



Año del Congreso Mundial

Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

www.dermatolarg.org.ar



2007

Volumen XIII
Número 5

Diciembre 2007



Dermatología Argentina

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Directora

Alejandra Abeldaño

Director Honorario

Alberto Woscoff

Directora Asociada

Liliana Olivares

Secretario de Redacción

Roberto Retamar

Comité de Redacción

Ariel Blaustein
José Brusco
Myriam Alejandra Dahbar
María Inés Hernández
Isabel Hidalgo Parra
Viviana Leiro
Andrea Santos Muñoz

Comisión Directiva SAD

Presidente

Mario A. Marini

Secretario General

Raúl Valdez

Secretario Científico

Oswaldo Stringa

Tesorera

Rita García Díaz

Secretario de Actas

Javier Ubogui

Organo de Fiscalización

Miembros titulares

Alberto Woscoff
León Jaimovich
Daniel Ballesteros
Miembro suplente
Amira Lehrer

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, Constantín
Plewig, Gerard

Austria

Wolff, Klaus

Australia

Cooper, Alan

Bolivia

Sangüeza, Martín
Sangüeza, Pastor

Brasil

Rivitti, Evandro
Sampaio, Sebastiao

Canadá

Krafchik, Bernice

Colombia

Chalela, Juan Guillermo
Falabella, Rafael

Chile

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

Domínguez 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 para su 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 (3 copias) en formato TIF, EPS o PSD sin identificación de los autores, rotulados sólo con el título del trabajo.

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 8.
- Referencias.

Trabajo original:

Los manuscritos deb erán 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 6.
- Referencias.

Caso clínico:

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 100 palabras.
- Texto del artículo: organizado: caso clínico y comentarios. Extensión hasta 3 páginas.
- Fotografías: hasta 4.
- No incluye cuadros ni tablas.
- Referencias: hasta 10.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Página de título: es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés con la lesión que se presenta, obviando el diagnóstico.
- Caso clínico con descripción dermatológica y estudio histopatológico.
- Fotografías: hasta 4 (2 clínicas y 2 histopatológicas).
- Diagnóstico.
- Comentario actualizado de la entidad presentada.
- 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.ej-b.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.



La ciclosporina es un potente inmunosupresor que produce cambios en la expresión de citoqueratinas y un aumento en el número de los dendrocitos dérmicos. La ciclosporina fue efectiva e inocua para la psoriasis en dosis bajas, con significativa disminución del PASI y disminución también de dendrocitos dérmicos en su número después de 8 semanas de tratamiento.

Lago E y cols.
Journal of Cutaneous Pathology 2007; 34: 15-21.

León Jaimovich



La vacuna contra el virus HPV 16/18 ha mostrado 90% de eficacia contra la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) asociada a los virus HPV 16/18, y podría usarse como preventiva del cáncer cervical, en un estudio sobre 18.644 mujeres de 15 a 25 años que recibió esta vacuna (n = 9.319) o la de la hepatitis A (n = 9.325) a los 0, 1 y 6 meses. El resultado principal fue la eficacia de 90,4% (p < 0,0001) contra CIN2+ asociado con HPV 16 o 18. El estudio fue seguido por 14,8 ± 4,9 meses. La protección contra infección persistente fue de 80,4% a los 6 meses, y de 75,9% a los 12 meses.

Barclay L.
Medscape Med News June 28, 2007

Alejandro Campos Carlés

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 (3 copias) en formato TIF, EPS O PSD en 300 dpi 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

- Un logro de todos** 316
R. Retamar
-

Educación Médica Continua

- Síndrome del edificio enfermo** 317
L. Moyano de Fossati
-

Sección Trabajos Originales

- Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+, dos casos con progresión** 323
A. Benedetti, A. Abeldaño, L. M. Herrera Acchinelli, N. Poggio, M. C. Kien, G. Pellerano

- Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia. Comunicación de cuatro casos, tres tratados con láser** 329
M. Arias, M. La Forgia, R. Retamar, M. E. Buonsante, M. Demarchi, M. C. Kien, G. Pellerano, E. Chouela
-

Sección Trabajos de Investigación

- Melanoma: incidencia y factores de riesgo en nuestra institución** 336
M. I. Fontana, A. Barbarulo, S. Gavazza, M. G. Spelta, M. Barrera, J. Moya, M. L. Lado Jurjo, R. Azcune
-

Sección Casos Clínicos

- Acrospiroma ecrino: a propósito de un caso** 342
J. S. Rusiñol, S. P. Busso, G. Casas, J. G. Casas, M. Larralde
-

Sección Dermatólogos Jóvenes

Pitiriasis rosada de Gibert

347

M. C. López Santoro, F. Tuia, S. Meik, L. Gomes Barbosa

Sección Inmunología

Inmunidad innata

351

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

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?

Úlcera de cuello

368

M. C. Baztán, M. Guzzi Maqueda, A. C. Torre, D. Malieni, I. Hidalgo Parra, G. Galimberti,
A. Kowalczyk, R. Galimberti

Sección La Piel en las Letras

371

Linterna mágica

A. Abeldaño, M. I. Hernández

Sección Cartas de Lectores

Acrospiroma ecrino. Presentación de un caso

372

O. Bianchi

Índice por autores

Volumen XIII - Año 2007

373

Índice por título

Volumen XIII - Año 2007

374

Perlas Dermatológicas

L. Jaimovich, A. Campos Carlés

Un logro de todos

Finalizando el año 2007, los integrantes del Comité de Redacción de la revista *Dermatología Argentina* deseamos realizar una reflexión y balance de lo actuado en estos doce meses y compartirlo con todos los integrantes de la Sociedad Argentina de Dermatología. Sin duda, fue un año caracterizado por cambios, no sólo de integrantes del Comité de Redacción sino de algunos aspectos de nuestra Revista.

El hecho de recibir numerosos y excelentes trabajos originales y de investigación nos permitió incrementar el nivel de exigencia solicitado para su publicación. Esta situación, que refleja el deseo de participación de los que integramos la SAD, nos ha llevado a la necesidad y desafío de generar un número adicional de la Revista, por lo que este año se editaron cinco ejemplares en lugar de cuatro.

También nos propusimos mejorar la calidad gráfica de cada número. En este sentido hemos decidido, a partir del primer número del 2008, modificar la portada, que será realizada en papel brillante, con un diseño nuevo, incorporando en ella los títulos de los trabajos originales y de investigación y una foto clínica o histopatológica.

En el interior de la Revista podrán apreciar que agrandamos el tamaño de la letra y de las fotos, para una mejor lectura y apreciación de imágenes, e incorporamos colores suaves a los fondos de las tablas y de las "perlas" para facilitar su análisis. Adjuntamos, a la prueba de galera que se remite al primer autor de cada trabajo antes de su publicación, una carta con los puntos a revisar. Estamos mejorando el envío de los números para que lleguen a los lectores en tiempo adecuado.

Esperamos que estas modificaciones resulten beneficiosas y estimulen a los dermatólogos a la lectura de la Revista y a que continúen remitiéndonos trabajos, cada vez de mejor calidad, para su publicación. Ello nos permitirá mantener cinco, y por qué no seis, números anuales, ya que no dudamos de la capacidad de nuestros colegas para hacer frente a este cambio y desafío.

Deseamos que nos sigan acompañando activamente en este proceso continuo de transformación. Estamos abiertos a las críticas, cuyos aspectos constructivos nos ayudarán a mejorar. Consideramos que necesitamos estas modificaciones para adaptarnos a las condiciones cambiantes y exigencias del mundo dermatológico actual.

Nuestro gran anhelo es que *Dermatología Argentina* sea leída no sólo por todos los dermatólogos argentinos, sino también por nuestros colegas extranjeros. Si bien la Revista se envía a algunas Sociedades del exterior, el gran desafío es aplicar a MEDLINE, para lo cual consideramos fundamental el trabajo en equipo, destinando nuestras mejores energías para el logro de esta meta.

Sabemos que falta por hacer y sería muy interesante conocer, en este tiempo de evaluación, las opiniones de nuestros colegas, en lo que concierne a sus expectativas referidas al año 2008.

Finalmente, el Comité de Redacción desea a todos los miembros de la SAD un próspero año, unidos y consolidados como grupo, con la convicción de que sólo juntos podremos lograr grandes éxitos.

Roberto A. Retamar
Secretario de Redacción
Revista Dermatología Argentina

SECCIÓN EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Síndrome del edificio enfermo

Sick building syndrome

Lilian Moyano de Fossati*

*Docente Autorizada de Dermatología.

Palabras clave: síndrome del edificio enfermo; aire acondicionado; medio ambiente; sensibilidad química múltiple.**Key words:** sick building syndrome; air conditioning; environment; indoor air; multiple chemical sensitivity syndrome.

Dermatol Argent 2007;13(5):317-322.

La idea de que un edificio puede enfermar a las personas apareció en un artículo sobre el tema en el año 1984, publicado en el *British Medical Journal* con el título "Sick building syndrome: prevalence studies". En ese trabajo se estudió –con cuestionarios– a empleados que trabajaban en 6 oficinas diferentes: 3 tenían aire acondicionado y 3 estaban ventiladas naturalmente. Los empleados de las oficinas artificialmente ventiladas presentaban cefaleas y síntomas leves en piel y mucosas, que se consideraron excesivos comparados con los de las oficinas con ventilación natural.¹ Este "síndrome del edificio enfermo" (SdeIEE) es más conocido por los alergistas y los especialistas en medicina del trabajo. Sin embargo, dado que puede afectar piel y mucosas, el dermatólogo debe estar al tanto de los síntomas y signos que lo caracterizan.

El así llamado síndrome del edificio enfermo se inscribe dentro de lo que se conoce como sensibilidad química múltiple (SQM).²⁻⁴ La SQM es un trastorno adquirido, caracterizado por síntomas recurrentes, referibles a múltiples sistemas orgánicos, que se presentan como respuesta a la exposición demostrable a muchos compuestos químicos –sin relación química entre sí– y a dosis muy por debajo de las establecidas como causantes de efectos nocivos en la población general. Se describió a mediados de los 80, y un panel de expertos de la OMS la redefinió en 1996 dándole el nombre de "intolerancia ambiental idiopática" (IAI).

La IAI es, entonces, una alteración en la respuesta fisiológica de determinados individuos frente a una multiplicidad de agentes y componentes que se encuentran en el medioambiente y que no se explica por ningún trastorno médico o psiquiátrico. Los agentes causantes pueden estar presentes en el medioambiente exterior o interior. No es el objeto de esta revisión mencionar las numerosas causas que pueden desencadenar IAI cuando se está al aire libre.

Entre las causas presentes "puertas adentro", algunas son rápidamente identificables y causan trastornos leves a severos:

La *Legionella pneumophila* puede ocasionar la "enfermedad de los legionarios", una neumonía con un rango de mortalidad del 10 al 15%. Esta legionelosis es una infección poco común que se ha descrito en Inglaterra y que está causada por la inhalación de gotitas de agua o de partículas que contienen una bacteria de la familia Legionellaceae. Esta bacteria puede encontrarse en humidificadores y en hidromasajes, entre otras fuentes.

La neumonitis por hipersensibilidad y la "fiebre de los humidificadores" son el producto de una respuesta inmunológica a hongos, bacterias o protozoarios que contaminan los sistemas de humidificación de los sistemas de ventilación. Los síntomas son: fiebre, mialgias y malestar general, sin alteraciones radiográficas pulmonares.⁵ Hay presencia de anticuerpos (Ac) específicos para el agente causal.



Foto 1. "Fuente de los cuatro ríos" (vista parcial). Plaza Navona, Roma.

La exposición a alérgenos comunes en el interior de los edificios, como polvo ambiental, alfombras, pinturas, solventes, pelos de animales, humo de cigarrillo y otros materiales aerotransportados, pueden ser causa de reacciones alérgicas en cualquier edificio. Fibras de vidrio pueden desprenderse de tablas de los cielorrasos ocasionando prurito en piel, ardor en ojos, dolor de garganta y tos. Vapores de las fotocopiadoras y papeles de copia pueden provocar urticaria, edema de laringe o faringitis.

En otros casos, sin embargo, la causa o los agentes involucrados no se identifican fácilmente; **la orientación diagnóstica precisa la da únicamente la presencia de una sintomatología similar en personas que se encuentran en un mismo edificio.** Hecho así el diagnóstico de SdeEE, se darán los pasos necesarios para investigar la o las posibles causas desencadenantes.

Se habla entonces de SdeEE cuando varias personas que viven, trabajan o frecuentan (bibliotecas, escuelas) un mismo lugar, refieren síntomas o signos semejantes sin causa aparente. Se trata de síntomas y signos leves que no suelen llevar a la consulta médica. Otra característica importante es que la sintomatología mejora o desaparece al alejarse del edificio que la causa.⁶

Las personas afectadas presentan uno o más de los siguientes síntomas.^{7,8}

- Irritación, prurito y sequedad de ojos.
- Rinorrea, irritación, prurito y sequedad nasal.
- Tos.⁹
- Dolor de garganta, boca seca.
- Cefaleas, letargo, irritabilidad, dificultad para concentrarse.
- Sequedad, prurito, irritación y erupciones cutáneas.

Las siguientes características (presentes en un edificio o dentro de sus ambientes) pueden ser algunos de los factores causales.⁶ Los edificios pueden ser de nueva construcción o edificios viejos mal mantenidos:

- Techos bajos: altura menor de 2,4 m.
- Muchos cambios o movimientos de muebles o equipos.
- Nivel inadecuado de humedad en el ambiente (por defecto o por exceso).
- Escasa ventilación natural (ventanas herméticas).
- Aparatos de aire acondicionado no bien controlados o no bien mantenidos.
- Presencia de impresoras o fotocopiadoras con la consiguiente emisión de polvo, solventes y ozono.
- Temperatura ambiental elevada (por encima de 23°C).¹⁰
- Iluminación con lámparas fluorescentes de baja frecuencia que crean un parpadeo subliminal.
- Emisión de gases por productos del mismo edificio o por los elementos que se usan para su limpieza.
- Sonidos de baja frecuencia.
- Pegamentos presentes en el empapelado.
- Ácaros, polvo, presentes en alfombras.
- Uso de humidificantes o nebulizadores.

Se ha mencionado también que la utilización creciente de computadoras ha contribuido a este síndrome, no sólo por los problemas oculares, trastornos musculoesqueléticos y cefaleas que puede ocasionar su uso prolongado, sino porque la producción de calor que agregan hace que sea mayor el aire acondicionado que se emplea.⁶

Una buena revisión de 100 artículos sobre el tema, publicada en el *The New England Journal of Medicine*,¹¹ limita, sin embargo, los edificios posiblemente causales de este síndrome a edificios de oficinas, excluyendo los edificios de naturaleza industrial y los edificios de residencias. No obstante, muchas veces la concentración de alérgenos es mayor en los hogares que en las oficinas, particularmente si se trata de casas viejas, con jardín o con mascotas.⁶ Dicen también los

autores que en los últimos 30 años el hombre ha creado un nuevo ecosistema al construir modernos edificios herméticos. Es este otro factor limitante en el mencionado artículo, dado que edificios antiguos con mala ventilación o niveles inadecuados de humedad, entre otros factores, pueden también ser causa del síndrome. Una respuesta a este mismo artículo remarca el hecho de que se debe prestar más atención a factores psicosociales.

Por supuesto, éste es un síndrome cuestionado por lo poco objetivo. Es también tentador adjudicar la causa de los síntomas a alteraciones psicológicas, dado que no todas las personas que permanecen varias horas en un edificio los manifiestan. Sin embargo, no se ha encontrado neurosis ni trastornos de la personalidad en pacientes afectados por este síndrome, que se ven libres de síntomas cuando se alejan del edificio causal.¹¹ En este punto conviene tener en cuenta, por lo que nos atañe como dermatólogos, que los síntomas cutáneos son los más renuentes a desaparecer cuando la persona afectada se aleja un tiempo del edificio cuestionado.¹⁰

Sin duda, hay factores personales que hacen que algunas personas se vean afectadas y otras no en un mismo ambiente. Parecen más susceptibles las personas jóvenes, de sexo femenino, o con historia de atopia.¹² La incidencia de atopia en pacientes que presentaban el síndrome fue alta en un estudio de 66 pacientes (33%), pero no se consideró relevante su alergia como causa de los síntomas dado que la positividad de los prick test fue baja (8%).¹³

Una vez sospechado el síndrome, no será fácil detectar las causas. La existencia de más de 70.000 productos químicos de uso industrial hace imposible para el médico investigar la posible exposición a cada uno de ellos.¹² Se ha encontrado mayor prevalencia de síntomas cuando el aire que proviene del exterior es menor de 10 litros por segundo por persona.¹¹ Cuando se aumenta la ventilación, los síntomas suelen disminuir. Entre otras cosas se evita o disminuye así la exposición a diversos contaminantes ambientales.

Autores canadienses subrayan la importancia de una historia clínica cuidadosa;¹² ello será de mayor utilidad que someter al paciente a numerosas pruebas o análisis que acrecentarán su ansiedad.¹⁴

Este síndrome puede tener consecuencias económicas evitables al ser una posible causa de disminución de la productividad como consecuencia de la sintomatología.¹⁰

PREVENCIÓN

- Proveer 10 litros por segundo (por persona) de aire.
- Seleccionar materiales de construcción, muebles y equipos con menor probabilidad de liberar sustancias como formaldehído o compuestos orgánicos volátiles.
- Asegurar una buena limpieza y mantenimiento apropiado de los ambientes y de los sistemas de ventilación.
- Evitar materiales –p. ej., alfombras– que puedan actuar como sustratos donde proliferen microbios, hongos o ácaros.¹¹

La creciente preocupación por las alteraciones del medioambiente y sus consecuencias¹² determina que gran parte de los artículos que pueden encontrarse sobre el tema se hallen en revistas como *Environmental Health Perspectives* y *Occupational Environmental Medicine*, con la ventaja adicional de que se puede acceder *on line* en forma gratuita a los textos completos.

CONCLUSIÓN

- Se debe estar atento a la posible presencia de este síndrome cuando personas que se encuentran en un mismo edificio presentan una sintomatología similar.
- Los síntomas son leves y las causas no son fácilmente identificables.
- La sintomatología mejora al alejarse del edificio cuestionado.
- Una ventilación adecuada es un factor de gran importancia.

Lilian M. de Fossati: Gelly y Obes 2279 – (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Rep. Argentina
e-mail: liliansal@fibertel.com.ar

Referencias

1. Finnegan MJ, Pickering CA, Burge PS. The sick building syndrome: prevalence studies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1573-1575.
2. Meggs WJ. Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105(Suppl 2):473-478.
3. Meggs WJ. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 1995;103:54-56.
4. Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1993;101:234-238.
5. Welch LS. Severity of health effects associated with building-related illness. *Environ Health Perspect* 1991;95:67-69.
6. Appleby PH. ABC of work related disorders: building related illnesses. *BMJ* 1996;31:674-677.
7. Kipen HM, Fiedler N. Environmental factors in medically unexplained symptoms and related syndromes: the evidence and the

- challenge. Environ Health Perspect 2002;110(Suppl 4):597-599.
8. Bascom R. The upper respiratory tract: mucous membrane irritation. Environ Health Perspect 1991;95:39-44.
 9. Tarlo SM. Cough:occupational and environmental considerations. CHEST 2006;129:1865-1965.
 10. Burge PS. Sick building syndrome. Occup Environ Med 2004; 61:185-190.
 11. Menzies D, Bourbeau J. Building-related illnesses. N Engl J Med 1997;337:1524-1531.
 12. Marshall L, Weir E, Abelsohn A, Sanborn MD. Identifying and managing adverse environmental health effects: 1. Taking an exposure history. CMAJ 2002;166:1049-1055.
 13. Thestrup-Pedersen K, Bach B, Petersen R. Allergic investigations in patients with the sick building syndrome. Contact Dermatitis 1990;23:53-55.
 14. Barsky A, Borus JF. Functional somatic syndromes Ann Intern Med 1999;130:910-921.



En búsqueda de aceleradores de la curación de heridas, los autores encuentran que la tetraacetil-fitoesfingosina (TAPS), un metabolito producido por la acetilación de la fitoesfingosina, tiene un potencial inhibitorio significativo sobre la curación de heridas en la oreja del conejo. Como la angiogénesis es fundamental para una adecuada curación de heridas, los autores examinaron el efecto de TAPS sobre la angiogénesis, usando las células endoteliales de la vena umbilical humana, cultivadas in vitro. TAPS disminuyó marcadamente al factor de crecimiento endotelial vascular (FGEV). TAPS inhibió significativamente la producción de enzima proteolítica inductora de FGEV, incluyendo la matriz metaloproteinasas-2, el activador de plasminógeno tipo uroquinasa y el inhibidor-1 activador de plasminógeno. Los resultados obtenidos sugieren que TAPS ejerce su acción inhibitoria sobre la angiogénesis a través de la inhibición de la activación de la proteína-quinasa mitógeno activada y el aumento del calcio intracelular. En resumen, se demostró que TAPS tiene potencial inhibidor de la angiogénesis. Además, sugieren que TAPS podría ser desarrollado como una terapéutica para enfermedades vinculadas a la angiogénesis, tales como artritis, psoriasis y cáncer.

Kwon YB y cols.
Experimental Dermatology 2007; 16: 311-318.

LJ



Investigación llevada a cabo en 93 personas (30 mujeres, 63 hombres, edad promedio 24,0 años) residentes en Hawai, con altos niveles de exposición solar (22,4 hs semanales) sin empleo de protectores. Se observó que el 51% de los participantes presentaba niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 mg/ml. La vitamina D puede hallarse en niveles bajos a pesar de la adecuada exposición solar, y así contribuir al desarrollo de osteoporosis y osteomalacia/raquitismo; puede también tener un papel importante en el desarrollo de cáncer, esclerosis múltiple, infecciones, hipertensión y diabetes melitus. La respuesta variable a la radiación UV-B es evidente entre individuos, por cuya razón algunas personas tienen bajos niveles de vitamina D a pesar de la adecuada exposición solar. Ésta provee hasta un máximo de concentración 60 mg/ml, y debería ser el techo en la prescripción de suplementos de vitamina D.

Binkley N y cols.
J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2130-2135

ACC



El espermicida nonoxyl-9 (N9) aumenta la transmisibilidad del HPV, pero el lubricante vaginal carrageenan la previene, según datos de un estudio con ratones sobre infecciones cervicovaginales por HPV 16. El hallazgo se agrega a una larga lista de espermicidas que es mejor evitar. Dicho espermicida provoca daño epitelial, permitiendo a la cápside viral su entrada y ligazón con la membrana basal. En cambio, el carrageenan previno la infección por traumas mecánicos o alteración química con N-9. Estos datos han llevado a estudiar esta última sustancia como protectora de la infección por HPV en mujeres, lo que la constituiría en colaboradora de la vacuna profiláctica contra dicho virus.

Boggs W
Nature Med 2007

ACC

Síndrome del edificio enfermo

Sick building syndrome

Lilian Moyano de Fossati

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. Las causas del SdeLEE (marque la opción correcta)

- a) Se identifican fácilmente.
- b) No son fácilmente identificables.
- c) Afectan a varias personas.
- d) b y c.

