercer una potente actividad inhibitoria sobre el crecimiento y proliferación celular (efecto antiproliferativo). El IFN- γ es primariamente inmunomodulador. Ambos tipos promueven la diferenciación de las células T hacia Th1 y, por lo tanto, hacia una respuesta inmune basada en células.

La producción de IFN tipo I es una respuesta inmune inmediata hacia la mayoría de las infecciones bacterianas.

Cuadro 1. Clasificación de los IFN y características principales. Los IFN se clasifican en dos grupos principales, tipo I y tipo II, según el receptor celular. Luego en el tipo I se incluye varios subtipos por sus diferencias relativas y el grado de similitud de sus secuencias de nucleótidos. El IFN tipo I (antiguamente denominado "tipo leucocitario y fibroblástico") está constituido por: IFN- α , IFN- β , IFN- ω (omega), IFN- ϵ (epsilon), IFN- ζ (limitin) e IFN- τ (tau). Comparten similitudes estructurales y se unen al mismo receptor (receptor de tipo I). El tipo II ("tipo inmune") está constituido por el IFN- γ . Es estructuralmente distinto de los demás y se une al receptor de tipo II.

Receptor	Subtipos	Número de genes	Especies	Función
Tipo I	IFN- α	Múltiples (~ 20)	Todas	Sist. inmune
	IFN- β	Uno	Todas	Sist. inmune
	IFN- κ	Uno	Todas (?)	Sist. inmune
	IFN- ϵ	Uno		Sist. reproductivo
	IFN- ω	Uno	Primates.	Sist. inmune
	IFN- ω	Múltiple	Gatos, cerdos y vacas.	Sist. inmune
	IFN- δ	Múltiples	Cerdos	Sist. reproductivo
	IFN- τ	Múltiples	Ungulados	Sist. reproductivo
	IFN- ζ (limitin)	Múltiples	Ratones	Sist. inmune
Tipo II	IFN- γ	Uno	Todas	Sist. inmune

Cuadro 2. Principales características de los interferones α , β y γ .

Característica	IFN- α (leucocitario, tipo I)	IFN- β (fibroblástico, tipo I)	IFN- γ (inmune, tipo II)
Origen	Leucocitos, Células linfoblastoides	Fibroblastos	Linfocitos, células NK macrófagos
Localización cromosómica	Cromosoma 9	Cromosoma 9 (y ζ otros?)	Cromosoma 12
Intrones	0	0	3
Número de aminoácidos	166 (monómero)	166 (monómero)	146 (dímero)
Glicosilación	No	Sí	Sí
Peso molecular	17,5 - 23 kDa	23 kDa	20 - 26 kDa
Estabilidad en ácido	Sí	Sí	No

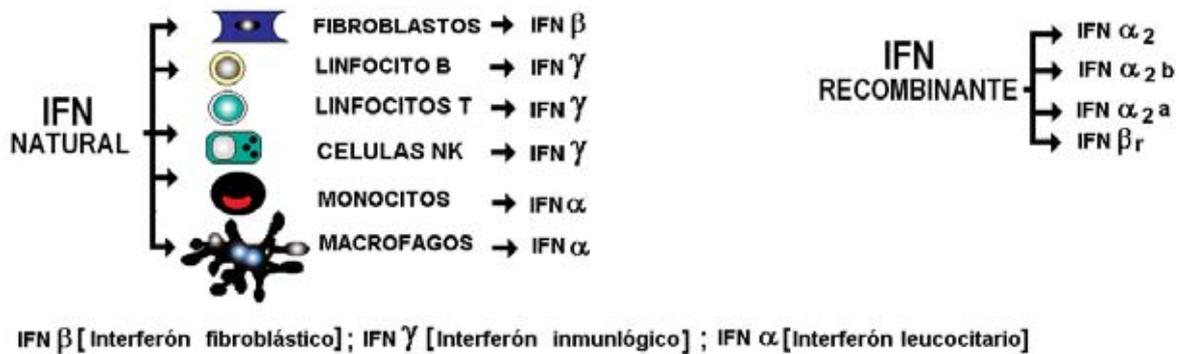


Figura 1. Distribución celular, tipos y presentaciones terapéuticas de los interferones. Los interferones constituyen un grupo heterogéneo de proteínas que están codificados por diferentes genes. Agrupan a un número restringido de proteínas que ejercen actividad antiviral, antitumoral e inmunomoduladora. Esta acción se debe a su influencia sobre la expresión de moléculas de histocompatibilidad y expresión de genes de citoquinas. IFN Rec: IFN recombinante.

Características de los interferones de tipo I

Se detallan grupos *serológicamente* distintos IFN-α, IFN-β, IFN-ω, etc. Algunos a su vez presentan subtipos.

- Interferón alfa (IFN-α) o leucocitario

Miembros: constituido por aproximadamente 23 polipéptidos.

Distribución celular: virtualmente toda célula nucleada puede producir IFN-α o IFN-β. No obstante, los principales productores de IFN-α son los monocitos macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos natural killer (NK). También son producidos por fibroblastos y diversos tipos celulares cuando son inducidos por virus.

Características moleculares: el grupo de IFN-α está constituido por péptidos estructuralmente relacionados de aproximadamente 19 a 26 kDa. Muchos de estos subtipos difieren en sus secuencias de aminoácidos en una o dos posiciones.

Estructura genómica: son codificados por diferentes genes, todos carecen de secuencias intrónicas y están localizados en el cromosoma 9.

Receptores: tanto el IFN-α como el IFN-β utilizan el mismo receptor denominado tipo I.

Aplicaciones terapéuticas: se utiliza en la terapia de pacientes con carcinoma renal metastásico (la administración sola o con agentes antineoplásicos u otras citoquinas produce remisiones en un 30% de los pacientes); sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (en este caso, los pacientes presentan remisiones de 30 a 40%); melanoma diseminado (adyuvante); leucemia de células vellosas; leucemia mieloide crónica; enfermedades virales: hepatitis B y C, y condilomas acuminados por HPV.

El IFN-α_{2a} es una proteína purificada obtenida por recombinación genética, que presenta muchas propiedades de interferón humano natural: inducción de resistencia a la infección vírica, interferencia sobre la replicación y síntesis de proteínas de la célula tumoral.

Se han mencionado numerosos trabajos que muestran alteraciones tiroideas asociadas al tratamiento con IFN-α. Clínicamente se ha observado hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis bifásica. Pacientes con neoplasias o con hepatitis C que reciben frecuentemente IFN-α como terapéutica muestran un amplio espectro de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antitiroideos, FAN y factor reumatoide. Estos autoanticuerpos se presentan con relativamente alta incidencia en la población normal. Luego de realizada una terapia con interferón se incrementa la presencia de algunos autoanticuerpos. Dos tercios de los pacientes que desarrollan autoanticuerpos muestran remisión doce meses después de interrumpir la terapéutica (Cuadro 3).

En modelos animales que presentan lupus, la administración de IFN-α produce agravamiento de la enfermedad. El interferón se encuentra presente en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Estas manifestaciones pueden ser prevenidas por la administración de anticuerpos monoclonales contra IFN-α. Existen una infinidad de casos clínicos documentados de inducción de LES en tratamientos con IFN-α.

- Interferón beta (IFN-β) o Interferón fibroblástico

Miembros: consta de un único miembro.

Distribución celular: fibroblastos, células epiteliales y macrófagos. Su síntesis puede ser inducida por los mismos estímulos que el IFN-α.

Cuadro 3. Incidencia de autoanticuerpos en pacientes tratados con el IFN- α .

%	ANA	ENA	AMA	TMA	TGA	ICA	SMA
Pretratamiento	6,9%	0%	0%	0%	1,14%	0%	2,47%
Posttratamiento	20,29%	0%	0%	12,64%	5,74%	0%	16,3%

ICA, islet cells antibodies; SMA, smooth muscle antibodies; AMA, antimitochondrial antibodies; TGA, thyroglobulin antibodies; TMA, thyroid microsomal antibodies

Características moleculares: glicoproteína de 20 kDa y 166 aa (porcentaje de glicosilación: 20%).

Estructura genómica: está constituido por 777 pb.

Localización: 9p22. Carece de intrones.

Receptor: utiliza el mismo receptor que IFN- α , el tipo I.

Actividad biológica: a diferencia del IFN- α , el IFN- β es específico de cada especie. Estimula la expresión de MHC. Inhibe la replicación viral.

La síntesis de interferón puede ser estimulada por ácidos nucleicos, lipopolisacáridos y oligonucleótidos. Su detección en sangre es considerada patológica.

Aplicaciones terapéuticas del IFN- β : se utiliza en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM); reduce el número de exacerbaciones y la producción de lesiones cerebrales nuevas a partir de imágenes obtenidas por resonancia magnética. Carcinoma basocelular y otras patologías: el tratamiento con esta citoquina produce regresiones tumorales del 10-15% en los pacientes con carcinoma renal, sarcoma de Kaposi y melanoma; del 40-50% en pacientes con diferentes linfomas, y del 80-90% en pacientes con leucemias de células vellosas (Cuadro4).

Efectos sobre el sistema inmunitario

Modula la expresión de moléculas coestimuladoras a nivel de las células dendríticas.

Modula las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (aumento del ARNm de IL-10 e IL-4; IL-12; de TNF- α ; IL-1 e IFN- β).

Reduce la secreción estimulada de MMP2 inducida por IL-2.

Inhibe la expresión ARNm de MIP-1, RANTES y CCR5.

Inhibe la coestimulación/activación linfocitaria.

Inhibe la expresión de MHC II inducida por IFN- γ .

Todos los IFN son proteínas (endógenas y exógenas) y por lo tanto son capaces de inducir la producción de anticuerpos. Se pueden detectar anticuerpos anti-IFN- α o β en personas que nunca han sido tratadas con IFN, aunque en general a títulos bajos. Prácticamente todos los pacientes tratados con IFN- β (Betaferón, Avonex, Rebif) desarrollan anticuerpos anti-IFN a lo largo del tiempo (97%). La administración por vía parenteral induce la aparición de anticuerpos anti-IFN, pero no todos los anticuerpos son equivalentes. Mientras que algu-

Cuadro 4. Usos clínicos del interferón aprobados por la Food & Drug Administration (FDA).

IFN- α

Hepatitis B crónica
Hepatitis C crónica
Carcinoma renal
Lesiones genitales por HPV
Leucemia de células vellosas
Leucemia mieloide crónica
Sarcoma de Kaposi
Linfoma T cutáneo

IFN- β

Trombocitosis asociada a LMC
Esclerosis múltiple

IFN- γ

Enfermedad granulomatosa crónica

Características generales de los Interferones de tipo I, α y β

- Ambos miembros (interferones alfa y beta) son liberados en el transcurso de las respuestas inmunitarias.
- Inhiben la proliferación celular y el crecimiento tumoral.
- Producen alteraciones del citoesqueleto.
- Inducen la diferenciación celular.
- Modulan la expresión de factores de crecimiento.
- Inhiben e inducen (según el oncogén) la expresión de oncogenes.
- Revierten el fenotipo celular maligno.
- Ejercen actividad inmunomoduladora a través de mecanismos efectores inespecíficos: incrementan la fagocitosis por macrófagos, aumentan la actividad de células NK, incrementan la secreción de IL-1 por macrófagos, modulan la expresión de MHC clase I.
- Inducen la activación linfocitaria. Inducen la expresión de citoquinas. Inducen actividad antiviral. Regulan en menos la subpoblación Th2.

nos simplemente se unen a la proteína, otros pueden neutralizar la actividad de ésta.

En el caso del IFN- β , el problema durante el tratamiento de la EM es si los anticuerpos en realidad neutralizan o no su eficacia. Se desconocen los mecanismos exactos por los que el IFN- β ejerce su efecto favorable en la EM. Algunos estudios señalan los siguientes efectos: aumento de la función supresora de los linfocitos CD8+ (deficitaria en los pacientes con EM), disminución de la secreción de IFN- γ , TNF- α y TNF- β (linfotóxica) por los macrófagos activados y los linfocitos Th1 y aumento de la secreción de IL-10 y TGF- β . Colectivamente estos efectos reducen la acción proinflamatoria inducida por las citoquinas.

- Interferón omega (IFN- ω) - IFN-II

Es similar a IFN- α en su secuencia de aminoácidos pero difiere en sus propiedades antigénicas.

- Interferón- γ (tipo II) o interferón inmune

Presenta algunas características diferenciales respecto de los IFN alfa y beta. El IFN- γ posee un papel muy relevante durante la fase efectora de la respuesta inmune específica. Potencia la *actividad citolítica e inmunomoduladora*. Amplifica la acción del IFN- α y el IFN- β . El IFN- γ ha sido implicado con mayor frecuencia en la inducción de enfermedades autoinmunes.

Después de 2-6 meses de tratamiento con IFN- γ , se observan autoanticuerpos en todos los pacientes tratados. Los principales autoanticuerpos incluyen SMA, ANA, AMA, PCA, TGA, antiactina, antilaminina.

Fuente celular: es producido por células cooperadoras CD4 tanto Th0 como Th1, todas las células CD8 y células NK. La interacción con el antígeno induce la transcripción de IFN- γ y este proceso es amplificado por IL-2 e IL-12. Su concentración constitutiva es mínima, pero su síntesis aumenta ante situaciones de trauma, infecciones, cáncer y

autoinmunidad.

Características moleculares: es una glicoproteína homodimérica de 21-70 kDa (monómero humano: 20-25 kDa). Las variaciones se deben al grado de glicosilación y a la dimerización o multimerización.

Características genómicas: se encuentra codificado en el 12q24.1.

Inductores:

Endógenos: para que se produzca una efectiva activación de CT y que las NK aumenten la síntesis de IFN- γ , es necesario que estén presentes células accesorias como los mastocitos, la existencia de células que produzcan TNF- α , IL-12. A nivel de los linfocitos T, la interacción CD40-CD40L, la IL-12 y la IL-2. Todos estos estímulos incrementan la producción de IFN- γ .

Exógenos: toda sustancia reconocida como no propia puede activar a CT e inducir a CT de memoria a liberar IFN- γ y otras Cq.

Actividad biológica: es pleiotrópica, está determinada por el tipo celular estimulado, en el cual aumenta la expresión de varios genes y por el entorno de Cq presentes. Por ejemplo, TNF- α sinergiza sus efectos en tanto que la IL-4 los antagoniza.

Tiene un efecto regulador de la respuesta inmune y es proinflamatoria. Aumenta la expresión de MHC-I y II y por lo tanto el estímulo para presentar Ag extraños y para que las células citotóxicas reconozcan a las células ya sea infectadas o tumorales. Estimula la expresión de Fc γ RI (receptor de alta afinidad para la cadena pesada de la IgG). La unión de ligandos a este receptor favorece la fagocitosis, destrucción de células tumorales y liberación de mediadores de la inflamación. Induce la síntesis de TNF- α y activa a las células endoteliales.