2. Son síntomas frecuentes (marque la opción correcta)

- a) Cefaleas, letargo, dificultad de concentración.
- b) Dolor de garganta, tos.
- c) Prurito y sequedad ocular.
- d) Prurito y sequedad nasal.
- e) Prurito y erupciones cutáneas.
- f) Todas son correctas.

3. Los edificios causales tienen (marque la opción correcta)

- a) Techos altos.

- b) Ventilación natural.
- c) Bajas temperaturas.
- d) Ninguna es correcta.

4. El SdeLEE (marque la opción correcta)

- a) Se ve sólo en oficina.
- b) Se ha descripto principalmente en oficinas.
- c) Puede verse en el hogar, escuelas, bibliotecas.
- d) b y c.

5. Se ven más afectados (marque la opción correcta)

- a) Hombres.
- b) Mujeres.
- c) Jóvenes.
- d) Pacientes con atopía.
- e) b, c y d.

6. Los vapores de las fotocopiadoras (marque la opción correcta)

- a) No ocasionan ningún síntoma.
- b) Pueden causar urticaria.
- c) Pueden causar faringitis.
- d) b y c.

7. Al SdeEE lo ven con más frecuencia (marque la opción correcta)

- a) Los dermatólogos.
- b) Los que hacen medicina laboral.
- c) Los alergistas.
- d) Los médicos generalistas.
- e) b y c.

8. Son medidas de prevención (marque la opción correcta)

- a) Proveer 10 litros de aire por persona por segundo.
- b) Cuidar el mantenimiento y limpieza de los sistemas de ventilación.
- c) Evitar los materiales donde puedan proliferar ácaros, hongos o microbios.
- d) Todas son correctas.



El dermatofibroma (DF) o histiocitoma fibroso cutáneo es un tumor de piel benigno y frecuente que exhibe variantes histológicas múltiples. Aquí se describe el hallazgo clínico de un DF a células Balloon en el talón de un paciente. Clínicamente, aspecto de nódulo firme, ulcerado que, en principio, se pensó en un granuloma piogénico. Lo interesante desde el punto de vista histopatológico fue la presencia de células claras, poligonales, tipo Balloon. Desde el punto de vista ultraestructural, las células claras tumorales estaban rellenas con vacuolas múltiples y vacías de varios tamaños. No hubo recurrencia después de la excisión. El diagnóstico diferencial debe considerar neoplasias cutáneas primarias y metastásicas, mostrando degeneración tipo células Balloon.

Tran TA y cols.
Am J Dermatopath 2007;29:197-200.



Las terapéuticas convencionales habitualmente tienen un efecto mínimo. Se trató de estudiar la eficacia e inocuidad de la monoterapia con infliximab para tratamiento de formas refractarias extensivas y severas de hidradenitis supurativa. La dosis fue de 5-10 mg/kg, en semanas 0, 2 y 6, seguido por una dosis de mantenimiento cada 4 semanas. Todos los pacientes experimentaron mejoría en los síntomas subjetivos después de la dosis inicial. Hubo disminución de la exudación, tamaño, número de lesiones y menor desarrollo de tractos fistulosos. Los pacientes fueron seguidos por 6 meses. Tratamiento bien tolerado y la conclusión fue que el infliximab es una alternativa terapéutica para las formas severas de la enfermedad.

Fernández-Vozmediano JM.
Dermatology 2007;215:41-44.



Respuestas correctas Volumen XIII - Nº 4 - 2007

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

SECCIÓN TRABAJOS ORIGINALES

Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+, dos casos con progresión

Anaplastic T cell cutaneous lymphoma CD30+, two cases with progress

Adriana Benedetti*, Alejandra Abeldaño**, Lina María Herrera Acchinelli***, Nora Poggio****, María Cristina Kien*****, Graciela Pellerano*****

* Médica dermatóloga. ** Jefa de la Sección Fotomedicina. Médica a cargo de Oncodermatología. Docente adscripta. UBA. *** Médica del Curso Superior de Especialistas en Dermatología UBA-SAD. **** Médica de planta. ***** Jefa de la Sección Dermatopatología. ***** Jefa de la Unidad de Dermatología. Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

Fecha de recepción: 10/5/07

Fecha de aprobación: 12/7/07

RESUMEN

El linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo (ALTCL CD30+) se caracteriza por presentar un curso poco agresivo y buen pronóstico, con una sobrevida mayor del 90% a los 5 años. En raras ocasiones puede tener manifestaciones extracutáneas. No obstante, cuando el compromiso está restringido a un solo grupo ganglionar linfático, el pronóstico es similar. Presentamos 2 pacientes de sexo masculino que desarrollaron compromiso ganglionar regional a los 11 y 6 meses luego del diagnóstico de ALTCL CD30+. Se realizó interferón alfa, seguido de quimioterapia, con respuesta completa en el primer caso; y radioterapia y quimioterapia, con respuesta parcial, en el segundo. Analizamos los factores pronósticos y criterios terapéuticos para ese estadio de la enfermedad (Dermatol Argent 2007;13(5):323-328).

Palabras clave: linfoma de células T; CD30+; progresión.

ABSTRACT

Anaplastic large T-cell cutaneous lymphoma CD30+ (ALTCL CD30+) is characterized by an indolent course and good prognosis with a disease-related 5 years survival rate greater than 90%. Extracutaneous spread is rare and when lymph node involvement is restricted to only one regional lymph node compartment, a similar prognosis to the localized disease is expected. We present two male patients who developed regional lymph node involvement 11 and 6 months respectively after the diagnosis of ALTCL CD30+ was done. Interferon alpha followed by chemotherapy resulted in complete remission in the first patient, and radiotherapy followed by chemotherapy in partial response in the second one. Prognostic factors and therapeutic interventions for this stage of the disease are discussed (Dermatol Argent 2007;13(5):323-328).

Key words: lymphoma T-cell; CD30+; progression.

INTRODUCCIÓN

La presencia en la piel de un linfoma de células grandes CD30+ puede observarse en 3 situaciones: como manifestación secundaria en piel de un linfoma de células grandes CD30+ de origen ganglionar, como resultado de la transformación de otro linfoma cutáneo previo o bien que se trate de un linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo (ALTCL CD30+).

Willemze y cols.¹ definieron como criterios diagnósticos para el ALTCL CD30+ primario: (a) predominio de células grandes CD30+ (>75%) en el estudio histológico; (b) no evidencia clínica de papulosis linfomatoide (LP); (c) ausencia previa y actual de LP, micosis fungoide (MF) u otro tipo de linfoma cutáneo; (d) no compromiso extracutáneo en el momento del diagnóstico. El pronóstico es bueno con una supervivencia superior al 90% a 10 años.²

Sin embargo, en una minoría de los casos puede ocurrir progresión de la enfermedad. Describimos dos pacientes con diagnóstico de ALTCL CD30+ que presentaron compromiso ganglionar regional y se realiza una revisión de factores pronósticos y criterios terapéuticos para ese estadio.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 70 años que consulta por una lesión localizada en flanco izquierdo, asintomático, de 3 meses de evolución y crecimiento progresivo.

Antecedentes personales: DBT, bypass coronarios.

Examen físico: presenta lesión única tumoral eritematoviolácea redondeada, de superficie lisa, de 6 x 5 cm de diámetro aproximadamente, localizada en flanco izquierdo. Por palpación se constata hepatomegalia de 3 cm aproximadamente, sin adenopatías.

Estudio histopatológico: infiltrado no epidérmico por neoplasia indiferenciada de estirpe a tipificar (Foto 1).

Imunohistoquímica: positividad para CD3 (+++), CD20 (+), CD30 (+++), CD4 (+), CD8 (++) , lisozima, mieloperoxidasa, CD34, CD117, S100, CD57 y granzima B; y negatividad para ALK1 (CD246), EMA y CD15 (Foto 2).

Diagnóstico: linfoma anaplásico de células grandes inmunofenotipo T CD30+.

Exámenes complementarios. Laboratorio: VSG 23 mm, neutrófilos 47%, eosinófilos 5,2%, fibrinógeno 511, glucemia 1,62 g/l, creatinina 1,36 mg/dl, albúmina 4,9, globulinas 3,6, resto s/p.

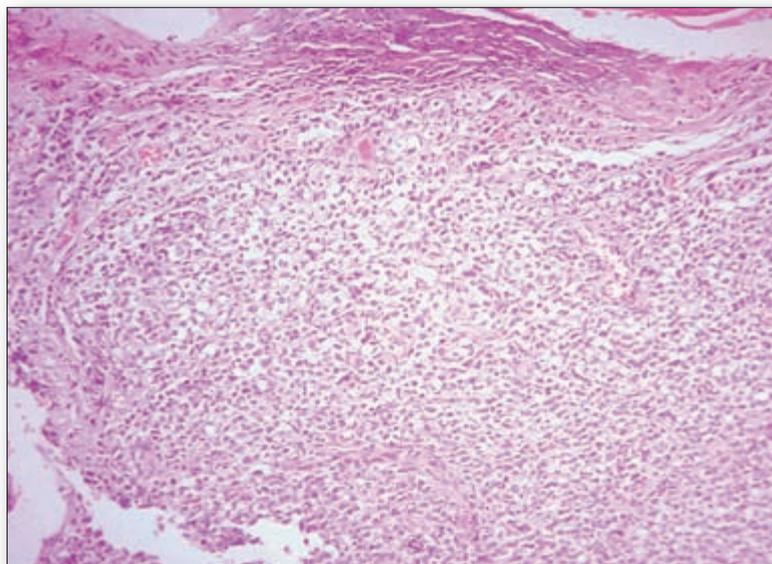


Foto 1. Infiltrado dérmico por linfocitos pequeños y grandes (H-E 100X).

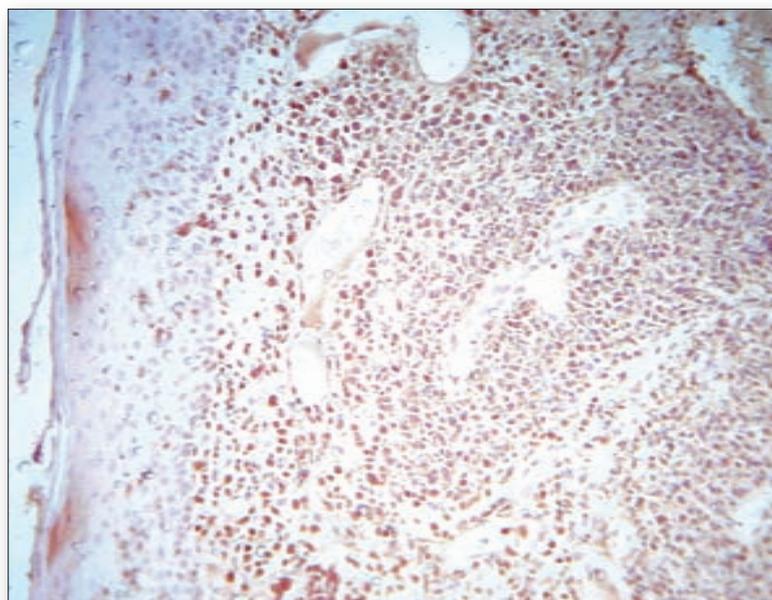


Foto 2. Inmunohistoquímica: Expresión de CD30+ en células atípicas.

Tomografía computada: cabeza, cuello, tórax y abdominopélvica: hígado con leve aumento de tamaño. No se evidencian adenomegalias.

Se descarta compromiso extracutáneo de la enfermedad.

A los 3 meses se observa aumento de tamaño de la lesión (7 x 5,5 cm) y ulceración de su superficie (Foto 3) y una lesión tumoral nueva de color piel normal, sobre base eritematosa, en región clavicular izquierda de 0,5 cm de diámetro, cuya biopsia revela infiltración por linfoma de células grandes que posteriormente presenta involución espontánea.

Tratamiento: interferón alfa 2 b, 3MUI, 3 veces por semana, intralesional.

Evolución: a los 6 meses de tratamiento, se suspende el interferón, por un infarto agudo de miocardio. A los 2 meses de reiniciado se palpa una ade-

nopatía axilar derecha, duroelástica, móvil, indolora de 3 cm de diámetro, cuyo **estudio histopatológico** demuestra hallazgos compatibles con linfoma difuso de células grandes (alto grado). **IHQ:** CD30 (+++), CD3p (++), CD4 (+) y negativo para Bcl-6, CD 10 y citoqueratinas 8-18. **Diagnóstico:** linfoma anaplásico de células grandes, inmunofenotipo T CD30+.

Laboratorio: glucemia 133 con valores de LDH y beta 2 microglobulina normales. **Tomografía computada:** cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis s/p. **Punción aspiración de médula ósea (PAMO):** sin compromiso por linfoma, relación tejido hematopoyético/tejido adiposo 60/40, con morfología y maduración conservada.

Se evalúa conjuntamente con Hematología y se decide continuar con igual terapéutica. En el examen físico se observa remisión completa de la lesión tumoral en flanco izquierdo con cicatriz residual (Foto 4).

Se realiza resección de una nueva adenopatía axilar derecha.

Estudio histopatológico: borramiento de la histoarquitectura por población monomorfa de células linfoides grandes, consistente con el diagnóstico previo de linfoma anaplásico de células grandes. **Biopsia de médula ósea:** relación tejido hematopoyético/tejido adiposo:60/40. Progenies rojas, blanca y megacariocíticas, dentro de los límites normales. Con técnicas de rutina no se observa compromiso por linfoma.

Inmunotipificación de MO: Linfocitos T: 7%. Relación CD4/CD8: 1,04. Linfocitos B: 2%. Células natural killer: 2%. Monocitos: 4%. Células mieloides en diferentes estadios de maduración. Neutrofilia relativa. Los linfocitos B muestran predominio de formas maduras, policlonales.

Inmunotipificación de MO: Linfocitos T: 7%. Relación CD4/CD8: 1,04. Linfocitos B: 2%. Células natural killer: 2%. Monocitos: 4%. Células mieloides en diferentes estadios de maduración. Neutrofilia relativa. Los linfocitos B muestran predominio de formas maduras, policlonales.

No se observan elementos identificables como blastos ni evidencia fenotípica de compromiso por linfoma no Hodgkin.

Laboratorio: beta 2 microglobulina: 4.551 (vn hasta 3.500); VSG: 90 mm; Hb: 8,6; glucemia: 154 g/l; TGO: 45; y TGP: 59.

Tomografía computada: cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis: s/p.

Tratamiento: completó esquema COP (ciclofosfamida-vincristina-prednisona).

Actualmente no se registran nuevas lesiones cutáneas ni adenopatías.

Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 85 años, que consulta por lesiones en miembros inferiores de 4 meses de evolución, de crecimiento lento y progresivo.

Antecedentes personales: síndrome depresivo bipolar.

Examen físico: presenta lesiones tumorales múltiples, asintomáticas, localizadas en cara anterior de



Foto 3. Lesión tumoral eritematoviolácea redondeada, de superficie ulcerada, de 7 x 5,5 cm de diámetro aproximadamente, localizada en flanco izquierdo.



Foto 4. Remisión completa de la lesión tumoral en flanco izquierdo con cicatriz residual.

pierna izquierda, de forma redondeada, con diámetros que varían de 1 a 7 cm, coloración rojo pálido a violáceo, de consistencia duroelástica y superficie lisa (Foto 5). Sin adenopatías palpables.

Estudio histopatológico: infiltración linfoide a células grandes a tipificar.

Inmunohistoquímica: CD20 (+), CD45 RO (++) y CD30 (+++).

Diagnóstico: consistentes con linfoma T cutáneo CD 30 positivo.

Exámenes complementarios: anemia discreta, aumento de ERS, LDH normal, resto s/p.

Tomografía computada: abdomen y pelvis: quiste cortical renal. No se evidencian adenomegalias.

Tratamiento: telecobaltoterapia 10 sesiones, con un total de 4.200 cGy. Se observa involución de lesiones pequeñas y resolución parcial de las de mayor tamaño, que muestran una superficie costrosa y pigmentación residual. Se indica continuar con radioterapia.

Evolución: al momento de retomar el tratamiento (6 meses posteriores al diagnóstico) se descubren nuevas lesiones tumorales, rosadas duroelásticas, en cara anterointerna de muslo y dorso de pie izquierdo (Foto 6), que respeta claramente la zona irradiada, con adenopatía inguinal del mismo lado.

Estudio histopatológico de piel: infiltración cutánea por linfoma no epidermotropo a células grandes.

Inmunohistoquímica: CD20 (-), CD79 (-) y CD30 (+++), CD45 RO (+).

Diagnóstico: linfoma T cutáneo CD30 positivo.

Estudio histopatológico de ganglio: tumor maligno indiferenciado a tipificar por inmunomarcación.

Inmunohistoquímica: positividad para CD30, CD3p, CD4, CD8. **Diagnóstico:** hallazgos compatibles con linfoma anaplásico T de células grandes y pleomórficas.

Tomografía computada: de tórax, abdomen y pelvis informa imágenes condensantes focales en ala ilíaca derecha e izquierda y aumento de volumen prostático. No se observan ganglios pelvianos.

Tratamiento: quimioterapia con CHOP (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona).

Evolución: el paciente completa 6 ciclos de CHOP con resolución completa y buena tolerancia, persistiendo máculas residuales.

DISCUSIÓN

El ALTCL CD30+ primario es un linfoma no Hodgkin, que se caracteriza por presentar aspectos clínicos, histológicos y evolutivos propios.

Integra, junto con LP y casos denominados "borderline", un grupo de procesos linfoproliferativos



Foto 5. Lesiones tumorales múltiples, redondeadas rojo pálido a violáceo superficie lisa, en cara anterior de pierna izquierda con diámetros que varían de 1 a 7 cm.



Foto 6. Lesiones tumorales redondeadas, de consistencia duroelástica, en cara interna de muslo izquierdo.

cutáneos que se asocian a un pronóstico favorable y poseen mayor expresión del antígeno CD30. Este antígeno fue detectado a partir de la utilización del anticuerpo monoclonal Ki-1, en las células de Hodgkin y de Reed-Stenberg de la enfermedad de Hodgkin (EH), en 1982. Actualmente se lo reconoce como marcador de activación linfocitaria frente a diferentes estímulos. Existen, además, 2 grupos de trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30+ propuestos por Willemze y Beljaards:¹ el primero, resultante de la transformación de otro tipo de linfoma cutáneo (principalmente MF y LP); y el segundo, que incluye a los enfermos con EH o ALTCL CD30+ ganglionar, que compromete secundariamente la piel. Ambos se relacionan con un pronóstico desfavorable.

El ALTCL CD30+ primario se ubica dentro de la clasificación de la WHO-EORTC,² en el grupo de desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios.¹

La frecuencia relativa del ALTCL CD30+ primario es de 6,59%, según una casuística nacional;³ a nivel internacional representa el 8% de los CTCL.²

Este linfoma aparece en edad adulta entre los 50 y 70 años y predomina ligeramente en el sexo masculino, en una relación 2 a 1. Clínicamente se presenta como una lesión solitaria o múltiple localizada en un área corporal limitada, como se ejemplifica en los casos presentados. Solo el 10% de los pacientes exhiben compromiso cutáneo extenso. La localización es variable. Las lesiones consisten en nódulos o tumores de color eritematoso, violáceo o pardusco, de diferente tamaño. En el 50% de los casos se observa ulceración central. Frecuentemente, presentan remisiones espontáneas parciales o completas (25%), así como también recidivas, que aparecen en el mismo sitio y con aspecto clínico similar al de la lesión inicial.⁴⁻⁶ Si bien la diseminación es poco frecuente, en un 10% de los enfermos se observa compromiso de ganglios linfáticos regionales.^{1,2}

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado dérmico denso de células grandes CD30+, que puede extenderse hasta el tejido celular subcutáneo con ausencia de epidermotropismo. Estas células presentan núcleos redondos u ovals irregulares, nucleolo prominente, eosinófilo y abundante citoplasma. Las mitosis son siempre numerosas y es habitual encontrar células inflamatorias acompañantes, sobre todo linfocitos pequeños y ocasionalmente histiocitos y eosinófilos. En algunos es posible observar células con características inmunoblásticas o pleomorfas.¹

El inmunofenotipo de los ALTCL CD30+ demuestra que se origina de células T o null (no T, no B) y raramente surgen a partir de células B.

Este linfoma tiene un fenotipo CD4 aberrante con pérdida variable de CD2, CD3 y CD5,^{4,7} y expresa mayoritariamente el antígeno CD30. Puede presentar antígenos activados CD25, T9, HLA DR+ y la expresión de proteínas citotóxicas (granzima B, TIA-1 y perforinas). En pocos casos, menos del 5%, tiene un fenotipo CD8+.² El HECA-452 suele ser positivo y en solo dos tercios de los casos se detecta el antígeno común leucocitario.¹

El ALTCL CD30+ primario presenta un reordenamiento genético del receptor de células T con patrón monoclonal, lo que

refuerza la hipótesis del origen T. A diferencia de los linfomas de células grandes CD30+ ganglionares, en los cutáneos primarios no suele demostrarse la translocación cromosómica t 2,5 (p23; q35) ni la expresión de su proteína de fusión NPM/ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). A diferencia de los linfomas ganglionares, no expresa EMA (antígeno epitelial de membrana) y son CD15 negativo (positivo en EH).^{8,9}

El diagnóstico diferencial histopatológico del ALTCL CD30+ primario incluye procesos que ocasionalmente pueden expresar positividad al CD30 tales como el carcinoma embrionario, ciertos tumores sólidos (páncreas, glándulas salivales, sarcomas, rinofaringe),^{10,11} reticulosis pagetoide, linfadenopatía angioinmunoblástica¹² y MF en estadio tumoral.^{13,14}

En la práctica, es primordial realizar el diagnóstico diferencial con las enfermedades cutáneas primarias CD30+ (LP y casos borderline) así como con los procesos cutáneos CD30+ secundarios (linfomas de células grandes CD30+ de origen ganglionar o extraganglionar).¹

El pronóstico favorable de estos linfomas está relacionado con la expresión masiva del CD30. La sobrevida a los 5 años es del 96% y el riesgo de desarrollo de enfermedad sistémica a los 10 años, del 16%. Es interesante destacar que los pacientes con lesiones cutáneas más comprometido de un solo grupo ganglionar linfático presentan un pronóstico similar (91%).¹⁵

No se han hallado, hasta la actualidad, factores de riesgo predictivos de progresión y/o diseminación tumoral, por lo que la extensión de las lesiones en piel, el subtipo histológico, la edad de inicio y la presencia de remisión espontánea no son significativamente relevantes en la progresión o sobrevida de la enfermedad.¹⁵ Con respecto al tratamiento, en las lesiones únicas se puede realizar resección quirúrgica y/o radioterapia local. Esta última alternativa, además, es indicada en casos en que se presentan lesiones nodulares o tumorales localizadas en un área corporal.^{2,15,16} En casos con compromiso cutáneo generalizado o ganglionar, es necesario una terapéutica sistémica que incluye metotrexato (MTX) y etopósido. El interferón alfa, retinoides, pentostatin e interferón gamma son utilizados como opciones en los casos de pacientes con lesiones multifocales que no responden al MTX.¹⁷ La administración de interferón alfa 2b en dosis de 3 millones UI 3 veces por semana, por vía subcutánea o intralesional, se presenta como un tratamiento efectivo de los LCCT, con buena tolerancia.¹⁸⁻²⁰ Puede asociarse a acitretín (50 mg/día)²¹ o bexarotene (150 mg/día).²²

Una nueva alternativa sugiere el uso de imiquimod 5% crema 3 veces por semana durante 6 semanas, sin recidivas a los 8 meses en 2 pacientes.²³

La poli quimioterapia como tratamiento inicial del ALTCL CD30+ primario no aporta beneficios con respecto al curso clínico ni a la tasa de curación, por lo que se reserva para pacientes con enfermedad diseminada. En estos casos, la mayoría de los pacientes recibe una combinación de agentes quimioterápicos, conocido como esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona).^{2,15,24}

Aquellos pacientes que tienen compromiso de 1 grupo ganglio-

nar linfático, como los casos presentados, comparten características pronósticas similares. Hasta la actualidad no se han hallado factores de riesgo predictivos de progresión y/o diseminación de la enfermedad. Ni siquiera la profusión de lesiones en el caso 2 podría considerarse un predictor de progresión. La rápida y buena respuesta al tratamiento, al igual que en otras formas de CTCL considerados de buen pronóstico, es un evento alentador.

y/o diseminación de la enfermedad no se puede predecir, establecer un diagnóstico definitivo apoyado en las técnicas auxiliares de diagnóstico disponibles y efectuar un estricto seguimiento son las bases que pueden contribuir a establecer las pautas de comportamiento biológico para este tipo de CTCL y a consensuar esquemas de tratamiento efectivos.