Aplicaciones terapéuticas: los linfocitos Th1 liberan IFN- γ , que induce numerosas actividades relacionadas con la inmunidad celular y antagoniza con muchas de las acciones

de los linfocitos Th2 produciendo mejorías clínicas en patologías asociadas a respuestas Th2, hecho que se observa en pacientes que presentan eccemas atópicos. También resulta de utilidad en aquellos pacientes que presentan complicaciones asociadas con inmunosupresión o inmunodeficiencia. En pacientes con SIDA que desarrollan sarcoma de Kaposi, el tratamiento con interferón IFN- γ contribuye a reducir el tamaño de los tumores. También puede aplicarse a linfomas cutáneos. En ocasiones, permite reducir los niveles de corticoides, en particular en pacientes con AR. Colectivamente, el IFN- γ ha demostrado ser de utilidad en numerosas patologías con eficacia variable. La producción o administración exógena de IFN- γ puede desencadenar manifestaciones autoinmunes. Existe una correlación positiva entre IFN- γ y la presencia de anticuerpos antinucleares y anti-ADN. Otras manifestaciones se relacionan con la inducción de fiebre y malestar.

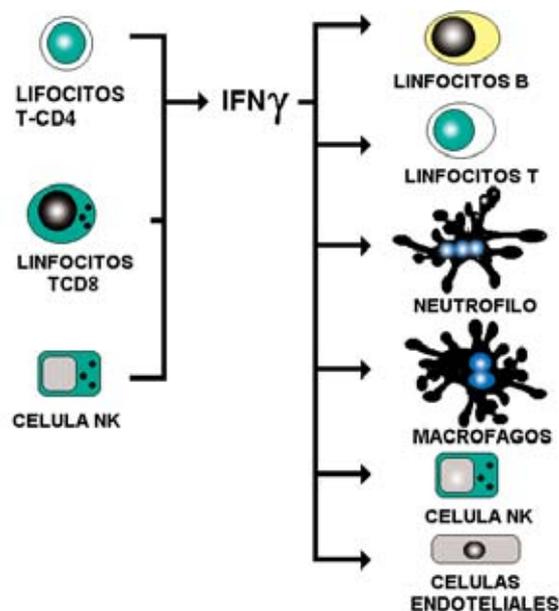


Figura 2. Origen y blancos celulares del interferón γ . Es producido por linfocitos CD4, cooperadores nativos Th0 y Th1, todas las células CD8 y células NK.

Bibliografía consultada

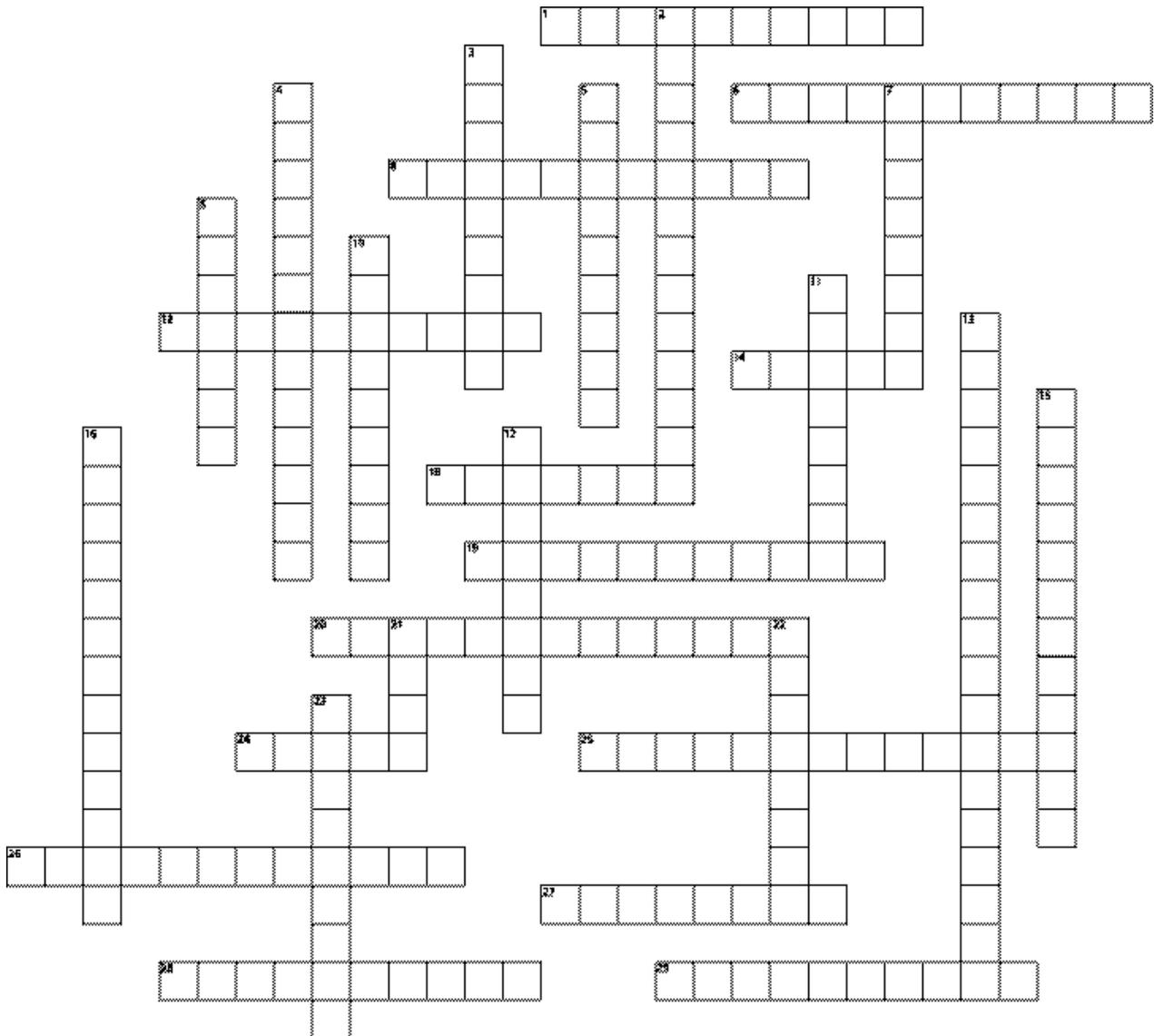
- Ahmed M, McKenzie MO, Puckett S, Hojnacki M, Poliquin L, Lyles DS. Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J Virol* 2003;77:4646-4657.
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
- Basler CF, Garcia-Sastre A. Viruses and the type I interferon antiviral system: induction and evasion. *Int Rev Immunol* 2002;21:305-337.
- Barnes B, Lubyova B, Pitha PM. On the role of IRF in host defense. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:59-71. [PubMed] [Full Text].
- Decker T, Müller M, Stoc- kinger S. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nature Reviews immunology*; 2005; 5, 675-687.
- Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2000;81:2341-2364.
- Guidotti L, Chisari FV. Non-cytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:65-91.
- Levy D, Marie I, Prakash A. Ringing the interferon alarm: differential regulation of gene expression at the interface between innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2003;15:52-58.
- Marie I, Durbin JE, Levy DE. Differential viral induction of distinct interferon-alpha genes by positive feedback through interferon regulatory factor-7. *EMBO J*. 1998;17: 6660-6669.
- Russell-Harde D, Wagner TC, Pérez HD, Croze E. Formation of a uniquely stable type I interferon receptor complex by interferon beta is dependent upon particular interactions between interferon beta and its receptor and independent of tyrosine phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 255(2):539-544.
- Sato M, Taniguchi T, Tanaka N. The interferon system and interferon regulatory factor transcription factors-studies from gene knockout mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:133-142.
- Sen G. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-281.
- Stewart TA. Neutralizing interferon alpha as a therapeutic approach to autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14: 139-154.
- Taniguchi T, Ogasawara K, Takaoka A, Tanaka N. IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol* 2001;19: 623-655.
- Zhang J, Hutton G, Zang Y. A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis *Clin Ther* 2002;24 (12):1998-2021.