CONCLUSIÓN

El ALTCL CD30+ primario presenta un comportamiento evolutivo favorable, incluso cuando existe compromiso de un grupo ganglionar linfático; este evento, si bien modifica el estadio, no condiciona las pautas de tratamiento. Dado que la progresión

Adriana Benedetti: Uriburu 1041 6° C - (1114) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 4822-1480.
E-mail: adri_benedetti@hotmail.com

Referencias

1. Willemze R, Beljaards R. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-980.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
3. Abeldaño A, Blaustein A, Azcune R, Ruiz Lascano A y cols. Frecuencia relativa de varias formas de linfomas cutáneos primarios de células T. Una serie retrospectiva de 91 pacientes. *Dermatol Argent* 2004;10(3):215-227.
4. Beljaards R, Kaudewitz P, Berti R, Gianotti R, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. *Cancer* 1993;71(6):2097-2104.
5. Agnarsson B, Kadin M. Ki-1 positive large cell lymphoma: a morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:264-274.
6. Azcune R, Barbarulo AM, Gavazza S, Arra A. Linfomas cutáneos de células T CD30+. *Dermatol Argent* 2001;1:36-44.
7. Chott A, Kaserer K, Augustin I, Vesely M, et al. Ki-1 positive large cell lymphoma: a clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:439-448.
8. Su L, Schnitzer B, Ross C, Vasef M. The t(2;5)-associated p80 NPM/ALK fusion protein in nodal and cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Cut Pathol* 1997;24:597-603.
9. Li G, Salhamy K, Mook A, Lessin S. The pathogenesis of large cell transformation in cutaneous T-cell lymphoma is not associated with t(2;5) (p23;q35) chromosomal translocation. *J Cutan Pathol* 1997;24:403-408.
10. Chang K, Arber D, Weiss L. CD30: a review. *Appl Immunohistochem* 1993;1:244-255.
11. Pallesen G, Hamilton-Dutoit S. Ki-1(CD30) antigen is regularly expressed by tumor cell of embryonal carcinoma. *Am J Pathol* 1988;133:446-450.
12. Mielke V, Wolff H, Winzer H, Sterry W. Pagetoid reticulosis: a phenotypical comparison of the localized and disseminated type. *Arch Dermatol* 1989;125:402-406.
13. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, et al. CD 30/Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin. Clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer cutaneous lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1343-1354.
14. Nasu K, Said J, Vonderheid E, Olerud J, et al. Immunopathology of cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1985;119:435-449.
15. Bekkenk M, Geelen F, van Voorst Vader P, Heule F, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch cutaneous lymphoma group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653-3661.
16. Piccinno R, Caccialanza M, Berti E, Vezzoli P. Role of radiotherapy in primary CD30+ and pleomorphic small/medium-sized T-cell lymphomas. *Acta Derm Venereol* 2005;85(2):174-175.
17. Drews R, Samel A, Kadin M. Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphomas of the skin. *Sem Cut Med Surg* 2000;19(2):107-117.
18. Abeldaño A. Interferón alfa en el tratamiento de neoplasias cutáneas. *Act Terap Dermatol* 1999;22:190-201.
19. Jumbou O, Greyen J, Tessier M, Legoux B, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;140:427-431.
20. Abeldaño A, Pelegrina M, Neglia V, Kien MC y cols. Linfoma cutáneo de células grandes CD30+. Tratamiento con interferon alfa 2b. *Dermatol Argent* 2003;9:268-272.
21. Ong C, Sullivan J, Hertzberg M, Stapleton K. Stage IV CD30+ anaplastic large cell lymphoma. Response to acitretin and interferon alfa. *Austr J Dermatol* 2002;43:207-210.
22. French L, Shapiro M, Junkins-Hopkins J, Vittorio C, et al. Regression of multifocal skin-restricted CD30-positive large T-cell lymphoma with interferon alfa and bexarotene therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:914-918.
23. Didona B, Benucci R, Amerio P, Canzona F, et al. Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma responsive to topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;150:1198-1201.
24. Liu H, Hoppe R, Kohler S, Harvell J, et al. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-1058.

Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Comunicación de cuatro casos, tres tratados con láser

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Report of four cases, three treated with laser

Mariana Arias*, Marta La Forgia**, Roberto Retamar***, María Eugenia Buonsante***, Mariana Demarchi***, María Cristina Kien****, Graciela Pellerano*****, Edgardo Chouela*****

* Jefa de Residentes, ** Médico de planta, *** Médico dermatólogo, **** Médica dermatóloga. Jefa de Sección Dermopatología, ***** Jefa de Unidad de Dermatología, ***** Profesor Titular de Dermatología. UBA. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich" - Centro "Chouela Dermatología".

Fecha de recepción: 25/8/07

Fecha de aprobación: 11/9/07

RESUMEN

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia es un desorden angioproliferativo, de baja incidencia, con características clínicas e histopatológicas distintivas.

Presentamos cuatro pacientes, adultas jóvenes con lesiones múltiples de localización cefálica. En dos de ellas el inicio coincidió con embarazo. En tres se realizó tratamiento con láser de CO₂.

Se describen los hallazgos de nuestra casuística respecto de esta patología poco frecuente y de difícil resolución, dada la alta frecuencia de recidivas (Dermatol Argent 2007;13(5):329-335).

Palabras clave: hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; láser de CO₂; embarazo.

ABSTRACT

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia is an uncommon angioproliferative disorder. Its clinical and histopathologic features are characteristic.

We report four young female patients with this disease, two of them related to pregnancy. Three of our patients were successfully treated with CO₂ laser.

Our main interest is to show the typical presentation of a rare disorder, with difficult treatment and a high rate of relapses (Dermatol Agent 2007;13(5):329-335).

Key words: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia; CO₂ laser; pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La denominación dermatosis eosinofílicas agrupa enfermedades caracterizadas por eosinofilia tisular en la histología y un grado

variable de eosinofilia periférica. En el grupo pueden incluirse la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, la enfermedad de Kimura (EK), la celulitis eosinofílica, la foliculitis eosinofílica, el eritema tóxico neonatal, el granuloma facial y la úlcera eosinofílica de la lengua.^{1,2}

La **hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia** (HALE) es un desorden angioproliferativo benigno, de baja incidencia, que fue descripto por primera vez por Wells y Whimster, en 1969.

Su etiología no ha sido dilucidada aún, planteándose variadas hipótesis sobre cuál sería la alteración primaria: una neoplasia vascular benigna con un componente inflamatorio concomitante o un proceso inflamatorio reactivo, hipótesis más aceptada en la actualidad. Una posible modulación hormonal explicaría la frecuencia de su desarrollo o empeoramiento durante el embarazo u otros estados hiperestrogénicos.

Comunicamos cuatro nuevos casos de esta entidad en pacientes de sexo femenino. En dos de ellas, el cuadro apareció mientras cursaban el 1er trimestre de embarazo, en coincidencia con lo reflejado por la literatura científica. Tres de nuestras pacientes fueron tratadas con láser de CO₂.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

M.A., sexo femenino, 24 años. Sin antecedentes personales ni familiares de relevancia.

Motivo de consulta: 4 lesiones tumorales hemiesféricas eritemato-violáceas de aspecto angiomaso, de entre 3 y 10 mm de diámetro, localizadas en el pabellón auricular izquierdo y región retroauricular izquierda (Foto 1), de 1 año y medio de evolución, que sangraban fácilmente ante mínimos traumatismos. Las lesiones aparecieron durante el curso del primer trimestre de su primer embarazo y tuvieron un lento crecimiento desde entonces.

Estudios complementarios: hemograma con eosinofilia (7%), aumento de IgE (587 UI/ml). Resto de rutina, incluyendo orina completa, dentro de parámetros normales.

El **estudio histopatológico** confirma el diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (Fotos 2 y 3). Se realizó una sesión de tratamiento con láser de CO₂ 2 a 6 watt con scanner con buena respuesta al control inicial, pero con recidiva asintomática al mes. La paciente no concurre a nuevo control.

Caso 2

M.F., sexo femenino, 22 años. Sin antecedentes personales ni heredo-familiares relevantes.

Motivo de consulta: lesión tumoral cupuliforme eritematoviolácea de 4 mm de diámetro localizada en región occipital (Foto 4), asintomática, de un año de evolución, que apareció durante el primer trimestre de embarazo.



Foto 1. Caso 1. Lesiones tumorales localizadas en pabellón auricular izquierdo y región retroauricular izquierda.

Estudios complementarios: laboratorio completo y dosaje de IgE sin alteraciones.

La biopsia informa hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. La paciente no retorna para realizar tratamiento.

Caso 3

P.F., sexo femenino, 36 años, sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

Motivo de consulta: 3 lesiones tumorales sobreelevadas de 5 a 20 mm eritematosas, ubicadas en la oreja derecha, de 6 años de evolución y crecimiento progresivo. Refiere sangrado ante mínimos traumatismos, y dolor. Laboratorio de rutina y dosaje de IgE dentro de parámetros normales. Estudio histopatológico confirma el diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

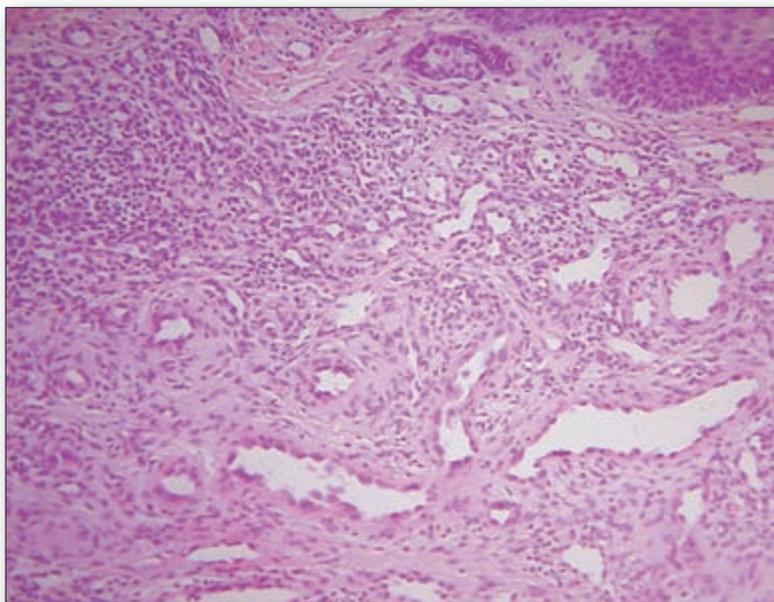


Foto 2. Caso 1. Se observa en detalle la proliferación vascular con células de aspecto epiteloide e infiltrado linfocitario (H-E).

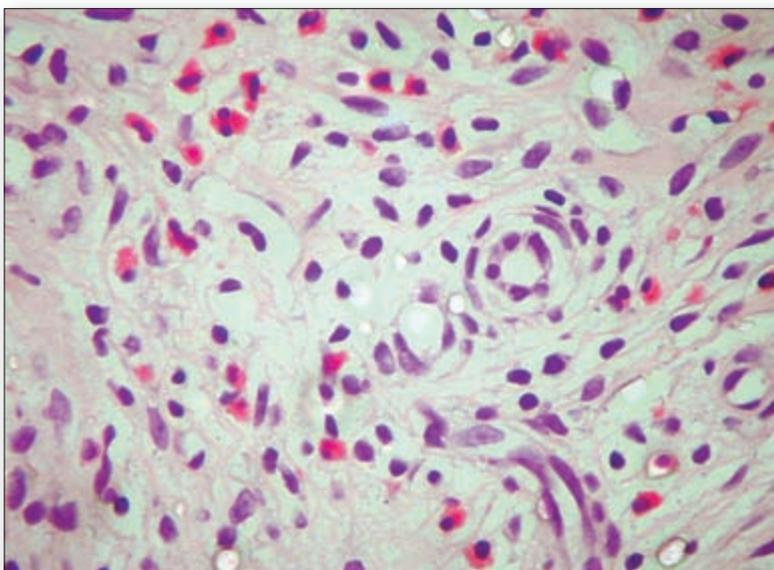


Foto 3. Caso 1. Infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y numerosos eosinófilos (H-E).

Se realizó tratamiento con láser de CO₂, 2 a 6 watt con scanner, con buena respuesta, y seguimiento de la paciente durante 3 años, sin recidivas.

Caso 4

A.M., sexo femenino, 34 años. Refiere ingesta de anticonceptivos orales desde hace 10 años, niega otros antecedentes.

Presenta lesiones tumorales violáceas de superficie lisa, agrupadas en región retroauricular izquierda, conformando una placa de 3 cm de diámetro con lesiones satélites de menor tamaño de 4 meses de evolución y lento crecimiento. No refiere sintomatología (Foto 5).

Rutina de laboratorio y dosaje de IgE, normales. Se realiza biopsia y estudio histopatológico, que confirma el diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

Se realizó tratamiento con láser de CO₂, 2 a 6 watt con scanner, en algunas lesiones, pero la paciente abandonó el tratamiento por decisión propia.

DISCUSIÓN

En Londres, en 1969, Wells y Whimster describieron 9 pacientes con una entidad que denominaron “hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia subcutánea”.³

La etiología es desconocida. La hipótesis más aceptada postula que se trataría de un proceso inflamatorio reactivo,^{4,5} que podría desencadenarse en relación con: a) traumas, b) infecciones, c) estados hiperestrogénicos, d) anomalías vasculares o e) injuria inmunológica.

Es más frecuente en adultos jóvenes de entre 20 y 40 años, de raza blanca, con ligero predominio en el sexo femenino.⁶

Clínicamente se describen las lesiones como pápulas, nódulos o tumores, eritematosos, eritematovioláceos o eritematopigmentados, de aspecto angiomatoide. La superficie puede ser lisa y brillante o estar ulcerada, en cuyo caso puede sangrar. El diámetro de las lesiones en promedio es de 0,5 a 2 cm, aunque pueden encontrarse lesiones de hasta 8 cm de diámetro. Sólo en menos del 10% de los casos aparece en piel previamente dañada, con un intervalo promedio entre el trauma y el inicio de la lesión cutánea de 30 meses.⁶

Las lesiones pueden ser únicas (79%)⁶ o múltiples (21%),⁶ tendiendo a confluir o agruparse en un sitio anatómico, aunque también existen informes de casos diseminados.⁷ La localización más frecuente y típica es en cabeza o cuello, sobre todo en las orejas y el cuero cabelludo; pero también se han descrito en otros sitios como mucosa oral,^{8,9} tronco,^{10,11} extremidades,¹² mamas y genitales.^{6,8} Es excepcional su localización extracutánea, a nivel pulmonar y en mucosa nasal e intestinal, que puede manifestarse con una hemorragia digestiva baja.¹³ Todos nuestros pacientes coinciden con la descripción clásica de la enfermedad en su forma clínica.

Las lesiones son asintomáticas o se pueden acompañar de prurito, sensación pulsátil, dolor y/o sangrados espontáneos o ante traumatismos mínimos.¹⁴ Dos de las pacientes presentaban sangrados ante mínimos traumatismos y una, además, refería dolor. Las otras lesiones eran asintomáticas.



Foto 4. Caso 2. Lesión de aspecto angiomaso localizada en región occipital.



Foto 5. Caso 4. Lesiones tumorales violáceas agrupadas en región retroauricular izquierda con lesiones satélites de menor tamaño.

La evolución es crónica, recidivante y benigna, de lento crecimiento; la involución espontánea es excepcional.¹⁵

Hasta la fecha no hay ninguna comunicación de transformación maligna. En 2004, Lugo-Laner y cols.¹⁶ publicaron el caso de un paciente masculino de 89 años que desarrolló un carcinoma espinocelular en la cara posterior de la oreja izquierda, y lesiones de HALE en la cara anterior de la misma oreja, que resolvieron en forma espontánea tras la resección quirúrgica del tumor maligno. Se interpretó la aparición conjunta como coincidental. En la mayoría de los casos, la HALE no se acompaña de manifestaciones

sistémicas, aunque en el 6 al 34% se encuentra eosinofilia periférica y en hasta el 20% aumento del dosaje de IgE o adenopatías locorreionales reactivas.⁶ De forma similar a lo descripto, en una sola de nuestras pacientes encontramos eosinofilia y aumento del dosaje de IgE que no pudimos atribuir a otras causas.

Sólo hay informes aislados de asociación con síndrome nefrótico,¹⁷ púrpura trombocitopénica,¹⁸ aneurisma de la arteria temporal superficial,¹⁹ linfoma T periférico,²⁰ aterosclerosis de la aorta,²⁰ dilatación anormal de la arteria occipital²¹ y mucinosis folicular.²²

La histología muestra alteraciones en dermis y/o hipodermis, y raramente puede afectar otros tejidos como músculo, nervios, glándulas lagrimales, glándulas salivales o hueso.¹² Se encuentran dos componentes principales:

1. **Vascular.** Está constituido por una proliferación de vasos de pequeño a mediano calibre, los cuales están tapizados por células endoteliales prominentes de aspecto "epiteloide" o "histiocitoide" que protuyen hacia la luz vascular. En algunos casos, los vasos adoptan un patrón lobular y es posible ver nidos sólidos de células endoteliales, donde la naturaleza angiomasoide es difícil de demostrar. Pueden encontrarse, además, comunicaciones arteriovenosas o proliferación endotelial intravascular. En cerca del 50% de los casos se comprueba compromiso de las arterias de mediano a gran calibre. Las células inflamatorias infiltran las paredes y ocluyen las luces vasculares. Con frecuencia se aprecia destrucción parcial de la lámina elástica interna.^{4,6,10,23-25}
2. **Inflamatorio.** En el estroma, además de ocasional mucina, hay un infiltrado difuso compuesto principalmente por linfocitos y eosinófilos, aunque pueden hallarse otras células como histiocitos y mastocitos. El grado de infiltración por eosinófilos es variable, constituyendo el 5 al 15% de las células. La falta de éstos pone en duda el diagnóstico. Son infrecuentes los abscesos de eosinófilos.²⁴

Desde el punto de vista **clínico**, los **diagnósticos diferenciales** son numerosos. Comprenden múltiples patologías como otros procesos vasculares incluidos el granuloma piógeno, la angiomatosis bacilar, los angiomas, el sarcoma de Kaposi, el angiosarcoma, además de tumores benignos y malignos como el melanoma amelanótico y el quiste sebáceo, las metástasis cutáneas, las hiperplasias linfoides cutáneas y la EK.

Si bien la EK es una enfermedad inflamatoria crónica

Cuadro 1. Cuadro comparativo entre la HALE y la EK (características clínicas e histológicas).

Características clínicas	HALE	EK
Sexo	Predominio en mujeres	Predominio en Hombres
Edad	3era-4ta décadas	1era-2da décadas
Raza	Todas las razas, + raza blanca	+ Orientales
Lesiones	Pequeñas (menos de 2 cm) y superficiales	Grandes (más de 2 cm) y profundas
Piel suprayacente	Eritematosa / eritematoviolácea	Normal
Localización	Cabeza, cuello	Cabeza, cuello, parótidas, glándulas salivales
Enfermedades sistémicas		
1) Adenomegalias	20% de los casos. Reactivas.	50-75% de los casos. Específicas.
2) Afección renal	Muy rara	Sí
3) IgE	Normal	Aumentada
4) Eosinofilia periférica	20% de los casos (menor del 10% GB)	98% de los casos (mayor del 10% GB)
Prurito	Sí	No
Shunts AV	Frecuentes	Infrecuentes
Características histológicas		
Profundidad del infiltrado	Dermis / hipodermis	Hipodermis / músculo
Proliferación vascular	Importante	Pobre
Fibroplasia de la pared vascular	Sí	No
Células endoteliales epitelioides	Muy frecuentes	Pobres
Folículos linfoides	Poco frecuentes (10%)	Muy frecuentes
Fibrosis intersticial	No	Sí
Eosinófilos	+ a +++	+++
Abscesos eosinofílicos	No	Sí

ca benigna, muy infrecuente en nuestro medio, debe ser considerada uno de los principales diagnósticos diferenciales,^{4,7,26-28} como pueden observarse las principales características distintivas de cada patología en el Cuadro 1. Se ha descrito la asociación de ambas patologías en un caso, lo que constituye para los autores evidencia del mismo espectro lesional.

Desde el punto de vista **histopatológico**, también son múltiples los diagnósticos diferenciales, como angioma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioides, granuloma piógeno, angiomatosis bacilar, reacción persistente a picaduras de insectos y EK.

En relación con la HALE, se han propuesto numerosas modalidades de tratamiento, aunque sigue siendo de primera elección la extirpación quirúrgica profunda con márgenes de seguridad.^{3,23,29,30} La intervención es eficaz en hasta el 65% de los casos, y las recidivas (33-50%) están, en general, relacionadas con la existencia de fístulas arteriovenosas no eliminadas. Otra opción que se ha utilizado también con éxito es la cirugía micrográfica de Mohs.³¹

En los casos con múltiples lesiones, los tratamientos son dificultosos, dada la alta tasa de recurrencias, por lo que se han propuesto variadas opciones terapéuticas (Cuadro 2). Debe recordarse que es una entidad benigna, por lo cual los tratamientos

no deberían ser demasiado agresivos. Dentro de las variadas opciones que se han utilizado se destacan:

- **Glucocorticoides** (locales, sistémicos o intralesionales). En general con buena respuesta pero en la mayoría de casos recidiva al finalizar el mismo.⁴
- **Láser** (CO₂, argón, *dye* láser). Pueden ser una alternativa viable en pacientes de edad avanzada, cuando las lesiones son múltiples o inaccesibles para la cirugía o existen contraindicaciones para ésta. Numerosas comunicaciones en los últimos años demuestran su efectividad.³²⁻³⁵ En tres de nuestras pacientes con lesiones múltiples se optó por esta modalidad con tratamiento completo en dos casos, uno de ellos con buena resolución.
- **Criocirugía**. Si bien es mencionada en la mayoría de los trabajos como una opción terapéutica, en algunos pacientes no ha dado resultados satisfactorios.³⁶

En casos aislados se han comunicado otros tratamientos, que figuran en el Cuadro 2. Sin embargo, el principal problema que persiste es la alta tasa de recurrencias.