SECCIÓN DERMATOGRILLA

Glándulas cutáneas

Cutaneous glands

Laura Fernández Mego, M. Carolina López Santoro, Alejandra Abeldaño



Horizontales

2. Lípidos que se encuentran en mayor proporción en el sebo.
3. Proceso continuo dentro de la glándula sebácea que determina que las células aumenten de tamaño y se carguen de lípidos.
5. Andrógeno principal que estimula a las glándulas sebáceas.
7. Tipo de secreción en donde la célula se convierte en el contenido de aquella.
10. Sitio de desembocadura de la glándula sebácea y sudorípara apocrina.
12. Origen de los lípidos responsables de la conversión de los triglicéridos del sebo, en ácidos grasos libres.
13. Síndrome caracterizado por enrojecimiento o edema y sudoración en región parotídea desencadenado habitualmente por la masticación. Nombre propio.
14. Enfermedad de nombre propio en la que se observa intensa producción de sebo secundaria a una lesión en el SNC (hipotálamo) responsable de inhibir un factor sebotrópico hipofisario.
16. Momento del desarrollo humano en el cual comienzan a funcionar las glándulas ecrinas.
19. Glándulas sudoríparas ecrinas localizadas en los párpados. Nombre propio.
23. Glándulas sebáceas que se localizan en los párpados y no están vinculadas con el pelo, desembocando directamente en la superficie. Nombre propio.
24. Región del centro hipotalámico en la cual se encuentra el área que regula la estimulación térmica para la producción del sudor.
25. Hipersecreción de sebo.
26. Olor corporal secundario a la acción de la flora bacteriana sobre la secreción apocrina.

27. Tipo de fibras que inervan las glándulas sudoríparas ecrinas.
28. Estímulo más importante para la secreción del sudor.

Verticales

1. Porción excretora intraepidérmica de la glándula sudorípara.
4. Partículas volátiles con funciones de atracción sexual generadas por glándulas apocrinas en los animales e insectos.
6. Hormonas que juegan un rol importante en la estimulación de la secreción sebácea.
7. Osmolaridad del sudor definitivo en relación a la osmolaridad plasmática.
8. Tipo de glándulas desarrolladas en la pubertad, que se encuentran implicadas en la patogenia de la hiperhidrosis axilar.
9. Glándula distribuida en todo el cuerpo a excepción de las palmas y plantas.
11. Células grandes cargadas de glucógeno, separadas entre sí por canalículos que componen el tubo secretor de las glándulas ecrinas.
15. Nombre de una droga que reduce la secreción sebácea.
17. Secreción azul negruzca producida por glándulas apocrinas heterotópicas localizadas en la cara (región malar).
18. Etapa del crecimiento y desarrollo en la que aumenta el tamaño de las glándulas sebáceas y de la producción de sebo.
20. Tipo de glándula caracterizada por presentar un proceso de secreción continuo y uno de excreción episódica.
21. Inmunoglobulina predominante en el sudor.
22. Glándulas apocrinas modificadas.

Referencias

1. Cordero A. Biología de la piel. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1966.
 2. Fitzpatrick T.B. Dermatología en Medicina General. 5° Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001.
-

SECCIÓN LA PIEL EN LAS LETRAS

Sergio Gabriel Carbia*, Roberto Glorio*

* Médico dermatólogo. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires



Etsuko arrancó las fotos de una mujer que Ryosuke había colocado en su escritorio y las quemó una a una (sic).

El director del hospital, al girar su ronda matutina, examinó a Ryosuke mientras éste exponía su pecho, alimentado por una respiración forzada. Cuando el médico tocó la piel hinchada por la fiebre, ésta se abultó bajo sus dedos como si en cualquier momento fuese a despedir un chorro de agua caliente. ¿No es posible que la enfermedad no sea, en definitiva, más que una aceleración de la vida? Cuando el médico aplicó el estetoscopio de marfil sobre el pecho de Ryosuke, la presión del aparato dejaba marcas en la piel, de color ligeramente blanco; luego, en diferentes puntos de la piel, súbitamente regada por la sangre, surgían pequeñas manchas rosáceas de tono opaco.

Etsuko enseguida preguntó:

-¿Qué son?

-Pues verá -dijo el doctor en un tono de voz entrecortado pero amistoso-, roséola. Luego le explicaré.

Cuando hubo concluido la visita, el doctor condujo a Etsuko hacia la puerta y le dijo, sin ambages:

-Es fiebre tifoidea (sic).

Allí aguardaba una mujer, con un vestido largo y un capotillo de piel, asomada a la ventana del fondo del pasillo. Era la mujer de las fotos (sic).

-Señora Sugimoto, ¿puedo verle? ¿Cómo se encuentra? ¿No está grave, verdad?

-Quizá viva o quizá muera, nadie lo sabe (sic).

-Pues bien, si así es como se encuentra, voy a entrar a verle tanto si a usted le gusta como si no.

-Sígame. Si no tiene inconveniente en entrar, hágalo como si estuviese en su casa -Etsuko se volvió y la llevó hasta la habitación-. ¿Ya sabe qué enfermedad tiene mi marido?

-No.

-Fiebre tifoidea.

La mujer se detuvo, cambió de color.

-¿Fiebre tifoidea? -susurró (sic).

Una vez dentro, se sacó el capotillo de piel, pero no supo qué hacer con él. Descartó dejarlo en cualquier lugar en el que pudieran haber bacterias. Las manos de Etsuko también le resultaban sospechosas, pues ella era, sin duda, quien vaciaba el orinal de su esposo. Le pareció más prudente volvérselo a poner. Luego retiró la silla unos cuantos centímetros de la cama y se sentó (sic).

-Sé que no lo resistiré -insistió Ryosuke.

Se hizo un embarazoso silencio. Luego la mujer soltó una risita como un chirrido. Pocos minutos después, se marchó (sic).

En aquel lugar, Etsuko vivía la vida intensamente, entre la muerte y los malos olores.

Ryosuke se ensuciaba a todas horas; al día siguiente a su llegada defecó los primeros excrementos sanguinolentos. La temida hemorragia intestinal había comenzado (sic).

Como el niño que ya ha mamado suficiente y retira la cara del pecho, Ryosuke retiró la suya del inhalador, como si la cuerda

que lo sostenía se hubiese roto. No me sorprendió. Dejé el inhalador y saqué el espejo de mano que llevaba en el cinto (sic). Lo acerqué a la boca de mi marido; el cristal no se empañó.

Yukio Mishima
Fragmentos extraídos de "Sed de amor"

El autor

Yukio Mishima nació en Tokio, Japón, en 1925. Estudió leyes, dedicándose posteriormente a la literatura. Su carrera adquiriría notoriedad con su segunda novela "Confesiones de una máscara" (1949), que lo revelaría como un novelista excepcional.

Dentro de su vastísima obra, se destacan como verdaderos hitos literarios "Sed de amor" (1950), "El rumor de las olas" (1954), "El pabellón de oro" (1956), "Seis piezas de teatro Noh moderno" (1956), "Después del banquete" (1960), "El mari-

nero que perdió la gracia del mar" (1963), "La música" (1965), "Patriotismo" (1966), "Sol y acero" (1968), "Nieve de primavera" (1968), "Caballos desbocados" (1969), "El templo del alba" (1970) y "La corrupción del ángel" (1970).