Cuadro 2. Tratamientos utilizados para la HALE.

<i>Extirpación quirúrgica:</i> cirugía convencional ^{3,23,29,30} cirugía de Mohs. ³¹
<i>Láser.</i> CO ₂ , argón, dye láser. ³²⁻³⁵
<i>Criocirugía.</i> ³⁶
<i>Electrodesección.</i>
<i>Glucocorticoides:</i> locales, intralesionales o sistémicos. ⁴
<i>Antiinflamatorios no esteroideos:</i> indometacina farnesil.
<i>Retinoides orales:</i> acitretín, isotretinoína. ^{37,38}
<i>Pentoxifilina.</i>
<i>Imiquimod</i> 5% tópico. ³⁹
<i>Interferón intralesional:</i> gamma, alfa 2b y alfa 2a.
<i>Mepolizumab</i> (anticuerpo anti IL-5). ⁴⁰
<i>Quimioterapia intralesional o sistémica</i> ⁴¹ (vinblastina, bleomicina, fluorouracilo).
<i>Radioterapia.</i>

Cuadro 3. Características de nuestra casuística.

	Paciente Nº 1	Paciente Nº 2	Paciente Nº 3	Paciente Nº 4
Edad	24	22	36	34
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Nº lesiones	Múltiples	Única	Múltiples	Múltiples
Localización	Oreja	Cuero cabelludo (región occipital)	Oreja y región retroauricular	Oreja
Asociaciones	Embarazo	Embarazo	No	Anticonceptivos orales
Síntomas	Sangrados	No	No	Sangrados Dolor
Laboratorio	Eosinofilia Aumento del dosaje de IgE	s/p	s/p	s/p
Tratamiento	Láser CO ₂	No	Láser CO ₂	Láser CO ₂
Evolución	Recidiva	Se pierde de la consulta	Sin recidiva	Abandonó tratamiento

CONCLUSIÓN

Comunicamos cuatro nuevos casos de este raro desorden angioproliferativo y benigno, en mujeres jóvenes. La aparición del cuadro durante el embarazo en dos de las pacientes y el uso de anticonceptivos orales continuo por 10 años en otra, sugiere relación con la hipótesis del estado hiperestrogénico como favorecedor de su aparición. La modalidad terapéutica elegida en los tres casos con seguimiento posterior

al diagnóstico (láser de CO₂) se complica por la tendencia a la recidiva. Sin embargo resultó exitoso en una de ellas, que fue controlada hasta 3 años después.

Mariana Arias: Belgrano 372 (1876) Bernal - Prov. de Buenos Aires - Rep. Argentina. Teléfono: 15-5416-9947.
E-mail: mariana_arias77@yahoo.com.ar

Referencias

- Leiferman KM, Peters MS, Gleich GJ. Los eosinófilos en las enfermedades cutáneas. En: Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General, 6ta edición. Editorial Panamericana, Bs.As.; 2005:1078-1085.
- Retamar R, Chames C. Enfermedades eosinofílicas cutáneas. Dermatol Argent 2002;8:183-193.
- Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Br J Dermatol 1969;81:1-15.
- Chong W, Thomas A, Goh C. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient. Case report and review of the literature. Int J Dermatol 2006;45:139-145.
- Rosai J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the skin. Am J Dermatopathol 1982;4:175-184.
- Olsen TG, Helwing EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, a clinicopathologic study of 116 patients. J Am Acad Dermatol 1985;12:781-796.
- Kanik A, Oh C, Bhawan J. Disseminated cutaneous epithelioid hemangioma. J Am Acad Dermatol 1996;35:851-853.
- Bartralot R, Garcia-Patos V, Hueto J, Huguet P, et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia affecting the oral mucosa: report of a case and review of the literature. Br J Dermatol 1996;134:744-748.
- Tsuboi H, Fujimura T, Katsuoka K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the oral mucosa. Br J Dermatol 2001;145:365-366.
- Rodríguez Serna M, Pérez Ferriols A, Leal Sifre MT, Aliaga Boniche A. Hiperplasia angiolinfoides con eosinofilia. Presentación de dos casos en relación con el embarazo. Actas Dermosifiliogr 1994;85:217-220.
- Wen SY. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the shoulder. Int J Dermatol 2001;40:300-301.
- Tsuboi H, Masuzawa M, Katsuoka K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia affecting the nail bed and underlying bone. J Dermatol 2006;33:399-402.
- Berney DM, Griffiths MP, Brown CL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the colon: a novel cause of rectal bleeding. J Clin Pathol 1997;50:611-613.
- Requena L, Sanguenza O. Cutaneous vascular proliferations. Part II.

- Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:887-920.
15. Satpathy A, Moss C, Raafat F, Slator R. Spontaneous regression of a rare tumour in a child: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the hand: case report and review of the literature. *Br J Plast Surg* 2005;58:865-868.
 16. Lugo-Janer A, Montalvo L, Ruiz-Santiago H, Sánchez J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated to a squamous cell carcinoma of the ear. *Dermatol Surg* 2004;30:1367-1369.
 17. Azzizadeh M, Namazi M, Dastaghaib L, Sari-Aslani F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and nephrotic syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:242-244.
 18. Bernard P, Leygnac P, Fayol J, Malinvaud G, et al. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Forme profuse associée à un purpura thrombopénique. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:893-899.
 19. Delbarre M, Joly P, Mihout MF, Clavier E, et al. Anéurisme de l'artère temporale superficielle au sein de lésions d'hyperplasie angiolymphoïde. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:242-244.
 20. Andreae J, Galle C, Magdorf K, Staab D, et al. Severe atherosclerosis of the aorta and development of peripheral T-cell lymphoma in an adolescent with angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2005;152:1033-1038.
 21. Aoki M, Kimura Y, Kusunoki T, Tahara S, et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with anomalous dilatation of occipital artery: IL-5 and VEGF expression of lesional mast cells. *Arch Dermatol* 2002;138:982-984.
 22. Achenbach RE, Schroh RG, Palacios A. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia y mucinosis follicular. *Rev Arg Dermatol* 1987; 68:67-71.
 23. Driban N, Parra V, Bassotti A, Pizzi de Parra N. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol* 2001;82:180-187.
 24. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Jonson B. *Lever. Histopatología de la piel*, 8va edición. Editorial Inter Médica, Bs.As.; 1999:772-775.
 25. Chun S, Goo Ji H. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:954-958.
 26. Kung IT, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease: a clinicopathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 1984;16:39-44.
 27. Abuel-Haija M, Hurford MT. Kimura disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:650-651.
 28. Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:505-513.
 29. Abeldaño A, Battista V, Balian M del C, Kien MC, et al. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Presentación de dos casos. *Arch Argent Dermatol* 1996;46:141-146.
 30. Arnold M, Geilen CC, Coupland SE, Kregel S, et al. Unilateral angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia involving the left arm and hand. *J Cutan Pathol* 1999;26:436-440.
 31. Miller C, Ioffreda M, Ammirati C. Mohs Micrographic surgery for Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia. *Dermatol Surg* 2004;30:1169-1173.
 32. Angel C, Lewis A, Griffin T, Levy E, et al. Angiolymphoid hyperplasia successfully treated with an ultralong pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2005;31:713-716.
 33. Gupta G, Munro C. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with pulsed dye laser using the double pulse technique. *Br J Dermatol* 2000;143:214-215.
 34. Abrahamson T, Davis D. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia responsive to pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:5195-5196.
 35. Papadavid E, Krausz T, Chu A, Walker N. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with the flash-lamp pulsed-dye laser. *Br J Dermatol* 2000;142:192-194.
 36. Rampini P, Semino M, Drago F, Rampini E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with Interferon Alpha 2b. *Dermatology* 2001;202:343.
 37. Marcoux C, Bourlond A, Decroix J. Hyperplasie angio-lymphoïde avec éosinophilie (HALE). Rémission sous acitrétine. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:217-221.
 38. Oh C, Kim K. Is Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia a benign vascular tumor?: A case improved with oral isotretinoin. *Dermatology* 1998;197:189-191.
 39. Redondo P, Del Olmo J, Idoate M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151:1110-1111.
 40. Braun-Falco M, Fischer S, Plötz S-G, Ring J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated with anti-interleukin-5 antibody (mepolizumab). *Br J Dermatol* 2004;151:1103-1104.
 41. Massa MC, Fretzin DF, Chowdhury L, Sweet DL. Angiolymphoid hyperplasia demonstrating extensive skin and mucosal lesions controlled with vinblastine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:333-339.



Una empresa del Reino Unido ha desarrollado una piel artificial (ICX-SKN) que ha mostrado resultados promisorios en pruebas clínicas preliminares. Producto de una matriz producida por fibroblastos, parecería funcionar mejor que anteriores sustitutos, y se biodegrada in situ después de 28 días, con el resultado de una herida curada y bien cerrada.

Boyd M y cols.
Regen Med 2007;2:363-370.

ACC



Se trató de determinar la función y fenotipo de las células reguladoras (Treg) CD4+ y CD5+ en pacientes con lupus eritematoso cutáneo (LEC). Se usaron diversos métodos y la conclusión sugiere que una anomalía órgano-específica de Treg en la piel subraya la importancia de analizar Treg en los tejidos afectados. Dicho proceso local puede dar luz en los mecanismos patogénicos del LEC y difiere de una disfunción global como se ha reportado para pacientes con una manifestación sistémica de la enfermedad.

Franz B.
Arthritis & Rheumatism 2007;56:1910-1920.

LJ

Melanoma: incidencia y factores de riesgo en nuestra institución

Melanoma: incidence and risk factors in our Hospital

María Inés Fontana**, Ana Barbarulo**, Silvina Gavazza**, María Gabriela Spelta**, Mariana Barrera****, Julieta Moya ***, María Laura Lado Jurjo****, Rubén Azcune*

* Jefe de Servicio. ** Médico de planta. *** Médica residente. **** Médica concurrente. Servicio Dermatología, Policlínico Bancario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha de recepción: 14/8/07
Fecha de aprobación: 18/10/07

RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno con alta incidencia de metástasis. El diagnóstico tardío es causa de gran morbi-mortalidad.

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra incluyó a los pacientes que concurren a la consulta dermatológica desde enero de 2005 a septiembre de 2006.

Destacamos que de un total de 37.019 consultas realizadas durante el período del estudio, el 1% correspondió a los tumores cutáneos más frecuentes. Los melanomas (6,99%) se presentaron con menor frecuencia que los carcinomas basocelulares (76,22%) y los carcinomas espinocelulares (16,79%). Éste resultado no concuerda con los datos publicados en la Campaña del 2005 y se explicaría por la prevalencia de pacientes añosos que concurren a nuestro hospital. Se analizaron, además, los factores relacionados con la incidencia del melanoma: sexo, edad, fototipo cutáneo, la aparición del melanoma *de novo* o sobre lesión previa, la presencia de nevos displásicos, antecedentes de quemaduras solares en la infancia y adolescencia, frecuencia de exposición solar y la fotoprotección previa a la aparición del tumor, el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el momento de la consulta y finalmente se evaluó la relación con otros tumores de órganos sólidos concomitantes.

Presentamos nuestras conclusiones en referencia a las características del grupo estudiado y enfatizamos la importancia de la difusión de las campañas de prevención de cáncer de piel (Dermatol Argent 2007;13(5):336-341).

Palabras clave: melanoma; factores de riesgo.

ABSTRACT

Melanoma is a highly metastatic malignant tumour. Delayed diagnosis originates a great morbidity and mortality. We performed a descriptive and retrospective study including those patients that assisted to our Dermatology Department between January 2005 and September 2006.

We emphasize that of a whole of 37.019 consultations fulfilled during the study's period, 1% corresponded to the most frequent cutaneous tumours. Melanomas (6,99%) were less frequent than basal cell carcinomas (76,22%) and squamous cell carcinomas. This result does not agree with the information published in the campaign of 2005 and it would be made clear by the prevalence of aged patients that they compete to our hospital. We analyze those

related factors with its incidence: sex, age, skin phototype, to emphasize if melanoma arises from pre-existing benign nevi or as new lesions, presence of displastic nevi, history of sunburn in childhood and adolescence, frequency of sun exposure and use of sun blockers previous the tumour appearance, the meantime between the appearance of the lesion and dermatologist exam and finally, to evaluate the relation with other solid organ tumours.

We report our conclusions in reference to the features of the studied group and we emphasize the importance of skin cancer prevention campaigns (Dermatol Argent 2007;13(5):336-341).

Key words: melanoma; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Argentina de Dermatología organizó en noviembre de 2005 la XII Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel como parte de su programa de actividades para la Comunidad.¹ En julio de 2006, se publicó un informe de gestión y resultados de los datos estadísticos obtenidos durante su desarrollo. Esto motivó nuestro interés en conocer la incidencia del melanoma en nuestra institución, los factores de riesgo a los que se encontraron expuestos nuestros pacientes antes del diagnóstico de melanoma y su frecuencia en relación con otros tumores cutáneos no melanoma (carcinomas basocelular y espinocelular).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo sobre un total de 37.019 consultas en el Servicio de Dermatología del Policlínico Bancario, durante el período enero 2005 a septiembre 2006. Se incluyeron 26 pacientes, 11 de sexo femenino, con una edad promedio de 70 años (rango entre 15 y 98 años), que tuvieran diagnóstico histopatológico de melanoma cutáneo primario. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de metástasis cutánea de melanoma. Se revisaron las historias clínicas de los 26 pacientes y se completó un formulario diseñado por el Servicio (Cuadro 1).

Los datos que no se encontraron en la historia clínica se completaron a través de una comunicación telefónica con el paciente realizada por un médico del Servicio.

RESULTADOS

De las 37.019 consultas realizadas en el Servicio de Dermatología del Policlínico Bancario durante los meses de enero de 2005 a septiembre de 2006, 387 correspondieron a los tumores cutáneos más frecuentes: 295 carcinomas basocelulares (76,22%), 65 carcinomas espinocelulares (16,79%) y 27 melanomas primarios (6,99%) (Gráfico 1).

De un total de 27 melanomas diagnosticados, dos se presentaron en un mismo paciente. De los 26 pacientes, 11 eran de sexo femenino (42,30%) y 15 de sexo masculino (57,69%); el grupo

Cuadro 1. Formulario para los datos de los pacientes.

1. Edad y sexo.
2. Tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión y la consulta al dermatólogo.
3. Localización.
4. Aparición <i>de novo</i> o sobre nevo.
5. Diagnóstico histológico.
6. Fototipo (I, II, III, IV, V, VI).
7. Fotodaño (leve, moderado, severo).
8. Lugar de residencia previa al diagnóstico.
9. Profesión y/o hobby.
10. Frecuencia de exposición solar previa al diagnóstico (ocasional/diaria/fin de semana).
11. Utilización de FPS > 15 previo al diagnóstico.
12. Quemadura solar antes de los 15 años de edad.
13. Control dermatológico previo al diagnóstico (>1 vez al año o < 1 vez al año).
14. Información acerca de las campañas de prevención del cáncer de piel.
15. Presencia de nevos melanocíticos, congénitos y/o displásicos.
16. Antecedente personal de melanoma, epiteloma basocelular y espinocelular.
17. Antecedente familiar de melanoma.

etario más afectado fue el de 70-79 años (30,76%), seguido por el grupo de 80-89 años (23,07%) (Gráfico 2).

El tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión y la consulta al dermatólogo fue menor de 3 meses en 7 pacientes (27%), entre 3 y 6 meses en 7 pacientes (27%), entre 7 y 12 meses en otros 7 pacientes (27%), entre 13 y 24 meses en 2 pacientes (8%) y mayor de 2 años en 3 pacientes (11%) (Gráfico 3).

La localización anatómica más frecuente fue el dorso, en 14 pacientes (51%), seguida por la cara en 4 pacientes y miembro superior en 4 pacientes (15% en cada localización), miembro inferior en 3 pacientes (11%), abdomen en 1 paciente (4%) y tórax 1 paciente (4%) (Gráfico 4).

De los 27 melanomas diagnosticados, 20 de ellos (74%) resultaron ser *de novo* y 5 (19%) se desarrollaron sobre un nevo previo, uno de los cuales tenía características de nevo displásico.

En 2 casos no se pudo determinar si la lesión era *de novo* o sobre nevo previo.

El diagnóstico histológico en 4 pacientes (15%) correspondió a melanoma cutáneo ulcerado.

Ocho biopsias correspondieron a melanomas *in situ* (29,5%).

El mayor porcentaje (59%) lo constituyeron los melanomas con Nivel I y II de Clark, seguidos por el nivel III y IV (30%: 15% en cada grupo). Sólo en un caso se informó melanoma con nivel V de Clark, mientras que no se pudo precisar el nivel en dos informes histológicos debido a que los pacientes presentaban lesiones de gran tamaño y se negaron a la extirpación quirúrgica completa (Gráfico 5).

En cuanto al espesor de Breslow, se clasificaron los pacientes según la última nomenclatura: 10 melanomas de menos de 0,75 mm de espesor, 6 melanomas de 0,76-1 mm, 9 melanomas entre 1 y 4 mm, y ninguno mayor de 4 mm. No se especificó el espesor en 2 informes histopatológicos (Gráfico 6). En un paciente se diagnosticaron 2 melanomas durante la misma consulta, un melanoma *in situ* y otro con Clark II, con espesor de Breslow < 0,75 mm.

De los 26 pacientes con melanoma, sólo 14 cumplían con criterio para la realización de mapeo linfático, detección y estudio del ganglio centinela. En 9 de ellos pudo llevarse a cabo el estudio, con resultado negativo para metástasis, y se realizó la resecc-

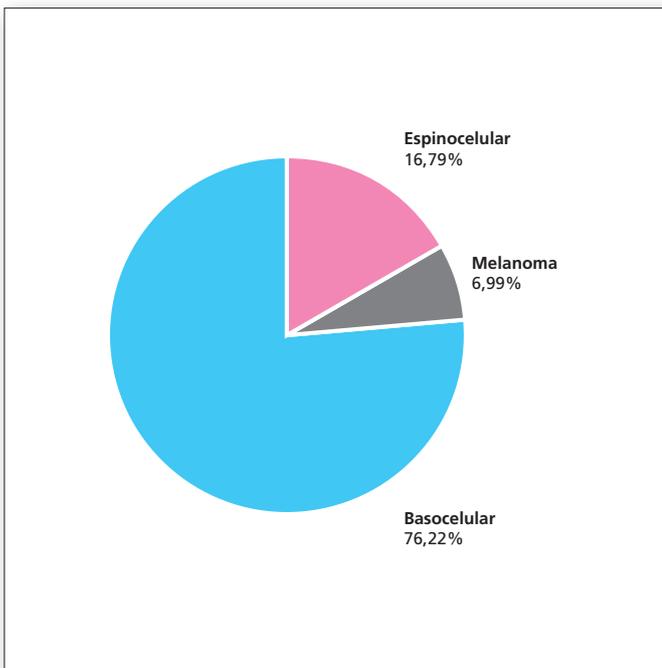


Gráfico 1. Incidencia tumoral en nuestra institución.

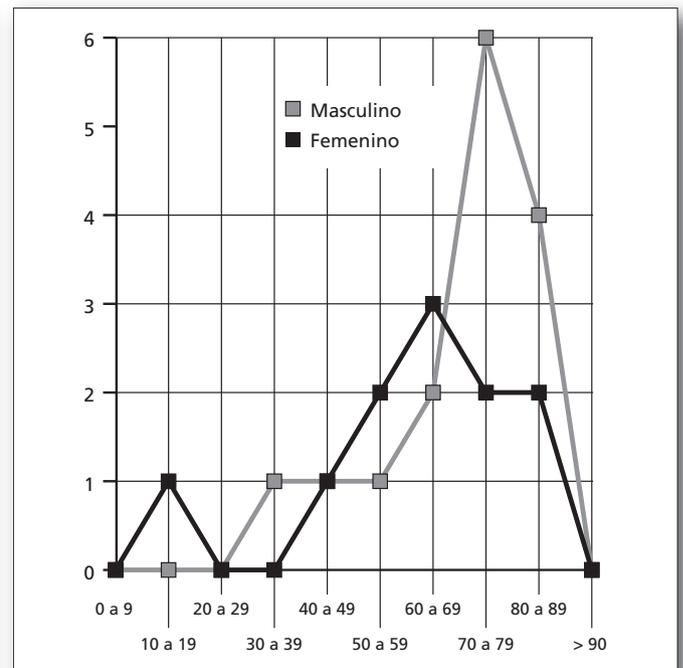


Gráfico 2. Relación edad-sexo.

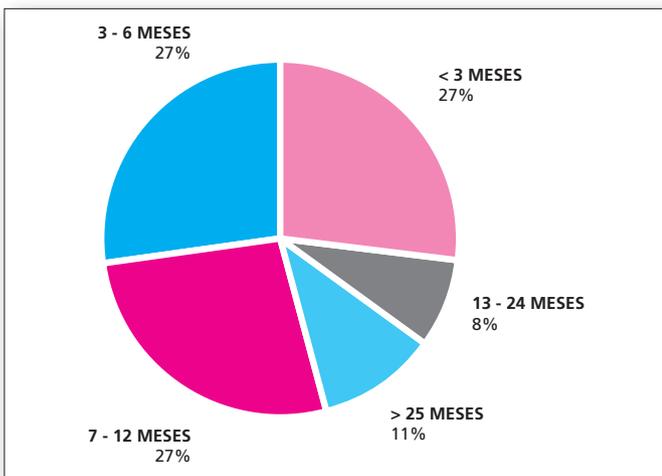


Gráfico 3. Tiempo entre aparición de la lesión y consulta.

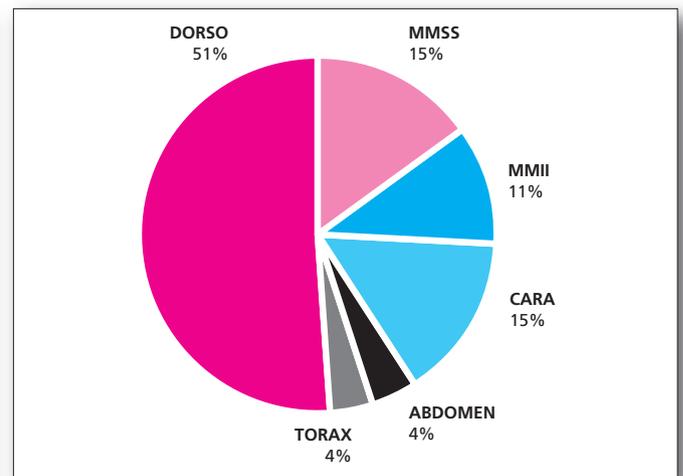


Gráfico 4. Localización anatómica.

ción quirúrgica con los márgenes correspondientes. Cuatro pacientes no concurren al estudio de ganglio centinela y tampoco a la cirugía de exéresis. En un paciente se realizó sólo la ampliación de márgenes sin estudio de ganglio centinela debido al mal estado general que presentaba.

Doce pacientes no reunían criterios para la realización de mapeo linfático y detección de ganglio centinela: 8 fueron melanomas *in situ* y 5 tenían un Breslow menor de 1 mm (recuérdese que una paciente presentó dos melanomas concomitantemente, uno *in situ* y otro con espesor Breslow menor de 1 mm).

Veintidós pacientes en total fueron intervenidos quirúrgicamente previa estadificación según lo establecido en el consenso de melanoma cutáneo del año 2003. Los pacientes operados continúan en seguimiento, libres de enfermedad hasta la fecha.

Analizando los factores de riesgo, el fototipo predominante en nuestra población con melanoma correspondió al tipo II de Fitzpatrick (62%), el segundo lugar al fototipo III (23%) y el tercer lugar el fototipo I (15%) (Gráfico 7).

También se analizó el fotodaño presente al momento del diagnóstico de melanoma y se lo clasificó en 3 subtipos: leve (efélides y lentigos), moderado (telangiectasias, lentigos solares, leucodermias) y severo (queratosis actínicas, arrugas profundas); el subtipo leve correspondió a los tipos I y II de la clasificación de Goglaou, el moderado al tipo III y el severo al tipo IV. El 46% presentaba fotodaño leve, el 38% moderado y el 12% severo. Una paciente de 16 años de edad no presentaba fotodaño al momento del diagnóstico (Gráfico 8).

Con respecto a la profesión, 23 de los pacientes no desarrollaban su actividad laboral al aire libre (11 de ellos eran jubilados bancarios). Los tres pacientes restantes, por su actividad laboral, estaban expuestos diariamente al sol (taxista, guía de turismo y gestor).

Con respecto a la frecuencia de exposición solar (Gráfico 9), el 27% relató haber estado expuesto al aire libre durante los fines de semana, el 27% afirma que la exposición solar fue diaria y el 46% ocasional durante sus vacaciones.

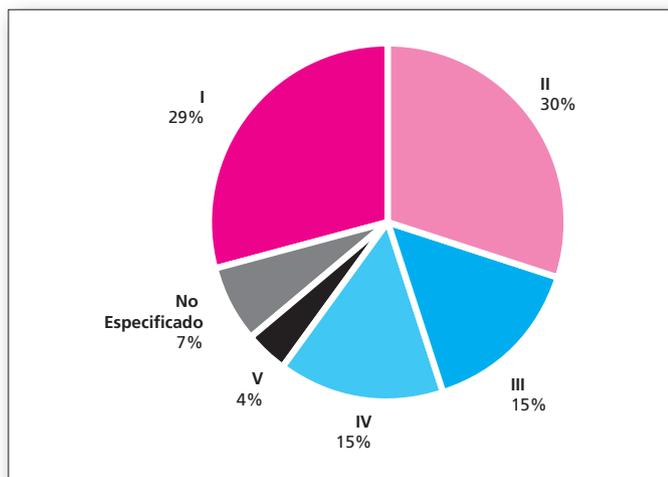


Gráfico 5. Clark.

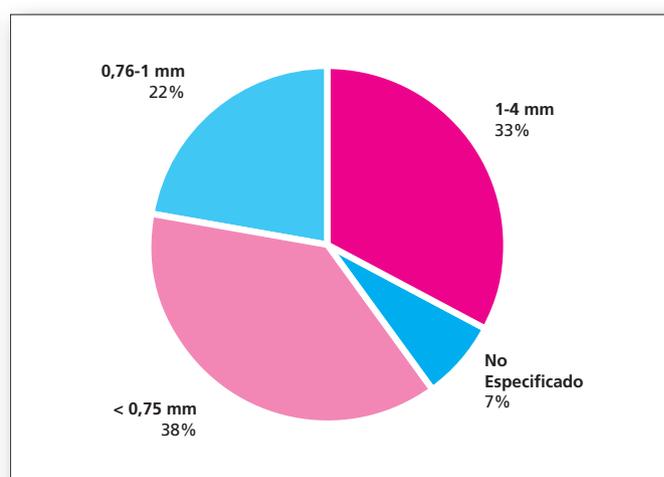


Gráfico 6. Breslow.

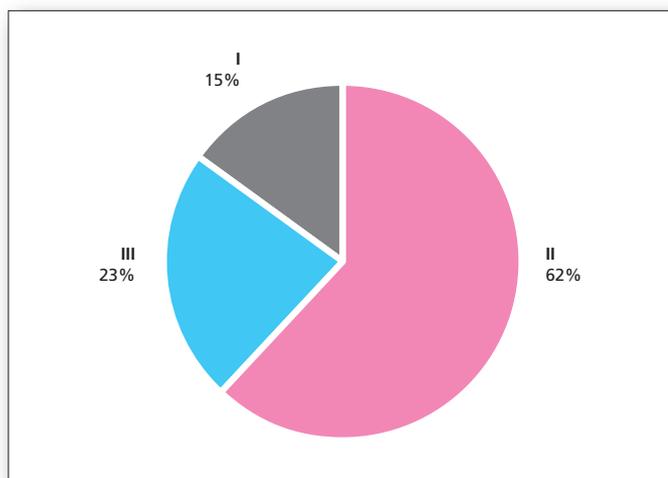


Gráfico 7. Fototipo.

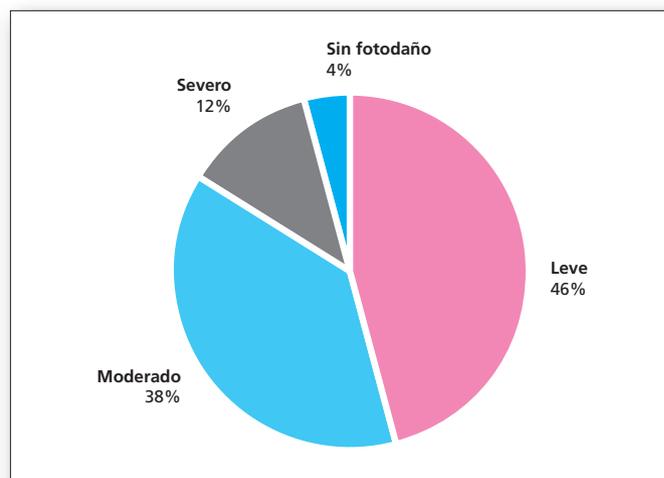


Gráfico 8. Fotodaño.

Veintiún pacientes negaron el uso de fotoprotectores (81%), solo 5 de ellos utilizaban fotoprotectores (FPS >15) previo al diagnóstico de melanoma (19%).

Once pacientes presentaron quemaduras solares antes de los 15 años de edad (42%).

Solamente cuatro pacientes realizaban control dermatológico anual previo al diagnóstico de melanoma. Ocho pacientes estaban informados sobre la existencia de la campaña de prevención del cáncer de piel, a través de los medios de comunicación.

Más de un 50% de los pacientes tenía antecedentes de nevos melanocíticos previos.

Uno de los 26 pacientes presentó un melanoma previo (Clark II Breslow 0,5 mm) diagnosticado 7 años antes. El paciente, de 62 años, era portador de nevos displásicos y realizaba controles dermatológicos cada 6 meses por lo que se logró detectar tempranamente un segundo melanoma (*in situ*, sobre nevo previo).

En 3 casos (12%) se constató el antecedente de epiteloma basocelular y solo un paciente presentó un epiteloma espinocelular (4%).

Sólo 1 paciente (4%) refería el antecedente familiar de melanoma.

El 15% de nuestros pacientes refirió neoplasias previas no melanoma (1 paciente: cáncer de mama; 2 pacientes: cáncer de próstata; 1 paciente: mieloma múltiple).

DISCUSIÓN

El melanoma es el resultado de la transformación maligna de los melanocitos.²

Su incidencia y mortalidad han aumentado en las últimas décadas en todos los países que disponen de registros fiables de tumores, por lo que representa un importante problema de salud pública.

Destacamos el porcentaje significativo de melanomas (6,97%) dentro de la consulta por tumores en nuestro servicio (387

tumores en 21 meses), teniendo en cuenta la prevalencia de pacientes añosos que concurren a la institución. Es por esto que, a pesar de ser el melanoma un tumor que se presenta en personas jóvenes, el grupo etario más afectado se encontró entre los 70 y 79 años. Observamos en los pacientes con melanoma un leve predominio de afectación en el sexo masculino, coincidiendo con las estadísticas mundiales. El tiempo transcurrido entre la aparición del melanoma y la consulta osciló entre 3 meses y 2 años, y más del 50% de los pacientes concurren dentro de los 6 meses de aparición de la lesión.

La localización más frecuente fue el dorso (51%) y ello es un factor determinante en el retraso a la consulta al médico. Señalamos que tanto la edad avanzada como la localización en sitios "BANS" (dorso, brazos, nuca y cuero cabelludo) implica peor pronóstico en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario.

El 74% de los melanomas analizados correspondieron a lesiones *de novo*, coincidiendo con lo aportado por la literatura. Sólo un paciente desarrolló el melanoma sobre nevo displásico y, según lo estimado por la bibliografía, la presencia de nevo displásico solitario duplica el riesgo para desarrollar melanoma.²

Prevalcieron los melanomas en los niveles Clark I y II (59%) y espesor de Breslow menor de 1 mm (60%), lo cual es indicador de supervivencia.

En el hospital se lleva a cabo la linfografía y el estudio del ganglio centinela para melanoma desde hace aproximadamente 5 años, lo cual nos otorga una importante herramienta pronóstica. Nueve pacientes se beneficiaron con la práctica del estudio resultando en todos los casos el ganglio centinela negativo para células neoplásicas. Los pacientes que continúan en control posterior a la escisión quirúrgica se encuentran hasta el momento libres de enfermedad, aunque se necesita el seguimiento de 5 años para establecer conclusiones. Es importante destacar que cinco pacientes no realizaron la linfografía y estudio de ganglio centinela a pesar de cumplir con criterios para su realización. En uno se practicó la escisión quirúrgica directa ya que se trataba de un paciente añoso, inmobilizado, en regular estado general. Los cuatro restantes también eran pacientes añosos con lesiones de gran tamaño, que coincidieron en la consulta tardía (más de un año) y no concurren a la cita con el cirujano para la exéresis completa de las lesiones.

En cuanto al análisis de los factores de riesgo, el mayor porcentaje de pacientes afectados presentaba fototipo II y exposiciones esporádicas al sol. Como sugiere la bibliografía, una exposición de alta intensidad intermitente de una piel clara no aclimatada es un factor de riesgo más importante que la exposición crónica al sol.⁵ El 46% de los pacientes presentaba exposiciones solares intermitentes con fines lúdicos, y el 80% negó el uso de fotoprotectores previo al diagnóstico de melanoma. Paradójicamente, los pacientes jóvenes fueron los menos preocupados por el uso de las pantallas solares.

La relación entre las quemaduras solares en la infancia y la posterior aparición de un melanoma durante la vida adulta es un hecho demostrado en modelos experimentales. A diferencia de

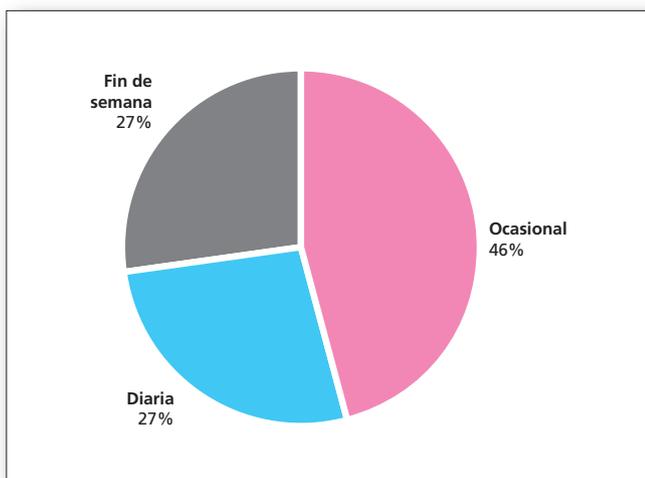


Gráfico 9. frecuencia de exposición solar.

lo que sucede en tumores de piel no melanoma, en los que se reconocen mutaciones inducidas por UVB específicas, no se ha identificado la longitud de onda concreta que induce y promueve el desarrollo del melanoma.⁶ Once de nuestros pacientes refirieron el antecedente de quemaduras solares antes de los 15 años de edad (42%).

En la población analizada, la concurrencia al médico dermatólogo era esporádica y sólo ocho de los pacientes estaban informados sobre la campaña de prevención del cáncer de piel previo al diagnóstico del melanoma.

En el caso de la concomitancia con otros tumores de piel, la correlación fue baja, al igual que con otros tumores de órganos sólidos. Sólo 1 de nuestros pacientes tenía antecedente familiar de melanoma. Se sabe hoy que es improbable la herencia autosómica dominante; la incidencia de melanomas entre familiares podría relacionarse con factores ambientales, mutaciones y efectos genéticos acumulativos.²

CONCLUSIONES

Las tasas de incidencia anual de melanoma han aumentado 3-7% en poblaciones de piel clara, pero la mortalidad aumentó a un ritmo menor.⁶ Esto puede atribuirse al efecto de los programas preventivo-educativos destinados a la detección precoz del melanoma, ya que su tratamiento no cambió sustancialmente en el último tiempo.

En el trabajo analizado resaltamos la importancia de conocer las características de la población que tratamos y la utilidad de las campañas de prevención de cáncer de piel, que se realizan en nuestro país desde hace doce años.

Consideramos que luego de estos esfuerzos, las cifras de morbimortalidad del melanoma deberían decrecer.

La educación de la población es fundamental, y es importante que el cáncer de piel sea tan conocido como el cáncer de mama o de pulmón. Así como se relacionan ciertos factores de riesgo con los tumores más conocidos por la población en general, se debe instruir al paciente sobre los factores de riesgo que llevan a padecer un melanoma. Estas campañas sirven como pauta de alarma para la sociedad, que considera el bronceado atractivo y saludable, desconociendo los efectos a largo plazo que la radiación ultravioleta acarrea.⁶

Cabe destacar que, a partir de la insistencia de los médicos dermatólogos en la importancia de la prevención del melanoma y el cáncer de piel en general, los médicos clínicos y de familia realizan mayores interconsultas en los últimos años para descartar la posibilidad de esa lesión.⁷⁻¹¹

Remarcamos la importancia del seguimiento interdisciplinario del melanoma, junto con los médicos cirujanos, clínicos, oncólogos y patólogos.

Por último, somos conscientes del esfuerzo que invierte la Sociedad Argentina de Dermatología desde hace años en las campañas de prevención del cáncer de piel, y por ello es nuestro deber profesional colaborar en dichas campañas dado que la única manera de poder influir en nuestra población es conociéndola.

María Inés Fontana: Hipólito Irigoyen 4262 PB – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Tel (móvil): 1554091083

E-mail: mariaines_fontana@yahoo.com.ar

Referencias

- XII Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel, Informe de gestión y resultados- 14 al 18 de noviembre de 2005.
- Langley R, Barnhill R, Mihm M, Fitzpatrick T, et al. Neoplasias: melanoma cutáneo. Fitzpatrick T, Freedberg I, Eisen A, Wolf K, et al, Dermatología en Medicina General, Ed Panamericana, Buenos Aires, 2001: 1134-1174.
- Denninghoff V, Falco J, Curuchet P, et al. Estudio del ganglio centinela. Diagnóstico y tratamiento del Melanoma maligno cutáneo, estadios I y II. Medicina 2006; 66: 144-146.
- Moeton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006; 355:1307-1317.
- Elwood JM, Jonson J, Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer 1997; 73:198-203.
- Nestle F, Kerl H. Melanoma. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, et al, Dermatología, Ed Elsevier, Madrid, 2004: 1789-1815.
- Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality; what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so. Dermatol Ther 2006, (19): 50-69.
- Millar AJ; Mihm MC. Mechanisms of disease: Melanoma. N Engl J Med 2006; 355: 51-65.
- Barbarulo A, Gavazza S, Fontana I, Berbari S, Azcune R. Evaluación de la capacidad diagnóstica de los médicos generales en dermatología. Arch. Argent. Dermatol. 2002; 52:111-115.
- Friedman KP, Whitaker- Wort:h DI, Grin C, Grant-Kels JM. Melanoma screening behaviour among primary care physicians. Cutis 2004; 74: 305-311
- Aitken JF, Janda M, Lowe JB, et al. Prevalence of whole-body skin self examination in a population at high risk for skin cancer. Cancer Causes Control 2004; 15: 453-463.

Acrospiroma ecrico: a propósito de un caso

Eccrine acrospiroma: a case report

Juan Sebastián Rusiñol*, Santiago Pablo Busso*, Gabriel Casas**, José Gabriel Casas***, Margarita Larralde****

*Médico del Servicio de Dermatología. **Médico del Servicio de Patología. ***Subjefe del Servicio de Patología. ****Jefa del Servicio de Dermatología.
Hospital Alemán. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina

Fecha de recepción: 26/9/07
Fecha de aprobación: 31/10/07

RESUMEN

El acrospiroma ecrico es un tumor benigno de las glándulas sudoríparas ecricas. La clínica es inespecífica y puede ser variable: placas, pápulas, nódulos y tumores.

Presentamos un caso de este tumor, localizado en área preesternal paramamaria izquierda que había sido extirpado seis meses antes y recidivó.

La lesión era de gran tamaño, bilobulada y translúcida, de aspecto angiomaticoide, lo que hacía pensar en distintos diagnósticos diferenciales.

El cuadro histológico mostraba un tumor anexial sólido, constituido por células poligonales con citoplasma claro y diferenciaba estructuras ductales de tipo sudoríparo con zonas quísticas.

Estos tumores forman parte del grupo de los poromas² y, si bien la histología es similar, la clínica puede variar según su ubicación (intraepidérmica, dermoepidérmica o intradérmica) a lo largo de la glándula (Dermatol Argent 2007;13(5):342-346).

Palabras clave: acrospiroma ecrico.

ABSTRACT

The eccrine acrospiroma is a benign tumor derived from the eccrine sweat glands. Clinically, it is not specific and may vary: plaques, papules, nodules or tumors.

In our case, the tumor is located in the left middle of the chest, next to the left breast and had been removed six months before it appeared again.

The lesion was big, bilobular and translucent, angiomatic-like.

The histology shows a solid anexial tumor, consisting of polygonal cells with clear cytoplasm, and reveals ductule formation with cystic structure.

These tumors belong to the poromas group. Although the histology is similar, they may vary clinically according to their location (intraepidermic, juxtaepidermic, intradermic) (Dermatol Argent 2007;13(5):342-346).

Key words: eccrine acrospiroma.

INTRODUCCIÓN

El acrospiroma ecрино es un tumor benigno de las glándulas sudoríparas.

La clínica es inespecífica y puede caracterizarse por ser un tumor solitario, una placa, una pápula exofítica o bien nódulos intradérmicos.

Histológicamente se presenta como masas lobuladas, con imágenes quísticas y estructuras ductales. Se observan dos tipos celulares: células claras y células basófilas.¹ El diagnóstico es histopatológico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 42 años. Consultó por tumor preesternal recidivado. Se le había extirpado 6 meses antes un tumor de 2 años de evolución en el mismo sitio.

Al *examen físico* presentaba una lesión tumoral recidivada en área paraesternal sobre cara lateral interna de la mama izquierda, de aproximadamente 4 cm de diámetro. Superficie lobulada, lisa y rosada, con un lóbulo mayor con una pústula central y un lóbulo menor de aspecto angiomaticoide.

La lesión presentaba límites netos, era móvil, dolorosa a la palpación y drenaba líquido seropurulento (Foto1).

El laboratorio y la radiografía de tórax no presentaban particularidades.

Se realizó interconsulta con Patología Mamaria: el examen fue normal.

Se solicitó ecografía de partes blandas que mostró una imagen líquida con paredes engrosadas con mamelones sólidos internos y flujo arterial, de 45 x 42 mm de diámetro, de bordes netos.

Se decidió la extirpación quirúrgica.

Macroscopia: fragmento fibroadiposo que mide 5 x 2 x 3 cm, cubierto parcialmente por losange cutánea que mide 4 x 1,4 cm con cicatriz lineal en cara epidérmica. Al corte se identifican dos lesiones tumorales pardoblanquecinas de bordes irregulares que miden 2 x 1,4 cm de diámetro la mayor y 1 cm de diámetro la menor.

Microscopia: se observa piel con un extenso tumor epitelial anexial predominantemente sólido, constituido por células poligonales a cúbicas que poseen citoplasma claro a levemente acidófilo. Poseen núcleos ovoides, vesiculosos, sin recuento mitótico significativo.

El tumor diferencia estructuras ductales de tipo sudoríparo con zonas quísticas. Hay un extenso sector cicatrizal y granulomas gigantocelulares vinculables a biopsia previa (Fotos 2, 3 y 4).

Diagnóstico: acrospiroma ecрино.



Foto 1. Tumor paraesternal bilobulado angiomaticoide.

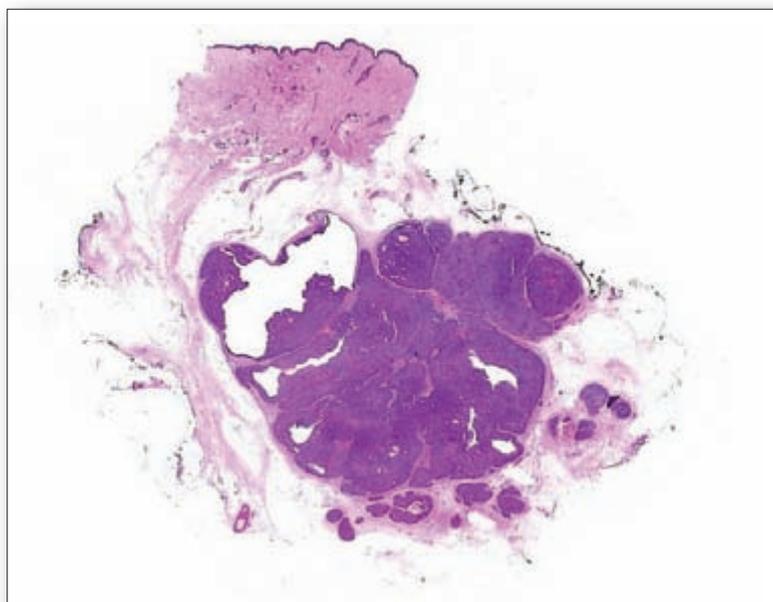


Foto 2. Tumor intradérmico con imágenes quísticas y dilataciones ductales (4X).