Consideraba a la sociedad japonesa de posguerra sumida en el vacío espiritual defendiendo a ultranza las tradicionales costumbres japonesas. Creó un ejército propio, la Sociedad del Escudo, y con sólo 45 años y llevando una vida que para muchos hubiera sido un sueño (fama, dinero, mujer e hijos), lo abandonó todo, mediante un suicidio impresionantemente planeado que incluyó la toma de un cuartel militar y el suicidio a través del ritual del seppuku (harakiri + decapitación). Dos años antes de su muerte fue postulado para el Premio Nobel de Literatura, pero lo perdió dado que la academia sueca decidió dárselo a uno de sus mentores, Yasunari Kawabata, por considerarlo "demasiado joven" para merecer tal galardón. El mismo Kawabata dijo: "No comprendo cómo me han dado el premio Nobel existiendo Mishima. Un genio literario como el suyo lo produce la humanidad sólo cada dos o tres siglos. Tiene un don casi milagroso para las palabras".

Respuestas Dermatogrilla "Glándulas cutáneas"

Horizontales:

2) Triglicéridos. 3) Lipidogénesis. 5) Dehidrotestosterona. 7) Holocrina. 10) Folículo. 12) Bacteriano. 13) Frey. 14) Parkinson. 16) Nacimiento. 19) Moll. 23) Meibonio. 24) Preóptica. 25) Seborrea. 26) Bromhidrosis. 27) Colinérgicas. 28) Térmico.

Verticales:

1) Acrosiringio. 4) Feromonas. 6) Andrógenos. 7) Hipotónico. 8) Apocrinas. 9) Sebácea. 11) Claras. 15) Isotretinoína. 17) Cromhidrosis. 18) Pubertad. 20) Apocrinas. 21) IgG. 22) Mamarias.

Respuestas Dermatogrilla "Nevos" (Vol. 12 No. 1)

Horizontales:

1) Hiperqueratosis. 5) Cataratas. 8) Lentiginosis. 9) Hipodermis. 11) Basocelular. 14) Compuesto. 16) Tronco. 17) Spilus. 20) Reed. 21) Kamino. 22) Ota. 23) Becker. 25) Coroides. 28) Displásico. 29) Zosteriforme. 30) Carney. 31) Leopard. 32) Mongólica. 33) Nanta.

Verticales:

2) Escisional. 3) Pagetoide. 4) Flammeus. 6) Mucosa. 7) Combinado. 10) Recurrente. 12) Celular. 13) Intradérmico. 15) Psoriasis. 17) Spitz. 18) Ito. 19) Eiteliode. 24) Embrionario. 26) Duperrat. 27) Queratina.

SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Caso 1

Equimosis en pierna izquierda, púrpura y gingivitis

Ecchymosis on the left leg, purpura and gingivitis

José Brusco, Patricio Martínez Chabbert, Marcela Bacchiocchi, Mariana Velocci, Agustín González Cocorda

Caso clínico

Paciente de 48 años, desocupado y con severas carencias sociales, que consultó por equimosis y dolor en su pierna izquierda de algunos días de evolución (Foto 1).

Al examen clínico se observaban pápulas purpúricas en

miembros inferiores, de disposición folicular con hiperqueratosis en su superficie (Foto 2). En la inspección oral se apreciaba hipertrofia gingival (Foto 3).

Los exámenes de laboratorio revelaban discreta anemia hipocrómica, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia y eritrosedimentación levemente acelerada.



Foto 1.



Foto 2.



Foto 3.

Diagnóstico: escorbuto

La vitamina C (ácido ascórbico) es un nutriente dietario esencial requerido como cofactor para múltiples procesos enzimáticos. Los seres humanos la adquieren de frutas y vegetales frescos y, en naciones industrializadas, también por suplementos dietarios. La concentración del ácido ascórbico es escasa en los tejidos y es sensible a la interacción entre absorción intestinal, transporte celular y excreción. La depleción en los tejidos del ácido ascórbico produce escorbuto. La dosis mínima requerida que lo previene es 10 mg /día.¹

Los grupos de mayor riesgo se encuentran entre alcoholistas, enfermos mentales, anoréxicos, sometidos a quimioterapia y radioterapia, con tumores crónicos, ancianos y carenciados sociales. El común denominador en estos casos es la disminución de la ingesta de vitamina C.^{1,2}

La vitamina C desempeña un papel fundamental en la formación del colágeno, el cual contiene aminoácidos como hidroxiprolina e hidroxilisina. Estos aminoácidos son formados a través de procesos enzimáticos, vitamina C dependientes, que consisten en la transferencia de grupos hidroxilo a residuos de prolina y lisina de las cadenas de procolágeno. El colágeno no hidroxilado es más débil y más inestable y no adopta la triple estructura helicoidal habitual.^{3,4}

El colágeno anormal afecta la integridad del vaso, pues se altera la síntesis de la lámina basal, de las capas media y adventicia y del tejido conectivo de los alrededores.

Las manifestaciones clínicas no son inmediatas a la carencia; por lo general permanecen latentes por varios meses luego del comienzo de la deficiencia severa de vitamina C. El paciente manifiesta apatía, depresión, letargo, fatiga en piernas y disminución de la tolerancia al ejercicio.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por piel pálida y luego áspera por el desarrollo de hiperqueratosis folicular, que predominan en nalgas y piernas. Posteriormente aparece eritema alrededor de los folículos, principalmente donde la presión hidrostática y la fricción son mayores. Las hemorragias pueden ser extensas, formándose grandes áreas de equimosis y hemorragias subungueales. Puede apreciarse también edema leñoso en miembros inferiores, asociado a dolor y disminución de la movilidad.

El pelo puede fracturarse y genera el aspecto "en tirabuzón". Son frecuentes las úlceras en pierna, espontáneas o postraumáticas.

En la boca, las encías se edematizan y sangran ante la fricción, comenzando por las puntas de las papilas interdentes, que se tornan purpúricas y luego necróticas. En casos extremos, cuando

hay mal estado dentario, se puede perder la dentadura por reabsorción del alvéolo.

A nivel musculoesquelético, los movimientos bruscos como la tos y la respiración profunda generan intenso dolor en la espalda y se deben a hemorragias en los músculos y en el periostio, que llevan a la hemartrosis y osteoporosis y a defectos en la matriz ósea que condiciona osteonecrosis.⁵

El compromiso ocular se presenta con varicosidades y hemorragias en las conjuntivas bulbar, palpebral, en el área periorbitaria y en la vaina del nervio óptico, que conducen al edema y atrofia de la papila. La disminución de la secreción lagrimal y la intolerancia a la luz pueden acompañar este cuadro.

El aparato cardiorrespiratorio puede revelar disnea por anemia e insuficiencia cardíaca, dolor torácico, síncope e hipotensión por la menor respuesta vascular ante el estímulo adrenérgico.

El examen del aparato gastrointestinal expresa con frecuencia anorexia y, si se realizara una endoscopia, hemorragia submucosa. La biopsia, que suele ser innecesaria para el diagnóstico, revela tres etapas bien definidas acordes con la gravedad del escorbuto: 1ra. etapa: taponos foliculares con queratina.

2da. etapa: congestión y proliferación de vasos sanguíneos.

3ra. etapa: hemorragias perivasculares, con inflamación crónica perifolicular y depósito de hemosiderina.

La microscopia electrónica muestra discontinuidad del endotelio de pequeñas vénulas, células endoteliales balonzadas y disminución del colágeno dérmico que le da soporte.²

El diagnóstico diferencial debe establecerse con vasculitis cutáneas,⁶ queratosis folicular, deficiencia de vitamina A, pitiriasis rubra pilaris, ictiosis vulgar, liquen plano y lupus eritematoso.

El diagnóstico es principalmente clínico, ya que las hemorragias descritas son patognomónicas, sumadas a la sospecha de disminución de ingesta de vitamina C. El dosaje plasmático de ácido ascórbico menor a 2,5 mg/l es considerado valioso pero debe ser interpretado a luz del contexto clínico. Es concluyente la determinación de ácido ascórbico leucocitario, pues refleja los depósitos de vitamina C corporales totales, pero su difícil accesibilidad limita su utilidad clínica.⁷

Una vez iniciado el tratamiento, las lesiones purpúricas desaparecen en 2-4 semanas, dejando áreas de pigmentación. Excepto por la pérdida dentaria, no hay daño permanente.