DISCUSIÓN

Los acrospiromas ecrínos son tumores benignos de las glándulas sudoríparas. En los últimos cincuenta años se los ha denominado de diferentes formas:¹⁻³ mioepitelioma de células claras, hidradenoma nodular, adenoma glandular sudoríparo ecрино de células claras, hidradenoma sólido quístico, hidradenoma de células claras, acrospiroma ecрино, poroma ecрино y carcinoma papilar de células claras. Si bien existen varias denominaciones, cree-

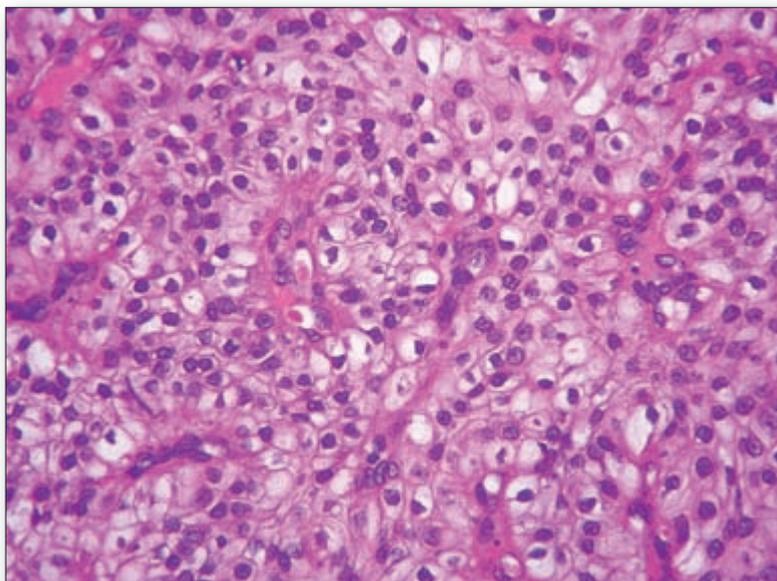


Foto 3. Imagen histológica de células claras (40X).

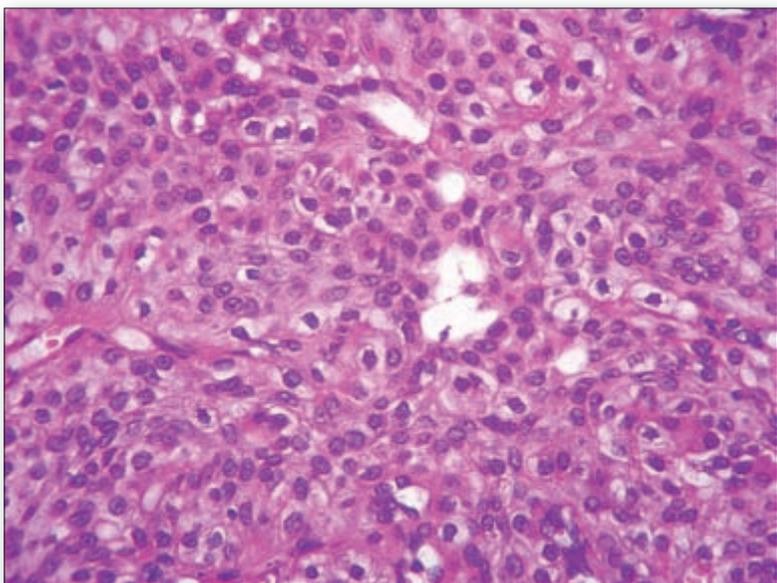


Foto 4. Imagen histológica de células basófilas (40X).

mos que las más destacables son las de Johnson y Helwig,³ quienes lo llamaron acrospiroma ecrino en 1969, y la de Abenozza y Ackerman,² que lo catalogaron como neoplasias poroides.

Son tumores poco frecuentes. La clínica no es distintiva, sino variada e inespecífica. Las lesiones, únicas o múltiples, pueden corresponder a pápulas, placas, nódulos o tumores, según del tiempo de evolución y la ubicación (desde el punto de vista histológico) en relación o no con la epidermis.

El crecimiento es lento y generalmente asintomático, lo que determina muchas veces un diagnóstico tardío.⁴

Habitualmente se trata de lesiones sólidas, solitarias, de hasta 5 cm de diámetro, cubiertas por piel de aspecto normal o verrugosa, color amarronado, azulado o rojizo.

La lesión es firme y consistente, en ocasiones dolorosa, y puede drenar material seroso espontáneamente.

En el 80% de los casos aparece en la porción superior del cuerpo:⁵ tronco 40%, cabeza 30% y extremidades 30%.

Generalmente se observan entre la cuarta y octava década de la vida, con un pico de incidencia en la sexta década.² Es raro en niños. Predomina en mujeres con respecto a hombres en una relación 2:1. En el caso de nuestra paciente, se trataba de una lesión tumoral de gran tamaño (4 cm aproximadamente), bilobulada. Era sensible a la palpación y secretaba una sustancia serohemática.

Histológicamente son tumores bien definidos que se extienden a la dermis o al tejido celular subcutáneo. A veces son encapsulados. Se pueden conectar con la epidermis, se pueden dividir en lóbulos y pueden presentar quistes y dilataciones ductales.⁴

En las porciones sólidas presentan dos tipos celulares:

- a. Células basófilas, poliédricas, con núcleo redondeado. De ubicación periférica.
- b. Células con citoplasma claro, con núcleo pequeño y oscuro. De ubicación central.

Según Abenozza y Ackerman,² estos tumores pueden demostrar diferenciación apocrina.

En nuestro caso el tumor era dérmico, bilobulado, sólido, con elementos quísticos, y presentaba lesiones satelitales peritumorales (Foto 2).

Di Leonardo⁶ esquematiza las 4 ubicaciones histológicas de este grupo de tumores. En la literatura cada uno de ellos recibe diferentes nombres, algunos de los cuales se repiten (Foto 5).

1. Hidroacantoma simple (acrospiroma, poroma intraepidérmico): el tumor está confinado a la epidermis y es de orientación horizontal.
2. Poroma (poroma yuxtaepidérmico, acrospiroma, acrospiroma yuxtaepidérmico, hidradenoma): las células neoplásicas abarcan la epidermis y en mayor grado la dermis. El crecimiento es horizontal y vertical.
3. Hidradenoma poroide (poroma dérmico, acrospiroma dérmico, hidradenoma): es un tumor confinado únicamente a la dermis reticular, es quístico y no tiene relación con la epidermis.

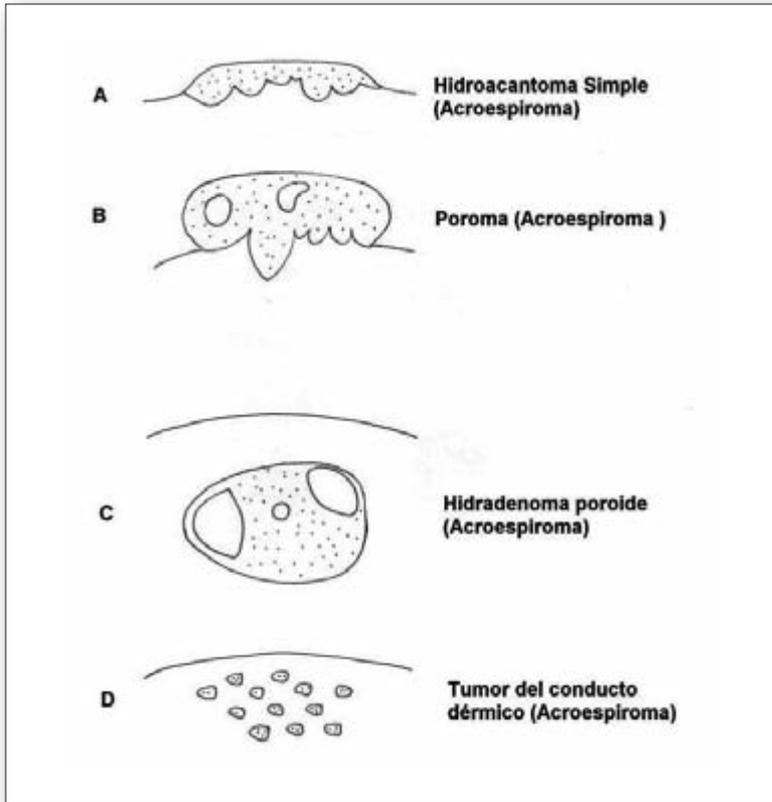


Foto 5. Esquema de ubicaciones histológicas de los diferentes poromas, basado en trabajos de Di Leonardo y Ackerman^{2,6}

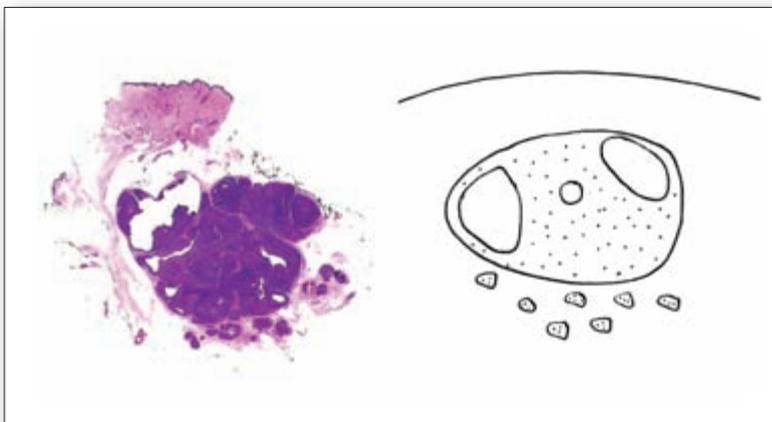


Foto 6. Esquema comparativo entre imágenes histológicas de nuestro caso y las imágenes C y D de la Foto 5.

4. Tumor del conducto dérmico (poroma, acroespiroma): es una neoplasia de la dermis reticular que se caracteriza por lesiones circunscriptas aisladas.

En nuestro caso se combinaban las dos últimas formas descriptas (Foto 6).

Si bien los diagnósticos diferenciales son numerosos, en nuestro caso quisimos descartar linfangioma, metástasis cutánea, neoplasia mamaria y tumor anexial.

El tratamiento es quirúrgico. Es necesario realizar una resección amplia debido a la posibilidad de que queden restos de lesiones periféricas, en cuyo caso se producirán recidivas, como sucedió en nuestro caso. Los acroespiromas presentan diferentes aspectos clínicos conforme a la ubicación de la alteración histológica en el conducto de la glándula ecrina, y debido a sus características inespecíficas hay que tenerlo en cuenta como diagnóstico diferencial de los tumores cutáneos.

Juan Sebastián Rusiñol: Quirno 1072 - Bella Vista - Pcia. de Buenos Aires - Rep. Argentina
Te: 4666-5176
E-mail: jsrusinol@argentina.com

Referencias

1. Lever WF, Schaumburg Lever G. Histopatología de la piel. Ed. Intermédica: Buenos Aires. 7ma edición. 1991:577-580.
2. Abenoza P, Ackerman AB. Hidradenomas. In: Abenoza P, Ackerman AB (eds). Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:311-350.
3. Citado por Guarino Schneider M, Tiscornia J, Balian M y cols. Lesión tumoral en sien izquierda de 4 años de evolución. Sección Cuál es su Diagnóstico. Dermatol Argent. 2000;4:287-288.
4. Toshiyuki Osawa, Masao Fujinara, Kensuke Nose, et al. Clear cell hidradenoma of the forearm in a young boy. Pediatric Dermatol 2005;22:450-452.
5. Hernández Pérez E, Gestoni Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradecarcinoma: a 10 year review. J Am Acad Dermatol 1985;12:15-20.
6. Di Leonardo M. Diagnosis by silhouette. Hidroacanthoma simplex vs Poroma vs Dermal duct tumor vs Poroid hidradenoma. [en línea], Dermatopathology: Practical & Conceptual, 1 de julio de 1995, Vol. 1, Nº 3 http://derm101.com/index_dpc.asp?issueID=3 [consulta: 15 de agosto de 2007], ISSN 1078-4454.



La papulosis atrófica maligna (PAM), también conocida como enfermedad de Degos, tiene una variante puramente cutánea y una variante sistémica con manifestaciones cutáneas. Ambos tipos de erupciones son similares. Se trata de pápulas rojas o rosadas de 2 a 15 mm que evolucionan hacia la formación de cicatrices con centros porcelanados blancos atróficos. El PAM puramente cutáneo es una afección benigna que puede durar toda la vida. La forma sistémica tiene un mal pronóstico pero no es siempre fatal. La causa de muerte es generalmente por perforación intestinal. La muerte se produce habitualmente dentro de los 2-3 años del comienzo del compromiso sistémico (sistemas nervioso, oftalmológico, gastrointestinal, cardioráxico y hepatorrenal). No existen pruebas de laboratorio específicas para ayudar en el diagnóstico, y tampoco existe tratamiento que haya probado ser efectivo en el tratamiento de la PAM.

Scheinfeld N.
Clin Exp Dermatol 2007; 32: 483-485.



El estado de maduración de las células dendríticas (CD) es uno de los factores que afectan su capacidad de inducir linfocitos T citotóxicos antígeno-específicos. La aplicación tópica de imiquimod puede inducir la maduración y migración de CD cutáneas. Los autores evalúan el efecto sinérgico de la aplicación tópica de imiquimod más inyecciones intratumorales de células dendríticas derivadas de la médula ósea singénica en el tratamiento del melanoma. Un determinado tipo de laucha fue inoculado con células de melanoma en el flanco derecho y luego se separaron 4 grupos: control no tratado, células dendríticas solas, imiquimod solo, y finalmente, imiquimod más CD. El tumor se medía cada dos semanas. Los resultados indican que el tratamiento combinado de aplicación tópica de imiquimod e inyección intratumoral de células dendríticas llevaría a una regresión tumoral significativa, en contraste con la erradicación parcial de los tumores con imiquimod o células dendríticas solas. En conclusión, los hallazgos sugieren que la terapéutica de combinación es una potente estrategia en el tratamiento del melanoma.

Lee JR y cols.
Clin Exp Dermatol 2007; 32: 541-549.



Los aspectos discriminativos entre nevo de Unna y de Miescher son que el primero es una lesión adventicial casi exclusivamente limitado a la dermis papilar, y muchas veces a la dermis perifolicular también. En el nevo de Miescher, los melanocitos se infiltran difusamente tanto a la dermis papilar y reticular. Los autores estudian 751 nevos melanocíticos adquiridos, de los cuales el 61% eran intradérmicos. De estos, 234 fueron del tipo Unna y 224 del tipo Miescher. El 83% de los nevos de la cabeza y cuello fueron intradérmicos, en tanto que en el tronco y miembros los nevos de juntura y compuestos fueron los más frecuentes (56%). Cuando se dividieron entre formas Unna y Miescher, resultó el 91% de los nevos de Miescher en la cara, en tanto que los nevos intradérmicos fueron el 94%. El 87% de los nevos de Unna se localizaron en el cuello, tronco y miembros. Solamente en el cuero cabelludo no existió una clara predominancia de los nevos intradérmicos.

Yus E y cols.
Am J Dermatopath 2007;29:141-151.



SECCIÓN INMUNOLOGÍA

Inmunidad innata

Innate immunity

Marcelo G. Label, Alberto Woscoff, Rodolfo Kölliker-Frers, Patricia Troielli

Fecha de recepción: 20/11/07

Fecha de aprobación: 11/12/07

Dermatol Argent 2007;13(5):351-367.

Abreviaturas			
AP-1	<i>Activating protein-1</i>	MAL	<i>MyD88-adaptor-like</i>
AMP	Péptidos antimicrobianos	MyD88	<i>Myeloid differentiation primary-response protein 88</i> (proteína adaptadora símil MyD88)
CARD	<i>Caspase recruiting domain</i> (dominios reclutadores de caspasa)	NF-κB	Factor de transcripción nuclear kappa (cadena kappa en células B)
CpG	Oligodesoxiribonucleótidos (ADN bacteriano)	PAMP	Patrón molecular asociado a patógenos
DC	Células dendríticas	PAMPR o PPR	Receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (también <i>pattern recognition receptors</i>)
EPRR	Receptor con mecanismo endocítico	SIGNALOSOMA	Complejo receptor/adaptador
ERK	<i>Extracellular signal regulated kinase</i>	SII	Sistema inmune innato
FADD	<i>Fas associated death domain</i> (dominio de la muerte asociado a Fas)	SIA	Sistema Inmune adquirido
FADD	<i>FasR-associated death domain</i>	TIR	<i>Tollinterleukin-1 receptor</i>
GMCSF	Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos	TIRAP	Proteína adaptadora que tiene un dominio TIR
IRAK	<i>IL-1R-associated kinase</i>	TLR	Receptores tipo toll
IRF	<i>Interferon regulatory factor</i>	TRAF6	<i>TNF-receptor-associated factor 6</i>
JNK	<i>Janus activated kinases</i>	TRIF	<i>Domain-containing adaptor protein inducing interferon-β</i>
LPS	Lipopolisacáridos		

La función primordial del sistema inmune (SI) es la protección contra infecciones y proliferaciones malignas. La respuesta inmune se clasifica tradicionalmente en innata (SII) y adquirida (SIA), con propiedades y componentes diferentes (Cuadro 1), se hallan ampliamente relacionadas. La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa contra patógenos en los vertebrados y la única respuesta inmune que poseen las plantas y los invertebrados.

El SII humano y el de otros mamíferos actuales se encuentra virtualmente en todos los organismos multicelulares, incluyendo plantas e insectos. Ha evolucionado durante millones de años. Tradicionalmente se señalaba que carece de especificidad. Pero en forma análoga al SIA, el SII es extremadamente selectivo y gracias a los receptores que poseen las diferentes células puede diferenciar entre lo propio (inocuo) y lo potencialmente dañino, incluyendo material "propio" alterado (como las células que han sufrido apoptosis, células necróticas, fibras de amiloide) y agentes infecciosos. En el sistema de inmunidad innata (SII), los receptores son codificados en la línea germinal. Este hecho, que involucra toda la selección natural, se repite en cada generación y le permite al organismo reaccionar contra los patógenos habituales del medioambiente. No requiere del rearreglo de receptores como sucede en el SIA con los anticuerpos (Ac) y los receptores de células T. El SII reconoce "clases" de inmunógenos, más que epitopes específicos. Permite al anfitrión de una infección descubrirla e iniciar una respuesta para sobreponerse a ella. Detecta con gran rapidez un agente infeccioso, ya sea bacteriano, viral, fúngico o parasitario. Las células del SII, rápidamente "categorizan" el tipo de agente infectante y su localización celular (intra o extracelular). El SII induce la respuesta inmune adaptativa adecuada para eliminar la infección y, cuando interacciona con el SIA, previene las recurrencias.¹

El SIA es el sector del SI que demuestra especificidad por determinados antígenos (Ag) o epitopes. Se organiza básicamente alrededor de dos células: T y B (CT, CB). Millones de CB producen Ac (paratopes) que demuestran especificidad para unirse a un epi-

tope específico del invasor patógeno. Esta especificidad se encuentra también en los receptores de las células T (TCR), con sus cambios somáticos durante la maduración. Las combinaciones de material genético crean una increíble variedad de receptores específicos.

Los SII y SIA, considerados durante más de 30 años aisladamente, hoy constituyen partes sinérgicas y complementarias de un sistema que participa en respuestas eficaces ante la agresión de tejidos e infecciones.^{2,3}

COMPONENTES DEL SII

No celulares

- *Función barrera* integridad del estrato córneo, de las mucosas y sus secreciones (lisozima)
- *Mediadores solubles inducidos*: citoquinas (Cq), factores (factor de necrosis tumoral: TNF), interferones, quimioquinas (Qq), proteína C reactiva (actualmente dentro del grupo de las pentraxinas cortas),⁴ péptidos antimicrobianos (AMP, *antimicrobial peptide*) (Cuadro 4). Previenen la entrada de patógenos por bloqueo físico o, una vez invadidos, los destruyen directamente o por medio de atracción de fagocitos (quimiotaxis).⁵

Celulares

Células dendríticas, queratinocitos, monocitos / macrófagos, granulocitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos, eosinófilos), linfocitos grandes granulosos incluyendo las células *natural killer* (NK), mastocitos.

RECEPTORES DEL SII

Utiliza *receptores antigénicos codificados en la línea germinal*.^{1,6} Cada receptor tiene una especificidad antigénica genéticamente predeterminada. El número total no supera el centenar, cifra escasa frente al gran número de agentes infecciosos que nos rodean y

Cuadro 1. SII y SIA, efectores.⁴

Sistema inmune	Innato (SII)	Adaptativo (SIA)
Características	<ul style="list-style-type: none"> • Vertebrados e invertebrados. • Sin memoria. • De especie. • No mejora por infección repetida. • Respuesta rápida a infecciones o daño tisular. • Reconoce proteínas e hidratos de carbono. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo vertebrados. • Con memoria Individual. • Resistencia mejora por estímulo reiterado. • Respuesta más lenta, flexible. • Reconoce a cualquier Ag por rearreglo de genes. • Capacidad de combatir infecciones que han evadido la RII.
Efectores	Humorales	<ul style="list-style-type: none"> • Lisozima, complemento, proteínas fase aguda. • Secreción de IFN-α, Cq y QQ inductoras de IFN. • Secreción de Cq proinflamatorias (TNF-α, IL-6). • Secreción de Cq antiinflamatorias IL-10, IL-1RA.
	Celulares	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos (Ac). • Citoquinas.
	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos y células dendríticas • Polimorfonucleares • Células NK 	<ul style="list-style-type: none"> • CT y CB. Diferenciación de células Th1, Th2, incremento de CTC.

Cuadro 2. Receptores de patrones moleculares de patógenos (PAMPR). Clasificación.

A. Secretados	· Colectinas: lectina, proteínas surfactantes (SPD), etc.
B. De membrana	· Endocíticos: dectin-1, receptor de manosa. · Generadores de señales: TLR (toll-like).
C. Citosólicos	· Nod-1 o CARD 4 (bacterias Gram (-)). · Nod-2 o CARD15 (bacterias Gram (-) y Gram (+)). · RIG-I. · MDA5

de su mutación a gran velocidad.

No reconoce a cada antígeno particular, sino que reconoce estructuras antigénicas altamente conservadas, durante millones de años, en los diversos microorganismos. Estas estructuras rara vez presentan mutaciones y son compartidas por un gran número de agentes infecciosos, de manera tal que se evita la necesidad de un gran número de receptores para identificarlas. Se denominan “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP: *pathogen associated molecular patterns*). Son ejemplos de PAMP los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram negativas y los ácidos nucleicos virales.⁷ Los receptores encargados de reconocerlos se denominan “receptores de reconocimiento de patrones moleculares de patógenos” (PRR: *pattern recognition receptors*). Los PRR incluyen moléculas producidas y secretadas localmente que median varios pasos de la inflamación, los cuales comprenden: fagocitosis directa, activación de las señales inflamatorias, activación del complemento, inducción de muerte celular y también de sobrevivencia.⁸

Los diferentes programas que son estimulados luego de que la “señal” impacta en el receptor, están asociados al tipo y localización del patógeno y a la célula que porta el receptor; y guían al sistema inmune para que instaure la respuesta más apropiada para eliminar al patógeno específico.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES DE PATRONES (PAMPR) POR SU UBICACIÓN Y FUNCIÓN (Cuadro 2).

- Secretados: colectinas** (lectina) (Figura 1).
- De membrana:** endocíticos y generadores de señales (TLR)⁹ (Figura 2).
- Citosólicos** (Figura 4), incluye: dominios que reciben una señal (nucleótidos) e inducen moléculas que se oligomerizan (NOD: *nucleotide-binding oligomerization domain*),¹⁰⁻¹² la proteína RIG-I (del inglés: *retinoic-acid-inducible gene I*, gen-I inducible del ácido retinoico),¹³ la proteína MDA-5 (del inglés: *melanoma-differentiation-associated gene 5*, gen asociado a la diferenciación de melanoma).^{14,15} Los fibroblastos y las células dendríticas necesitan RIG-I, más que TLRs, para montar una respuesta antiviral.¹⁶ Una de las moléculas mejor caracterizada como PAMP es el dsRNA, la cual es producida

por variados virus durante su replicación. Tanto RIG-I como MDA5 son receptores citosólicos de ARN viral y sintético (dsRNA), y median la inducción de interferones tipo I independientes de TLR.^{17,18}

A. Receptores secretados

Funcionan como opsoninas, se unen a la pared microbiana y la recubren facilitando la activación del complemento (C), vía de las lectinas, y el reconocimiento por los fagocitos (quimiotaxis). Ejemplos: *lectinas* que se unen a mananos (*mannose-binding lectin*: MBL) y *proteínas surfactantes* A y D (SP-A y SP-D) (Figura 1). Hasta hace poco asociadas principalmente a las defensas del pulmón se ha identificado la existencia de SP-D en los queratinocitos¹⁹ y RNA para colectinas en queratinocitos y melanocitos.²⁰ Al unirse a los hidratos de carbono de la pared microbiana inician la activación del C por la vía de las lectinas. Las lectinas junto con las proteínas surfactantes forman una familia denominada colectinas, por tener un dominio colágeno unido al dominio lectina calcio dependiente.²¹ Son sintetizadas en el hígado y se segregan al suero como componentes agudos de la inflamación. Se pueden unir a hidratos de carbono de bacterias Gram (+) y (-), levaduras, algunos virus y parásitos y activar C. Cuando la lectina se une al hidrato de carbono se asocia a proteasas con acción similar a C1r y C1s de la vía clásica de activación del C (proteasas de serina). Se cliva C4 y C2 generando C3 convertasa. La diferencia con la vía clásica es que no requiere Ag-Ac para su activación. También actúan como opsoninas.²² Pueden reconocer ácidos nucleicos (pentosas: ribosa y desoxiribosa). Se unen a moléculas de DNA de distinto origen, incluyendo: bacteriano, micótico, de ratón, sintético y el proveniente de células apoptóticas. De esta manera, disminuyen la inflamación tisular que puede causar el DNA libre. Tanto los microorganismos muertos, como las células necróticas, liberan DNA que induce inflamación y shock séptico.^{23,24} Al colaborar con la degradación del DNA libre disminuyen las posibilidades de generación de auto-Ac contra el DNA.²⁴

Vía de activación de lectinas

Estas proteínas se unen a hidratos de carbono (manosa) por un mecanismo calcio-dependiente. Cuando tienen un sector colágeno se denominan colectinas: *collagenous lectins*. Esta familia de lectinas dependientes del Ca incluye *mannan binding lectin* (MBL) también conocida como *mannan binding protein* (MBP) y conglutinina. Reconocen hidratos de carbono de la superficie de microbios y otras células blanco. Actúan en forma similar a C1q, comenzando la activación del complemento por la vía clásica, sin intervención de Ac (Figura 1).

B. Receptores de membrana

Por su mecanismo de acción pueden subdividirse en receptores con mecanismo endocítico (fagocitosis) y receptores generadores de señales: receptores “toll-like” (TLR).²⁵⁻²⁷

Receptores con mecanismo endocítico

Estimulan la fagocitosis y permiten el reconocimiento (fijan glúcidos y glucolípidos). Se encuentran en la superficie de los fagocitos, aumentan la depuración de microorganismos. Cuando reconocen moléculas de patógenos (PAMP) en la pared microbiana, inducen la endocitosis del microorganismo y la vacuola endosómica se une a un lisosoma (fagolisosoma). Aquí, las proteínas del patógeno son procesadas y los péptidos resultantes pueden asociarse al Ag mayor de histocompatibilidad (MHC) en la vesícula y luego se expresan en la membrana de una célula presentadora de Ag. Ejemplos de receptores con mecanismo endocítico son: el *receptor de manosa* de los macrófagos es un miembro de la familia de las lectinas, con mecanismo endocítico. Reconoce hidratos de carbono con un gran número de manosas que es característico de los microorganismos y facilita su fagocitosis por macrófagos.²⁸⁻³⁰ Dentro de este grupo de receptores se encuentra el *receptor de β-glucano* (dectin-1) y el receptor de lipopolisacáridos **CD14**.³¹

Receptores de complemento

CR1-CD35, CR2-CD21 y CR3-CD18/CD11b.³²⁻³⁴

Receptores que desencadenan señales intracelulares

Cuando reconocen un PAMP, activan transducción de señales que inducen la expresión de un gran número de genes que intervienen en la respuesta inmune, incluyendo citoquinas proinflamatorias. Ejemplo: receptores Toll-like.

Receptores toll-like (TLR)

Las proteínas toll fueron descritas en las moscas *Drosophila*, regulan el correcto desarrollo dorso-ventral. Las moscas con un gen mutante de estas proteínas tienen un fenotipo alterado, fantástico o extraño, de allí su nombre. Los embriones de moscas mutantes que no expresaban las proteínas toll, se veían raros o extraños (*Toll*, del alemán: raro-extraño-horripilante, fantástico).²⁷ Luego se descubrió su relación con el control de las infecciones por hongos. Las moscas de la fruta con mutaciones en algunos genes de la vía toll son sumamente susceptibles a la infección por hongos y ciertas bacterias. Su hallazgo en el humano se debe a Gay (1991), en Cambridge (RU). Buscaba proteínas humanas que fueran similares a la Toll, la proteína morfogénica de las moscas de la fruta (*Drosophila*).

Hoy reconocemos a las proteínas similares a las toll (toll-like) como un *sistema* de receptores de membrana, incluyendo la membrana citoplasmática, organelas endocitadas (endosomas) y otras³⁵ (Figura 2), que

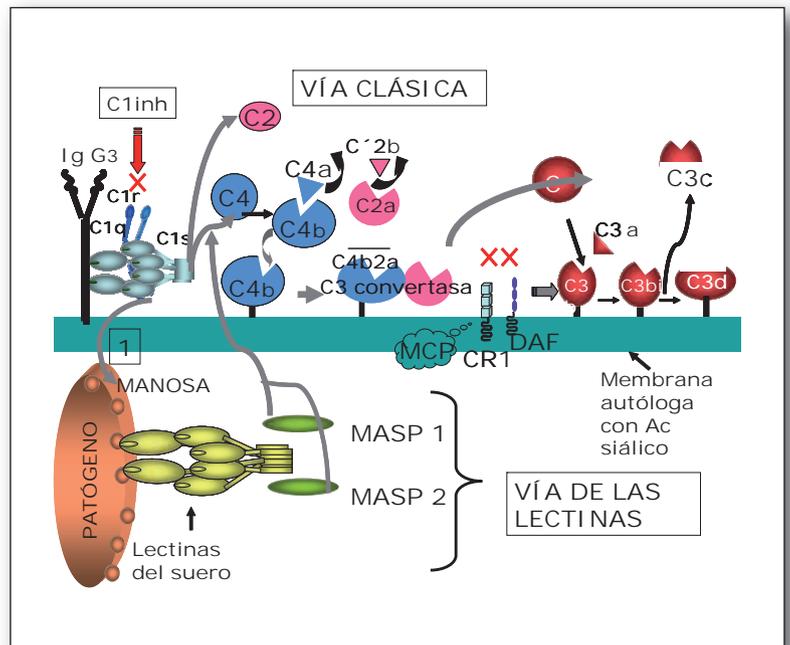


Figura 1. Activación del complemento por vía clásica y vía de las lectinas.

Después de la unión de C1q al Fc, C1r cataliza su propia activación y la de C1s. Luego, C1s cliva C4, liberando C4a, en tanto que, el fragmento C4b queda fijado a proteínas o hidratos de carbono cercanos. El C4b fijado a una superficie adhiere C2. C1s actúa también sobre C2 liberando un fragmento pequeño que se denomina C2b (ésta es la excepción a la regla de nomenclatura, pues siempre se denomina b al fragmento más grande). Se ha formado el complejo C4b2a con actividad enzimática sobre C3 por lo cual se denomina: C3 convertasa de la vía clásica. La C3 convertasa escinde el C3 en C3a y C3b. El C3b se puede unir covalentemente a las moléculas de la superficie celular. Parte del C3b puede adherirse a proteínas y azúcares cercanos al sitio de la activación. Las moléculas de C3b que quedan unidas pueden actuar como foco de activación del complemento por vía alterna o el C3b unido a la membrana puede ser escindido en C3bi (o iC3b), transformándolo en una fracción inactiva. La posterior degradación del C3bi produce C3c y C3dg. Este fragmento expuesto a elastasa o plasmina se transforma en C3d. Aunque el C3bi y sus productos de degradación son inactivos en la secuencia del complemento, estimulan a las células cuando se unen a sus respectivos receptores.

Se señalan con una X roja los puntos de regulación-inhibición:

C1 inh: inhibidor de C1.

CR1 (CD35): receptor 1 del complemento.

DAF (CD55): decay accelerator factor, proteína de membrana que acelera la disociación de C4bC2a (C3 convertasa).

MCP (CD46): membrane cofactor protein, proteína transmembrana que actúa como co-factor promoviendo el catabolismo de C4b por el Factor I (ver vía alterna).

1-El C1q, por ser una colectina tiene la posibilidad de unirse a manosas de patógenos sin la intervención previa de Ac. Las células autólogas tienen en su membrana ácido siálico que las protege de la posible agresión del complemento autólogo

MASP-1 y 2: mannan-binding lectin associated protease 1 y 2. Cuando la lectina se une a los hidratos de carbono de la superficie del patógeno activa a éstas serin proteinasas del suero, que adquieren una actividad similar a C1s y clivan C4 y C2 formando C3 convertasa. Luego sigue la secuencia como en la vía clásica.

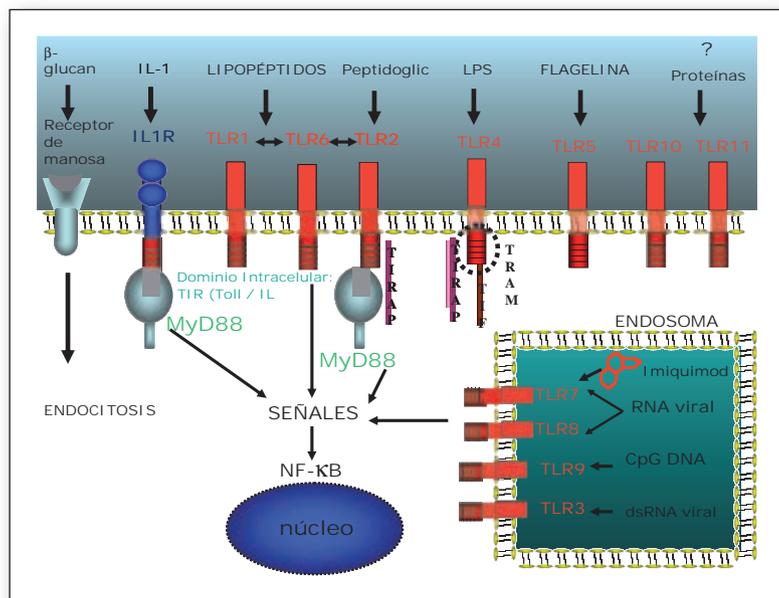


Figura 2. Receptores de membrana. Receptor de manosa que media mecanismos endocíticos y TLR que activa "señales" intracelulares. Sus ligandos y adaptadores. A la izquierda de la figura se representa un receptor tipo lectina para glucanos, luego a su derecha el receptor de IL-1 y sucesivamente los TLR que se expresan en la membrana celular. Como un rectángulo en el interior de la célula se representa el endosoma con sus respectivos TLR. Los TLR tienen un dominio intracelular similar al receptor de la IL-1 (TIR) representado en rojo con líneas horizontales. El dominio extracelular es diferente en los distintos subtipos, que les otorga cierta especificidad. Los que interactúan con moléculas que se encuentran en patógenos extracelulares, como los lipopolisacáridos o lipopéptidos, se expresan en la superficie celular, en tanto que los TLR que permiten detectar los ácidos nucleicos de patógenos intracelulares se expresan en los endosomas de algunas células (en humanos en CB y CD plasmocitoides y en las células epiteliales del intestino). Algunos receptores se pueden asociar formando heterodímeros. Por ejemplo: TLR1/TLR6, TLR2/TLR1, TLR2/TLR6.

Las vías de señales que activan los diversos TLR son múltiples y complejas. Con fines didácticos sólo se esquematizó la correspondiente al NF-κB, pero otras vías están también involucradas, incluidas las vías de las quinasas, la del fosfatidilinositol-3 y otras.

reconocen patrones moleculares de los microorganismos patógenos y de algunas moléculas endógenas. Intervienen en la regulación de la inflamación, tanto en procesos infecciosos como en enfermedades no infecciosas. Los receptores están conectados a las mismas vías de transducción de señales que intervienen en la transcripción de una gran variedad de genes de la respuesta inmune específica (en particular las del factor nuclear κB).⁹ Cuando un ligando impacta en el receptor, activa un sistema de quinasas citoplasmáticas que a su vez, activan un factor de transcripción en el citoplasma. Este factor pasa al núcleo, donde regula la transcripción de genes específicos. Los mecanismos o vías de transducción del sistema toll de *Drosophila*, muestran una gran similitud con la vía de la interleuquina 1 (IL-1) de los mamíferos. El dominio intracitoplasmático del receptor toll y del receptor de IL-1 en los mamíferos, es muy parecido, por lo que se denominó "dominio TIR" (*toll/IL-1 receptor*). Las moscas de la fruta con mutaciones en algunos genes de la vía toll son muy susceptibles a la infección

por hongos y ciertas bacterias. Desde el punto de vista estructural son proteínas transmembrana con un dominio extracelular rico en leucina y un sector intracelular muy similar al presente en el receptor de la IL-1 (TIR).

Los receptores toll-like se expresan en las células del SII, del SIA, y de varios tejidos incluyendo células endoteliales, epiteliales (piel, intestino, pulmón) y fibroblastos.^{25,36}

La unión de TLR a sus ligandos microbianos favorece la síntesis y liberación de quimioquinas que atraen y activan fagocitos, potenciando sus propiedades microbicidas así como la liberación de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el TNF. También activan células dendríticas por lo que intervienen en la iniciación de la respuesta de la inmunidad adquirida.³⁵

Los TLR se expresan en diversas células que contribuyen en la respuesta inflamatoria. La mucosa de los aparatos digestivo, respiratorio y urinario y la superficie cutánea forman una barrera contra los patógenos. La cara apical de las células epiteliales está expuesta siempre a bacterias sin que se genere inflamación. Esto sólo suele ocurrir cuando lo invaden microorganismos patógenos.

En las células epiteliales, la expresión de TLR está sujeta a una regulación exquisita de manera que sólo hay respuesta frente a gérmenes patógenos y no a los comensales. TLR4 se expresa de manera leve en el intestino normal, lo que explica la baja reacción a los lipopolisacáridos. Sin embargo, en los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, la expresión es mucho mayor, lo que indica que estos pacientes tienen una respuesta inflamatoria exagerada a la flora intestinal. Además, la expresión de los TLR también está regulada por la invasión microbiana y por citoquinas.

Estos receptores intervienen en el inicio de la respuesta inmune adquirida (SIA). Son un verdadero puente entre el SII y el SIA, esenciales para trasladar el reconocimiento de los componentes de patógenos e iniciar la respuesta inmune (RI). Para que se inicie esta respuesta, debe existir una presentación correcta del Ag. Los presentadores de Ag más eficientes son la células dendríticas, como las células de Langerhans de la piel. Estas células dendríticas inmaduras se distribuyen en forma periférica y tienen gran capacidad de endocitosis. Para presentar un Ag, primero deben reconocerlo, luego activarse y por último migrar. Al activarse, inducen maduración y expresión de algunos TLR.³²

Para inducir una respuesta inmune los microorganismos deben estimular un complejo conjunto de receptores de reconocimiento de patrones que pertenecen o complementan a la familia TLR. La activación com-

Cuadro 3. Familia de TLR. Está compuesta por 13 miembros, 10 identificados en humanos.

Receptor toll	Ligando endógeno	Ligando exógeno (patógeno)	Adaptador	Patología
TLR1 Se puede asociar al TLR6	No identificado	Bacterias: micobacterias, <i>N. meningitidis</i> Péptidos triacetilados (TLR1/TLR2)	MyD88	Defensa contra micobacterias y otros microorganismos que expresan lipoproteínas triacetiladas.
TLR2 Se puede asociar al TLR6	HSP60 HSP70	Bacterias Gram (+) y (-), Micobacterias, peptidoglicanos Ac. lipoteicoico, LPS atípicos Estafilococos, <i>Neisseria</i> Hongos: zimosan (TLR2/TLR6) <i>T. cruzi</i> : TLR2/TLR6 Lipoproteínas Lipopolipéptido	MyD88	Acné. Sepsis. Evita infecciones en piel normal por <i>S. aureus</i> . Coopera con TLR1 y 6: lipoproteínas triacetiladas: TLR1/TLR2 Lipoproteínas diacetiladas: TLR2/TLR6.
TLR3	No identificado	Virus: ARN doble cadena.	Trif	INF α y β Promotor cél. Dendríticas
TLR4	HSP60 HSP70 Fibronectina Fibrinógeno Defensina β	LPS: bacterias Gram (-)	MyD88, Mal, TRIF, Tram	Sepsis, A.R. Prot. choque térmico. EII Asma Enf. cardiovascular
TLR5	No identificado	Flagelina Gram (-)	MyD88	Enf. legionarios
TLR6	No identificado	Lipopéptidos, micobacterias Zymosan, hongos	MyD88	EII
TLR7	ARN de cadena simple	Virus: ARN simple, HIV-1 Imiquimod, resiquimod, loxoribine, bropirimine	MyD88	Virosis, tumorigénesis, cicatrización.
TLR8	Idem TLR7	ARN de cadena simple, HIV-1 Imiquimod, resiquimod		Idem TLR7
TLR9	Inmunocomplejos IgG/cromatina	ADN: virus y bacterias intracelulares	MyD88	LES Defensa antibacteriana y antiviral. Promueve CTh1 Diferenciación de CB Maduración de DC
TLR10	?	?	?	?

binada de estos diferentes receptores puede originar una respuesta con efectos complementarios, sinérgicos o antagonistas que modulan la respuesta inmune innata y la adaptativa.

Muchos elementos de los microorganismos inducen la maduración de células dendríticas, a través de los TLR, y las señales intracelulares que se generan llevan a la expresión de molécula coestimuladoras (CD80 / CD86) y la síntesis de diversas citoquinas inflamatorias, como la IL-12, IL-17, quimioquinas y sus receptores. Esta activación y maduración de la célula dendrítica favorece su migración y la presentación antigénica. Del tipo de factores secretados por la célula presentadora de Ag (señal 3), así como de la estructura molecular del patógeno, se producirán células efectoras con patrón T1, T2 o T17.

La mayoría de los tejidos expresa al menos un TLR. El SI utiliza varios TLR diferentes para detectar diversos componentes de los microorganismos simultáneamente y elaborar así una respuesta más eficiente. Los fagocitos son las células con mayor expresión, pero algunos se expresan de preferencia en otros tipos celulares.

Los queratinocitos expresan TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 y TLR9. Los mastocitos expresan TLR2, TLR4, TLR6 y TLR8.

En la piel, la activación de los TLR de los queratinocitos induce la expresión de quimioquinas, citoquinas, moléculas de adhesión, metaloproteinasas, síntesis de óxido nítrico y enzimas que regulan la síntesis prostanoide, es decir, todo lo necesario para desencadenar una respuesta inflamatoria y la consecuente iniciación de la RIA.^{25,27} El TLR2 es particularmente importante, ya que es activado por *Staphylococcus* y *Propionibacterium acnes*.³⁷

Respuesta antiviral: intervienen varios receptores ubicados en las membranas de los endosomas que se complementan (Figura 2). TLR3 reconoce ARN de cadena doble, TLR7 y TLR8 identifican ARN de cadena simple y TLR9 detecta el ADN viral (Cuadro 3).¹³ Después que se han ligado, se producen señales intracelulares que inducen la síntesis de interferones tipo I.³⁸

El SII participa activamente en el control de la inmunidad adquirida. Los TLR estimulan la expresión de las moléculas

coestimuladoras CD80 y CD86, sobre la superficie de las células presentadoras de Ag. Dado que los PAMP son parte de los agentes infecciosos, las células presentadoras de Ag sólo inician la expresión de moléculas coestimuladoras en presencia de éstos. Los Ag propios no son reconocidos por los receptores del SII, impidiendo la expresión del CD80 y CD86. Este sistema asegura que las CT sólo se activen ante la presencia de un patógeno. Por consiguiente, el SIA responde al patógeno luego de ser reconocido por el SII. De este modo, los TLR se comportan como puentes que facilitan la acción complementaria entre el sistema innato y el adquirido.³

Las diferentes subpoblaciones de células que intervienen en la respuesta inmune expresan distintas clases de TLR. Esto permite al SI diseñar una respuesta acorde al tipo de patógeno. Las células dendríticas plasmocitoides (DCp) sintetizan grandes cantidades de IFN tipo I en respuesta a infecciones virales o patógenos intracelulares. Los neutrófilos en reposo no lo expresan, pero sí lo hacen cuando son activados.

Cuando las CB o las DC han sido estimuladas a través de sus TLR9, incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86), de receptores de quimioquinas (Qq), como el receptor CCR7; aumentan la secreción de Qq que promueven la respuesta TH1, tales como CCL3 (antes denominada MIP:1, *monocyte inflammatory protein-1*), CXCL10 (antes IP-10, *IFN-inducible 10-kDa protein*) y otros genes inductores de IFN³⁹ y aumentan la resistencia a la apoptosis.

La familia de los TLR se compone por lo menos de 13 miembros, de los cuales 10 han sido identificados en humanos. Algunos receptores trabajan en forma cooperativa. TLR1 funciona en forma cooperativa con TLR2. Este último puede formar heterodímeros con TLR6 y TLR1. El heterodímero TLR2/TLR6 es necesario para reconocer peptidoglucanos, pero TLR2 por sí mismo puede detectar lipopéptidos bacterianos.

Los ligandos inducen diversos procesos intracelulares que culminan con la activación del factor nuclear κB (NF- κB) (Figura 3). En esta vía actúa un adaptador de proteínas MyD88 (*myeloid differentiation primary response protein 88*) que activa una quinasa asociada con el receptor de IL-1 (IRAK) que a su vez se asocia con TRAF6 y activa dos vías de señalización: la mencionada NF- κB y JNK. Existen otras vías independientes de MyD88 que condicionan patrones de expresión génica.

Aunque los ligandos extracelulares son diferentes, los TLR emplean vías intracelulares similares a las utilizadas por los receptores de las citoquinas, que también culminan con la translocación del NF- κB hacia el núcleo y la transcripción de genes que cumplen una función primordial en la inflamación cutánea. Es decir, es un camino metabólico común para responder a múltiples ataques exteriores y un elemento esencial del SII. La familia TLR no sólo reconoce componentes microbianos, sino también compuestos sintéticos, como imidazoquinolinas (imiquimod, loxoribine, bropirimine) a través de TLR7.