La terapéutica en los adultos se inicia con 800 mg/día de vitamina C, luego se reduce a la mitad de la dosis. En los lactantes la dosis terapéutica es de 150 mg/día.^{2,3}

La variedad de síntomas y de sistemas comprometidos en la hipovitaminosis C es tal que, probablemente, no sea tan infrecuente en las poblaciones de riesgo.

Referencias

- Jacob RA, Sotoudech G. Alteraciones cutáneas en los trastornos nutricionales. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ et al. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2003:1588-1589.
- Hirschmann JV, Raugi G. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(6):895-906.
- Nieves DS, Iavell AC. Vitamin C, collagen, and cracks in the plaque. *Circulation* 2002;105:1396.
- Libby P, Masanori A. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005; 76(4): 261-266.
- Fain O. Musculoskeletal manifestations of scurvy. *Joint Bone Spine* 2005;72(2):124-128.
- Francescone MA, Levitt J. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005; 76(4): 261-266.
- Fain O. Vitamin C deficiency. *Rev Med Interne* 2005;25 (12):872-880.

Caso 2

Lesión tumoral en dorso

Tumor on the back

Julieta Ruiz Beguerie, Ana de Pablo, Osvaldo Stringa, Javier Anaya, Raúl Valdez

Hospital Universitario Austral. Derqui, Provincia de Buenos Aires, Rep. Argentina

Caso clínico

Paciente sano de 56 años de edad, sexo masculino, que consulta por presentar una lesión única, eritematosa, ulcerada en su centro, en región supraescapular derecha, de 4 meses de evolución.

Refiere haber tenido una lesión pigmentada a 2 cm de la masa tumoral actual, la cual fue biopsiada 18 meses antes de la consulta. Nunca fue retirado su informe.

Examen físico. Lesión tumoral eritematosa no pigmentada de 8 x 8 cm que asienta sobre una placa eritematosa, caliente y ligeramente dolorosa, en dorso (Foto 1). En axila derecha se palpa una adenopatía móvil, indolora, duroelástica, que se confirma por ecografía.

Estudios complementarios. TAC con y sin contraste de cerebro, tórax, abdomen y pelvis, sin evidencia de patología. Hemograma, hepatograma y función renal dentro de parámetro normales.

Estudio histopatológico. Material necrótico y hemorrágico con aisladas células neoplásicas preservadas no cohesivas de citoplasma acidófilo amplio, no pigmentadas, núcleos con nucleolos prominentes, de posible estirpe melanocítica (Foto 2). Se realiza tumorectomía y linfadenectomía radical axilar derecha. A los tres días poscirugía aparecen múltiples nódulos eritematosos no pigmentados (Fotos 3 y 4) rodeando la cicatriz. El paciente fallece 5 meses después de la primera consulta, por lo que no se llegó a comenzar con algún tratamiento coadyuvante.



Foto 1. Lesión tumoral única en región supraescapular derecha.

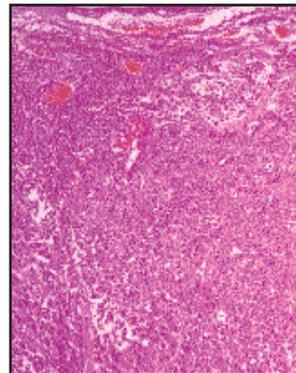


Foto 2. Imagen histológica a gran aumento con células atípicas, acidófilas, no cohesivas, de nucleolos prominentes.



Foto 3. Nódulos eritematosos, no pigmentados, que rodean la cicatriz a los 3 días poscirugía del tumor.

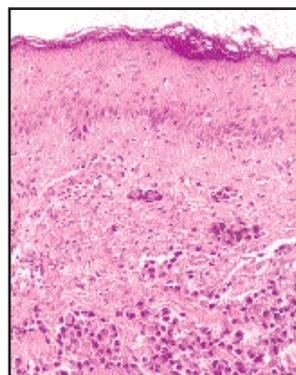


Foto 4. Histología de los nódulos eritematosos.

Diagnóstico: metástasis amelanóticas de melanoma pigmentado

Las lesiones de metástasis de melanoma melanótico (MM) más frecuentes de ver son los múltiples nódulos pigmentados, lejos del tumor primario.¹ Se manifiestan como lesiones satélites o en tránsito. Habitualmente las metástasis ocurren a través de la vía linfática. La diseminación por vía hemática predomina en estadios avanzados del melanoma y se manifiesta en pulmón, cerebro, piel, hígado y huesos.² La falta de pigmento puede causar serias dificultades para arribar al diagnóstico. Además, en el 1% de los melanomas metastásicos no se puede detectar el melanoma primario.²

Los melanomas amelanóticos constituyen el 1,8 al 8,1% de los melanomas. El sitio de aparición de mayor frecuencia es en la zona subungueal.^{3,4} El 25% de los melanomas subungueales y el 50% de los desmoplásicos son amelanóticos.⁵

Un melanoma melanótico puede presentar metástasis amelanóticas en el curso de su evolución.⁶ La pigmentación es un proceso complejo de regulación y su alteración puede ser reflejo de una actividad molecular y fisiológica modificada.

Muchas veces la ausencia en la visualización clínica de pigmento no significa que el tumor no tenga la capacidad biológica de producirlo. A través de la microscopía electrónica se pueden demostrar los melanosomas.⁵

Existen varias teorías que tratan de explicar este fenómeno poco frecuente de observar. Los melanocitos pueden tener falta de pigmento por agenesia de melanosomas o por anomalía de la melanogénesis a niveles intracelulares de TYR (tirosinasa). Esta última modificación puede estar en la actividad catalítica de la enzima TYR o en el transporte de melanina hacia los melanosomas, o deberse a alteraciones en sitios específicos de la melanogénesis como en el aparato de Golgi (AG), en el retículo endoplasmático, en melanosomas, en vesículas de transporte del AG hacia los melanosomas, etc.^{7,8}

El melanoma melanótico puede dar metástasis amelanóticas por un fenómeno inmunológico. Luego de ser atacados por los linfocitos, los melanocitos pierden la capacidad de generar melanina.⁶ Bradley y Su proponen que la falta de pigmento se debe a una respuesta inflamatoria a las suturas de la escisión del melanoma pigmentado (fenómeno de cuerpo extraño).⁹ En cambio, Huvos correlaciona este fenómeno con la diferenciación celular. La proliferación rápida de las células del melanoma produce melanocitos con falta de funciones, transformándose en células más primitivas que no producen de pigmento.¹⁰ Algunos consideran que la causa es la deficiencia primaria de la tirosinasa (enzima importante en la síntesis de melanina).

Otros autores describen esta rareza como falta de diferenciación celular, por lo que no serían detectados por los linfocitos; entonces se multiplicarían sin color.

Watabe explicó, a fines del 2004, la teoría de la falta de mel-

nina en melanomas amelanóticos y en metástasis amelanóticas de MM. Esta falta de diferenciación celular por parte de los melanocitos podría traducirse en un peor pronóstico.¹¹

El 80% de los melanomas son TYR positivos. Comparando los melanocitos del melanoma con melanocitos normales, la actividad de TYR mRNA es transcripta en igual forma o levemente inferior.

El 20% de los melanomas son TYR negativos. TYR mRNA no puede ser detectada en sangre periférica o ganglios centinela de pacientes con estos melanomas. La función o la integridad de la enzima TYR se suprimirían en microambientes hostiles como en el melanoma, lo que da lugar a hipopigmentación de la lesión. Esto es una consecuencia de la supresión del factor Mitf (factor transcripcional específico de melanocitos). La ausencia del Mitf indicaría que los melanomas TYR negativos aparecen de células precursoras indiferenciadas (melanoblastos)⁷ o que ha estado expresado en la lesión melanocítica primaria y luego se perdió, durante la progresión del melanoma.

Los melanomas TYR positivos y los TYR negativos son dos subclases de un único cambio genético y metabólico.

La pigmentación está determinada por la actividad de la enzima tirosinasa.^{12,13} Ésta puede ser modulada a nivel genético o epigenético (o ambos). Los oncogenes de la familia Ras (N-Ras, H-Ras y K-Ras) controlan el crecimiento celular y la apoptosis. Estos oncogenes, principalmente el N-Ras en melanomas y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF2), tienen impacto en la actividad transcripcional del factor Mitf (o asociado a microftalmia), de importancia crítica en la expresión de TYR, y otros genes melanocitos específicos.⁷ Esto produce células de melanomas amelanóticos TYR negativos.

Las células de melanomas pigmentados TYR positivos, se hallan en microambientes bien vascularizados y aeróbicos. Las lesiones hipomelanóticas o amelanóticas sufren de la reducción de la actividad enzimática TYR por estar en un medio acidificado. Estas células se encuentran en condiciones anaeróbicas, adaptándose a la reducción de oxígeno a través de la glucólisis. Esto aumenta la producción de ácido láctico, llevando al componente extracelular a la acidificación. Para contrarrestar esta disminución del pH intracelular, se activa la bomba V-ATPasa que extrae protones hacia el exterior de la célula.^{5,7} Esto genera una alteración en el transporte de TYR en el compartimiento intracelular, por lo cual no llega al Golgi ya que es retenido en el ER para luego ser degradado por el proteosoma 26S.⁷

Las células de melanoma necesitan adaptarse a bajos niveles de oxígeno cuando proliferan en sentido vertical o en metástasis a distancia.

En los melanomas primarios se verifica inestabilidad clonal potencial, con tendencia a la separación en distintas líneas celulares dentro del mismo tumor. Esto condicionaría que ciertos tumores con escaso grosor o pequeños tengan com-

portamientos muy agresivos, con rápida división celular, con pérdida de la capacidad de producir pigmento por ser células más primitivas, pudiendo dar metástasis amelanóticas. Esto es lo que creemos que sucedió con el paciente aquí presentado.¹⁴

La pigmentación sirve como indicador de cambios genéticos y metabólicos. La comprensión de estos cambios es importante para generar nuevas modalidades de tratamiento para melanomas.¹⁵ Se sabe que la mayoría de los melanomas son resistentes a los fármacos propuestos como quimioterápicos, en parte por el aumento de la actividad de la bomba de protones V-ATPasa que saca las drogas hacia fuera del compartimento intracelular y ayuda a secuestrarla en un ambiente ácido lejos del núcleo donde las drogas actuarían. El oncogén Ras podría ser un potencial objetivo para suprimir el tumor.

Atallah y Flaherty estudiaron los fármacos quimioterápicos para metástasis de melanoma; concluyeron que, en caso de no poder hacer metastasectomía completa y en ausencia de metástasis cerebrales, se podría indicar IL-2 como agente único, con una respuesta del 10 al 15%. En los casos en que no esté indicada la inmunoterapia con IL-2, se puede dar dacarbazina (DTIC), con una respuesta del 16%. Los regímenes combinados para metástasis de melanoma en fase III con vinblastina, cisplatino y DTIC o el régimen Dartmouth (DTIC, cisplatino, tamoxifeno y biscloroetilnitrosourea) no demuestran hasta ahora una mejor sobrevida que monoterápicos con dacarbazina.¹⁶

.....
Julieta Ruiz Beguerie: jruiz@cas.austral.edu.ar
.....

Referencias

1. Bassioulas K, Zioga A, Konstantinou E, et al. Amelanotic subungueal malignant melanoma with multiple nodular local skin metastases. *Cutis* 2002;69:353-356.
2. Assman A, Farthmann B, Burkhardt O, et al. Cerebriform nodular amelanotic metastases of malignant melanoma: a challenge in differential diagnosis of a rare variant. *Br J Dermatol* 2000;142:533-536.
3. Carlson JA, Ross J, Slominski A, et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:743-774.
4. Oguri H, Izumiya C, Maeda N, et al. A primary amelanotic melanoma of the vagina, diagnosed by immunohistochemical staining with HMB-45, which recurred as a pigmented melanoma. *J Clin Pathol* 2004; 57:986-988.
5. Koch, SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:731-734.
6. Ogawa R, Aoki R, Hyakusoku H. A rare case of intracranial metastatic amelanotic melanoma with cyst. *J Clin Pathol* 2003; 56:548-551.
7. Halaban R. Pigmentation in melanomas: changes manifesting underlying oncogenic and metabolic activities. *Oncol Res* 2002;13:3-8.
8. Ara M, Maillou R, Martín R, et al. Recurrent lentigo maligna as amelanotic lentigo maligna melanoma. *JEADV* 2002;16:506-510.
9. Su WPD, Bradley RR. Amelanotic lentigo maligna. *Arch Dermatol* 1980;116:82-83.
10. Huvos AG, Shah JP, Goldsmith HS. A clinicopathological study of amelanotic melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135-917-920.
11. Watabe H, Valencia JC, Yasumoto K, et al. Regulation of tyrosinase processing and trafficking by organellar pH and by proteasome activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279:7971-7981.
12. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004;150:1117-1124.
13. Cózar Ibáñez A, Jiménez Verdejo J del Olmo, Escribano M y col. Melanoma amelanótico subungueal. *Revista Clínica Española* 2001;201:673-674.
14. Helmbold P, Altrichter D, Klapperstuck T, et al. Intratumoral DNA stem-line heterogeneity in superficial spreading melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:803-809.
15. Wozniak A, Drewa T, Drewa G, et al. Activity of antioxidant enzymes and concentrations of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in melanotic and amelanotic Bormirski melanoma tissues in the golden hamster. *Neoplasma* 2002;49:401-404.
16. Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:185-193.

SECCIÓN CONGRESOS

American Academy of Dermatology Annual Meeting 2006 San Francisco, EE.UU.

Lilian Moyano de Fossati

Otra vez el meeting con su cada vez mayor exigencia de ejercitar nuestra facultad de discernir entre lo que es interesante y necesario y lo que puede ser redundante o no adecuado para nuestra práctica o el tipo de nuestros conocimientos e intereses. Cada vez un número creciente de conferencias, de stands comerciales, de trabajos en cartel. Uno quisiera verlo todo...

Algo no ha variado. Permanece inmutable en el desarrollo de las actividades de estos encuentros desde que asisto a ellos, y seguramente siempre ha sido igual. Me refiero al respeto por el tiempo de los demás, encarnado en el comienzo a la hora prevista y en el final quizás unos minutos antes, nunca unos minutos después. Alguna vez en Buenos Aires, el Dr. Abel González –a quien le tocó hablar en último lugar luego de que los colegas precedentes se habían tomado sus buenos minutos de más cada uno– dijo con tono muy firme (estaba comenzando su conferencia casi con una hora de retraso) que había cosas que no podíamos copiar a los países desarrollados por falta de medios, pero que nada impedía copiar cosas muy buenas como el respeto por el tiempo de los otros oradores. Creo que estamos en camino, según se ha visto en los últimos encuentros en la Argentina, pero sólo en camino por ahora.

Me alegró y entusiasmó la presencia argentina participativa (por supuesto, no es la primera vez) en las personas de la Dra. Margarita Larralde, el Dr. Horacio Cabo y el Dr. Galimberti, que tuvieron a su cargo distintas conferencias y cursos. Estaba también previsto que hablara la Dra. Mercedes Hassan, pero un inconveniente de último momento le impidió viajar. Hubo posters argentinos y muy buenos. Todo esto significa conocimientos, un esfuerzo grande y una gran inversión en tiempo para llevarlo a cabo. Nos congratulamos de estar bien representados.

Con respecto a los posters, reitero una objeción que dejé escrita en el anterior meeting en Nueva Orleans y que sostengo cada vez con mayor énfasis: los trabajos en cartel no son en el meeting lo que se entiende por "trabajos en cartel". Las comparaciones son siempre odiosas, pero me arriesgo de todos modos: en el recientemente realizado Congreso Latinoamericano de Dermatología Pediátrica en Buenos Aires, fue un grato placer recorrer la exposición de posters –de diversa calidad desde luego, pero cumpliendo su función–: fotos ilustrativas, texto escaso y suficiente, y cada uno portador de una enseñanza y un recuerdo

visual, indispensable en una especialidad –como la nuestra– basada en la evidencia precisamente de lo que se ve. En los más de 3000 posters de San Francisco, un porcentaje bajísimo –me atrevo a decir menos del 10%– conllevaban fotos. Esta tendencia va en aumento. Como se nos entrega un Libro de Posters con los textos correspondientes, uno se pregunta qué diferencia hay entre pasear largamente frente a ellos o leerlos tranquilamente en el hotel en el mencionado libro.

Por otro lado –algo muy positivo–, una agradabilísima sorpresa: en el maletín del meeting dos DVD que tienen las conferencias completas, los cursos, foros, etc., con sus diapositivas, fotos de pacientes, todo. ¡Un regalo realmente poder ver las diapositivas de todas aquellas charlas que nos interesaban y a las que no pudimos asistir! O rever con más tranquilidad aquellas a las que asistimos. No están todas las conferencias. Asumo que algunos no las entregaron o no lo hicieron en tiempo, pero –invirtamos el porcentaje negativo de los posters– aquí el 90% sí lo hizo. ¡Y está muy bueno!

En el gran stand de la American Academy of Dermatology, un sitio dedicado a promover nuestra Buenos Aires, sede del próximo Congreso Mundial en octubre del próximo año, se veía muy visitado y muy bien atendido por Belisario Álvarez de Toledo, joven que estaba a cargo en el momento en que lo visité. Se les brindaba fotos de los lugares más atractivos de nuestra patria y toda la información que requerían los que acudían.

¿Qué hubo de nuevo y de importante? Alguna vez escribí sobre esto, el pasado año sin ir más lejos (Dermatol Argent 2005;11:155). Hoy considero que no puedo hacerlo. El panorama ofrecido es tan amplio, y por otra parte los conocimientos de los colegas que no asistieron al meeting pueden ser tan vastos gracias a Internet, que sería casi presuntuoso hacerlo. Hay artículos que aparecen en MedLine antes de ser publicados en revistas y por lo tanto antes de ser presentados en congresos.

¿Significa esto que se hacen innecesarios estos encuentros? Pienso que no. El clima de un congreso, el escuchar a quien habla con solvencia y experiencia, la percepción de las tendencias en la marcha de nuestra especialidad, el empuje que esto brinda, la vivencia en suma, no puede ser reemplazada. Tampoco puede ser transmitida por escrito.

SECCIÓN PATOLOGÍA REGIONAL

Micetoma actinomicótico

Actinomycotic mycetoma

Ana María Lorenz*, Nora Cartagena**, Rossana de los Ríos**, María Emilia Saadi**

*Profesor Titular. **Jefe de Trabajos Prácticos.

Cátedra de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Rep. Argentina.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 48 años, oriunda de Tacana, departamento Leales (al sudeste de la capital), provincia de Tucumán, que en el año 1998 consulta en el Servicio de Dermatología de nuestro Hospital por presentar lesión tumoral, de consistencia duro leñosa con múltiples trayectos fistulosos, por los que drena secreción serosanguinolenta. La lesión está localizada en talón de pie izquierdo con aumento de tamaño y deformidad.

Se solicita estudio anatomopatológico y micológico pero la paciente no regresa hasta el año 2005, momento en que la lesión muestra importante aumento del tamaño con deformación del pie. Los nódulos y los trayectos fistulosos siguen presentes, aumentados en número y en cantidad de secreción. Refiere dolor espontáneo y al apoyo.

Antecedente de enfermedad actual: traumatismo con espina de un tronco de árbol, cuya especie no sabe precisar.



Foto 1. Lesión tumoral en talón de pie izquierdo, donde se observan las lesiones nodulares y los trayectos fistulosos.



Foto 2. Imagen de la lesión a mayor detalle.

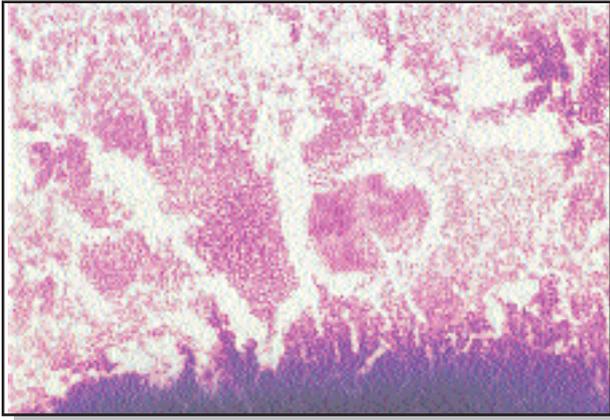


Foto 3. Anatomía patológica. En el seno de un microabsceso de polinucleares neutrófilos se visualiza la presencia de un grano eosinofílico.



Foto 4. La lesión a los 5 meses de tratamiento, con excelente evolución.

Exámenes complementarios

Laboratorio. Rutina s/p, excepto GB: 10.600 (76-1-0-3-18) (neutrofilia)

Anatomía patológica. En el seno de un microabsceso de polinucleares neutrófilos se visualiza la presencia de un grano eosinofílico.

Estudio bacteriológico. Se realiza examen bacteriológico de secreción purulenta de fístula, Con tinción de Gram se observan numerosos elementos filamentosos (Gram +).

Estudio micológico. Negativo

Rx de pie. En el calcáneo se observan procesos hiperreacti-

vos a nivel de la cortical (osteofitos); diagnóstico radiológico: espolón calcáneo. No se observan imágenes relacionadas con la patología en estudio.

Diagnóstico. Micetoma actinomicótico.

Tratamiento

Trimetropina 160 mg / sulfametoxazol 800 mg: 1 comp. cada 12 horas.

Penicilina benzatínica 2.400.000: 1 ampolla IM cada 15 días. Está en tratamiento desde hace 5 meses con muy buena evolución.

✱

Las reacciones en el sitio de inyección son un hecho bien conocido en pacientes tratados con etanercept: se han comunicado hallazgos histopatológicos que demuestran la presencia de células T1 en las lesiones. En este trabajo se describe una celulitis eosinofílica como reacción en el sitio de inyección con un infiltrado que sugiere en este caso un fenómeno mediado por células T.

Winfield H.
Arch Dermatol
2006;142:218-220.

LMdeF

✱

La foliculitis capitis abscedens et suffodiens es de tratamiento difícil y muchas veces infructuoso. Se refiere un caso de buena respuesta al tratamiento prolongado de isotretinoína en dosis bajas.

Ljubojevic S.
J Eur Acad Dermatol Venereol
2005;19:719-21.

LMdeF

✱

Se trató con éxito la alopecia areata con dosis fototóxicas de UVA y 8 metilpsoraleno tópico.

Mohamed Z.
J Eur Acad Dermatol Venereol
2005;19:552-555.

LMdeF