TLR 2

El TLR2 es activado por levaduras (zimosan de la pared) y bac-

terias: peptidoglucanos de las Gram (+) y lipoproteínas. Puede dimerizarse. Cuando se asocia con el TLR6, puede reconocer las lipoproteínas diacetiladas, y cuando se asocia a TLR1 reconoce lipoproteínas triacetiladas. Reconoce numerosos componentes de los microorganismos, como lipoproteínas de bacterias gramnegativas, micoplasma y espiroquetas, peptidoglucano y ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas, lípidos de micobacterias, glucoinositolfosfolípidos de *T. cruzi*, zimosan de hongos y porinas de la membrana externa de *Neisseria*. En esta variedad reconoce también formas atípicas de lipopolisacáridos, a diferencia de TLR4 que sólo identifica lipopolisacáridos de *E. coli* y de especies de *Salmonella*.

El amplio espectro de especificidad atribuido a TLR2 se debe a que este receptor se dimeriza con otros para detectar ligandos e inducir señales. TLR2 coopera en las funciones de TLR1 y TLR6. Este último colabora funcionalmente con TLR2 en el reconocimiento de lipopéptidos bacterianos. La activación simultánea de TLR2 y TLR4 da origen a un estímulo sinérgico para la producción de TNF- α .⁴⁰

Una de las vías de reconocimiento y activación de los queratinocitos frente a *S. aureus* es a través de la unión de TLR2 con componentes de la bacteria, como hemolisina alfa, ácido lipoteicoico, proteína A y peptidoglucanos, que inducen la formación de los proinflamatorios: factor de necrosis tumoral alfa y beta, defensina e IL-8 (hoy denominada CXCL8).

TLR2 sería responsable de que la piel normal, colonizada en un 30% por *S. aureus*, no se inflame. Este receptor se expresa con mayor concentración en la capa basal y disminuye en las capas suprabasales.

Por consiguiente, los productos bacterianos deben atravesar los estratos córneo y granuloso para alcanzarlo. Ésta es la explicación de por qué en algunas dermatosis, como la dermatitis atópica, en que la barrera está alterada, se produzca colonización por *S. aureus*.

La misma vía utiliza *P. acnes* en el acné, al inducir la formación de citoquinas proinflamatorias: IL-1 e IL-8 (quimioquina CXCL8).

El neuropéptido hormona estimulante de alfa-melanocitos (MSH- α) inhibe la expresión de TLR2, así como su función de inducir IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa de queratinocitos.

TLR3

Posee una estructura única, ya que carece de residuos de prolina, abundantes en los otros receptores TLR. Se expresa en las células dendríticas maduras. Su ligando es el ARN de doble cadena que se produce durante la replicación viral, potente inductor de genes de interferón alfa y beta, promotor de la actividad de las células dendríticas.

TLR4

Fue el primer receptor reconocido en los mamíferos y es el mejor estudiado. Participa en el reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS), componente esencial de las bacterias gramnegativas. Para

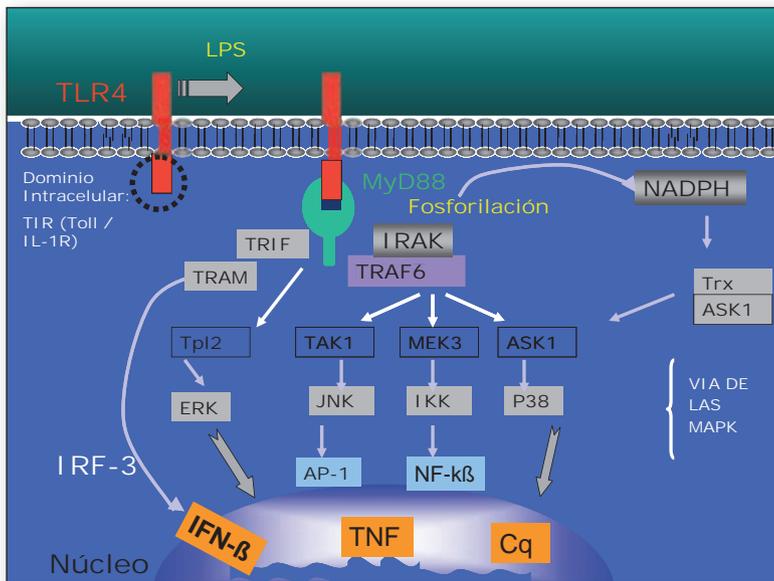


Figura 3. Señales intracelulares. La unión de un ligando con los TRL activa el factor nuclear κB a través de una cascada de señales reguladas principalmente por el adaptador MyD88. Luego de la unión, los TLR se dimerizan y sufren un cambio conformacional que es necesario para el reclutamiento de las moléculas de señalización. Se produce la asociación del adaptador MyD88 (*myeloid differentiation primary response protein 88*) que a su vez recluta a IRAK4 (quinasa 4 asociada al IL-1R) permitiendo la asociación de IRAK1. Así, IRAK4 induce la fosforilación de IRAK1. Esta se asocia con TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor associated factor*). IRAK1 y TRAF6 se disocian de este complejo y se unen a otro formado por el factor de crecimiento transformante β kinasa (TAK-1) activándolo. El TAK-1 activa el complejo JNK. Si actúa por la vía MEK3 se activa la kinasa Ikk (IKK). Se produce la degradación del Ikk y la subsiguiente liberación del factor de transcripción nuclear NF- κB . Después de la translocación de éste al núcleo, induce la expresión de genes blanco de múltiples citoquinas proinflamatorias. El TRAF6 también puede actuar a través del ASK1, P38.

emitir las señales necesarias para iniciar una RI requiere otras moléculas adicionales: el LPS se une a una proteína de unión presente en el suero denominada LBP, formándose un complejo que es reconocido por CD14, una molécula anclada en la membrana por glucosilfosfatidilinositol (GPI) que se expresa de preferencia en monocitos/macrófagos y neutrófilos (CD14 es un receptor para LPS que se puede encontrar soluble o unido a las membranas). Por lo tanto, cuando ingresan LPS se produce el acercamiento físico CD14 y TLR4. La MD2, que se encuentra asociada con la porción extracelular de TLR4, aumenta la respuesta de los receptores a LPS. Se requieren todos los componentes de este complejo para una activación correcta por LPS. Aunque la MD2 no tiene dominio transmembrana, permanece asociada con las células por su unión al sector extracelular de los TLR4.

TLR4-CD14

El complejo TLR4/MD2 opera de distintas maneras dependiendo de la unión o presentación de sus ligandos.

CD14: concentra los LPS y de esta manera aumenta la sensibilidad del receptor (TLR4/MD2) con sus ligandos (LPS). Sería esencial para que se active el complejo TLR4/MD2 por LPS lisos.

Los LPS son componentes estructurales de las membranas exteriores de las

bacterias G(-) y son también potentes activadores de la inmunidad innata. La composición de los LPS varía entre las diferentes especies bacterianas y algunas modulan su estructura para evadir el SII y mantener su integridad. Hay colonias que producen LPS que le otorgan un aspecto macroscópico rugoso a la colonia en tanto que otras presentan colonias lisas en los cultivos. Una respuesta hacia los LPS no regulada puede conducir hacia un síndrome de shock séptico (hipotensión, distrés respiratorio agudo, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica).

Al activarse el TLR4 se pueden desencadenar 2 tipos de señales:

- 1- La vía dependiente de MyD88, que requiere el dominio TIR (*toll-interleukin-1 receptor domain*) y lleva a la activación del factor de transcripción NF- κB y a la producción de Cq proinflamatorias que incluyen al TNF.
- 2- Las 2da vía es independiente de MyD88, involucra dominios TRIF y TRAM que llevan a la dimerización del IRF-3 y conduce a la síntesis de IFN- β (Figura 3). Para la activación de esta vía independientemente del quimiotipo de LPS (liso o rugoso) siempre se requiere de CD14.

Los LPS que originan colonias rugosas (LPS rugosos) no necesitan CD14 para estimular el TLR4/MD2. El TLR4 se expresa en todas las células; en cambio, el CD14 limita su expresión a las células mieloides.

Las bacterias que pueden activar TLR4 sin la asociación con CD14 (con LPS rugosos) activan un espectro más amplio que las que tienen LPS lisos. La naturaleza de la respuesta de las células NO mieloides a los LPS depende de la disponibilidad de CD14 soluble liberado por las células mieloides. Cuando hay una alta concentración sérica pueden sustituir al CD14 unido a la membrana. La cantidad y calidad de LPS varía entre las especies y cepas de bacterias G (-).

RP105 es otra proteína de superficie involucrada en el reconocimiento de LPS. Tiene un dominio extracelular estructuralmente similar a los TLR. Se expresa, sobre todo, en las células B.

TLR4 media también en las acciones de respuesta a la proteína del choque térmico (HSP 60). Este factor estresante aumenta durante la radiación ultravioleta, las quemaduras y las infecciones por bacterias y virus. Se lo relacionó además con la inflamación que aparece en la arteriosclerosis. Se considera que HPS 60 es uno de los factores que promueven la enfermedad vascular en asociación con infecciones. Por ejemplo, *Chlamydia pneumoniae*. El impacto del ligando en el receptor TLR 4 activa a los macrófagos y a las células dendríticas para secretar citoquinas proinflamatorias

(IL-12) y moléculas coestimuladoras. Representaría una señal endógena de alarma y una reacción de tipo Th1.

Otros estímulos que activan este receptor: ante un daño tisular aparecen diferentes componentes de la matriz extracelular, como fibronectina, ácido hialurónico y heparán sulfato, que intervienen en el remodelamiento celular. El dominio A de la fibronectina tiene actividades inmunoestimulantes similares a las ocasionadas por LPS. El compuesto antimetabólico Taxol estimula los TLR 4.

Ligandos del TLR4:

- Exógenos: LPS, proteína de fusión del virus sincitial respiratorio, Taxol.
- Endógenos: proteína del choque térmico (HSP 60) dominio A de la fibronectina.

Las moléculas adicionales son:

- MD2: molécula asociada con la porción extracelular de TLR4.
- RP105: igual asociación, pero expresada sobre todo por linfocitos B.

TLR 5

Su ligando natural es la flagelina de los gérmenes Gram negativos, proteína que permite el movimiento de flagelos en el medio acuoso y la fijación a las células del anfitrión.

TLR7 y TLR8

Son muy semejantes. TLR7 reconoce compuestos sintéticos tópicos: imidazoquinolinas como imiquimod, oxoribina y bropiridina, todos inmunomoduladores que activan el SI cutáneo al aplicarlo sobre la piel. Las células dendríticas que poseen receptores TLR7 y TLR9 al ser estimuladas producen grandes cantidades de interferón alfa.

TLR9

El TLR9 es activado por ADN bacteriano y parasitario (por ejemplo, malaria)³⁵ que contiene dinucleótidos C-G no metilados, relativamente infrecuentes en el genoma de los vertebrados.⁴ El ADN de bacterias es un importante activador de una respuesta inmune con expresión predominante de IL-12 en las células dendríticas, con lo cual se polariza la RI a Th1. La unión con el ADN se produce en el endosoma (intracelular), a diferencia de los receptores TLR1, 2, 4 y 6 que lo hacen en la superficie celular. En humanos, TLR9 se expresa constitutivamente sólo en dos tipos celulares, las células B y las células dendríticas plasmocitoides (DCp). Como el DNA CpG activa sólo estas dos células, podemos colegir que no es un activador inmune no-específico sino altamente específico de CB y DCp. Se han desarrollado oligodeoxi-nucleótidos que contienen dominios CpG ('CpG ODN') como agonistas de TLR9.⁴

Aplicaciones terapéuticas

- Imiquimod: compuesto sintético agonista de los TLR7 y 8. Modifica la respuesta inmune cutánea con actividad antiviral, antitumoral y modificadora de la cicatrización.²⁷
- Resiquimod: compuesto químicamente relacionado al anterior.^{42,43}
- Loxoribine y bropirimine: agonistas del TLR7 utilizados en terapia antitumoral.⁴⁴

Cuando se aplica imiquimod para el tratamiento de carcinomas cutáneos ocurre una serie de sucesos: 1) disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos y las células dendríticas, 2) se incrementa la atracción, desde la sangre, de células dendríticas plasmocitoides productoras de IFN-I, 3) las células de Langerhans migran a los ganglios linfáticos que drenan la zona, 4) se incrementa la cantidad de CT tumor específicas. La inducción predominante de un perfil de citoquinas tipo 1 por los agonistas de TLR puede tener beneficios en el tratamiento de la dermatitis atópica, al cambiar la respuesta de Th2 a Th1⁴⁵ (Figura 3).

C. Receptores intracelulares (citósolicos)

Proteínas intracelulares involucradas en el reconocimiento de patrones moleculares de patógenos (PAMP) o PPR (*pattern recognition receptors*).⁴⁶ En cambio, los *símil-toll* se asocian a membranas de la superficie o de los endosomas. También difieren en el mecanismo de señales. Los receptores NOD emplean un dominio CARD o pirin, en tanto que los *toll* un dominio similar al de la IL-1 denominado TIR (*toll/interleukin-1 receptor*) (Figura 4).⁴⁷

C-1 Familia CARD o NOD-LRR o NACHT-LRR o CATERPILLER⁴⁸

Comprende un grupo de proteínas citoplasmáticas con un dominio que se une a nucleótidos (NOD) y una región rica en leucina (LRR) (Figura 4). Regulan la apoptosis y la resistencia microbiana en mamíferos y plantas. Origen de los acrónimos: **CARD**, del inglés, *caspase-recruitment domain*. **CATERPILLER**, del inglés *CARD caspase-recruitment domain transcription enhancer*, R (*purine-binding*), *pyrin (lots of leucine repeats)*.^{10,12} **NOD** nombre propuesto por el grupo de Inohara-Núñez (*nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-leucine-rich repeat (LRR) family*).^{11,47} **NACHT** (dominio presente en NAIP, CIITA, HET-E y TP1)-*leucine-rich repeat (LRR) family*.⁴⁹

Nod-1 (CARD4) y Nod-2 (CARD15)

Detectan peptidoglicanos de las paredes bacterianas (muro péptido). Nod-1 detecta peptidoglicanos de las bacterias Gram (-) (tripéptido ácido N-acetilglucosamina N-acetil-murámico). Nod-2 detecta dipéptidos (peptidoglicanos muramil) que se hallan tanto en las bacterias Gram (-) como Gram (+).⁵⁰

Se expresan fundamentalmente en las células presentadoras de Ag (APC) y las células epiteliales. El interés en estas proteínas aumentó cuando se relacionó estos receptores intracelulares con

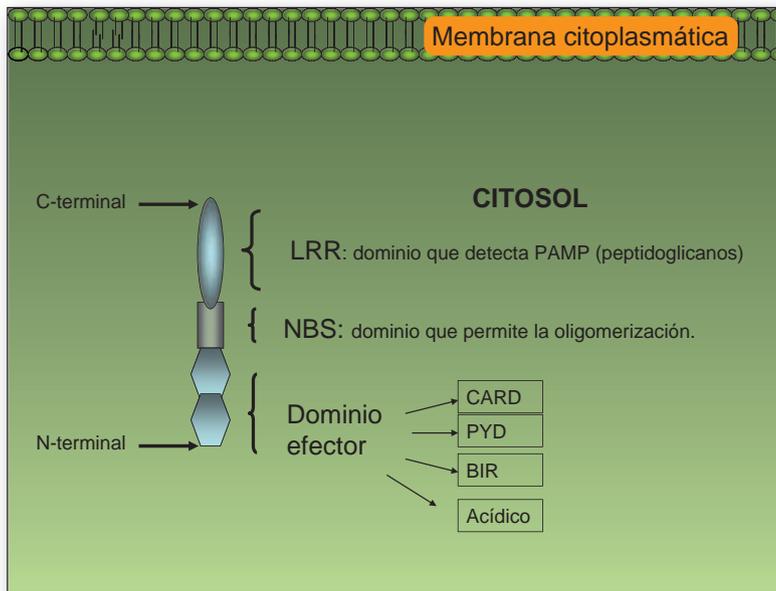


Figura 4. Estructura de los receptores intracelulares CATERPILLER. Esta familia está constituida por cuatro grupos de proteínas: NAIP: *neuronal apoptosis inhibitor protein*; CIITA: *MHC class II transactivator*; *cryopyrin*; y NOD-2: *nucleotide-oligomerization domain 2*. Se distinguen por su dominio amino (N)-terminal con cuatro posibles variantes: *caspase-recruitment domain* (CARD), *pyrin* (PYD), dominios repetitivos *baculoviral inhibitory repeat* (BIR) o dominio ácido. Todos tienen *nucleotide-binding domain* (NBD) y dominios repetitivos ricos en leucina *leucine-rich repeat* (LRR). CIITA es el único miembro de la familia con capacidad documentada como factor de transcripción.

enfermedades gastrointestinales humanas. CARD15 es un gen que marca susceptibilidad para enfermedad de Crohn⁵⁰ y el polimorfismo en CARD4 está asociado a las enfermedades inflamatorias intestinales, defensa contra la infección por *Helicobacter pylori* y las úlceras pépticas⁵¹ y el asma.⁵²

Son centinelas en las barreras epiteliales que detectan bacterias y cuando lo hacen disparan señales inflamatorias. En células epiteliales la expresión de Nod-2 es inducida por TNF- α o INF- γ .

Nod-1 y Nod-2 están involucrados en el reconocimiento de infecciones bacterianas y en el mecanismo de apoptosis. Esta conexión permite eliminar células infectadas. Si hay alteraciones en los mecanismos reguladores que permiten la activación de Nod se facilitan las infecciones crónicas. Un ejemplo de enfermedad por alteraciones en Nod-2 es el síndrome Blau⁵³ y la enfermedad de Crohn.⁵⁴

C-2 Gen-I inducible del ácido retinoico (*retinoic-acid-inducible gene I*: RIG-I)^{13,54}

RIG-I es un sensor citoplasmático de la presencia de ARN extraño, de doble cadena, que se produce durante la replicación viral. Tiene un dominio de la familia de las helicasas y un sector reclutador de caspasas (CARD: *caspase activation and recruitment domains*).¹⁸ Los fibroblastos y las células dendríticas necesitan RIG-I, más que TLR, para montar una respuesta antiviral.¹⁶

Cuando los virus ARN ingresan al citosol, RIG-I (*retinoic-acid-inducible gene I*) los detecta y desencadena las señales necesarias para sintetizar IFN tipo I. Como respuesta al estímulo que significa la presencia de IFN, se monta una respuesta inmune que protege al anfitrión contra la infección viral. RIG-I se asocia a MAVS (*mitochondrial antiviral signa-*

ling protein; también conocida como VISA, IPS1 y CARDIF) para transmitir la señal al núcleo.⁵⁵

C-3 Gen asociado a la diferenciación de melanoma

(MDA-5: *melanoma-differentiation-associated gene 5*)^{14,15}

Tanto RIG-I como MDA5 son receptores citosólicos de ARN viral y sintético (RNA de cadena doble: dsRNA), producido por variados virus durante su replicación, y median la inducción de interferones tipo I independientes de TLR.^{13,17,18}

Las proteínas de la familia CATERPILLER son estructuralmente similares a un subgrupo de proteínas vegetales, *plant-resistance (R) proteins*, y al APAF-1, *apoptotic protease activating factor 1*. Proveen señales positivas y negativas para el control de respuestas inmunes e inflamatorias y pueden representar sensores intracelulares de productos patógenos y de injuria celular (apoptosis). Los *toll-like receptors* reciben señales de la superficie celular (membrana) o de los endosomas, en tanto que los NOD son sensores del citosol, activados por moléculas derivadas de patógenos como peptidoglicanos, ARN, toxinas y flagelina; o por subproductos de una célula dañada. La flagelina bacteriana es el ligando del *toll-like receptor 5* (TLR5). Actualmente se ha determinado que, además de la vía TLR5, los macrófagos pueden responder a la flagelina citosólica a través de miembros de la familia de receptores NOD. Una vez activados, los NOD ejercen su actividad proinflamatoria a través del NF- κ B (*nuclear transcription factor kappa B*) y de la activación de la caspasa-1 a través del **inflammasoma**,⁴⁸ produciendo citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-18. La activación de sensores en la membrana y en el citosol sinergiza las respuestas inflamatorias hacia componentes bacterianos que se pueden hallar tanto intra- como extracelulares.

Las DC, los macrófagos y las células epiteliales, expresan simultáneamente diferentes receptores tanto TLR como otros PPR. Las diferentes combinaciones que se detectan en distintos sitios pueden contribuir en las respuestas tejido-específicas. Por ejemplo, las células dendríticas (DC) CD11c+ en la lámina propia del intestino, a diferencia de las DC de los tejidos en otras localizaciones anatómicas expresan TLR5 pero no TLR4. Esto tal vez contribuya a que el sistema inmune innato distinga entre microorganismos comensales y patógenos.⁵⁶

SEÑALES PELIGROSAS, RIESGO DE DISFUNCIÓN EN LOS RECEPTORES

Habitualmente se señala a los PPR sólo como receptores que permiten al SII detectar patógenos,

desarrollar una respuesta inflamatoria y destruirlos; en algunos casos, para la erradicación definitiva necesita la colaboración del SIA. Las señales que envían al interior celular desencadenan la liberación de Cq proinflamatorias, incluido el TNF, potencialmente destructivas que producen daño en los tejidos infectados y consecuencias sistémicas. Por ello, muchos cofactores deben circunscribir la respuesta inmune al punto donde se desencadenó. Para una estimulación óptima del TLR4 se requiere no sólo la endotoxina de las bacterias "exógenas", sino que el estímulo óptimo necesita agonistas endógenos como los heparán sulfatos.⁵⁷ En condiciones fisiológicas, los heparán sulfatos se mantienen en la matriz extracelular y no pueden estimular al TLR4. Durante las infecciones hay activación local y sistémica de proteasas, particularmente si se activa el complemento y la cascada de la coagulación. Ello puede conducir a la liberación de heparán sulfatos que promueven la activación masiva de TLR4. Incluso los mismos patógenos pueden proveer la suficiente actividad de proteasa (factores de virulencia). Cada vez cobra más fuerza la idea de que síntomas de sepsis severa pueden desencadenarse sin la necesidad de un organismo o señales exógenas, lo que explicaría los **síndromes autoinflamatorios** sin un agente infectante. En los humanos, las mutaciones de los NOD se asocian frecuentemente a síndromes autoinflamatorios.⁵⁸

Las mutaciones en algunos miembros de esta familia a sido ligada a enfermedades:

- CIITA, con el síndrome del linfocito desnudo.
- NOD2 (CARD15), con la enfermedad de Crohn y el síndrome Blau (o síndrome Jabs o granulomatosis artro-cutáneo-uveal).⁵³
- Cryopyrin (codificado por el gen CIAS1), con enfermedades autoinflamatorias: síndrome de Muckle-Wells y enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal, síndrome familiar autoinflamatorio por frío (con urticaria por frío).⁵⁹
- NAIP, con distrofia muscular espinal.⁶⁰

Síndromes autoinflamatorios⁶⁰

Se denomina síndromes autoinflamatorios a aquellas enfermedades con mecanismo fisiopatogénico inmune pero que no demuestran autoanticuerpos ni CT autorreactivas.⁶¹

Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades cuya clasificación está actualmente en franca expansión. Se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación sistémica en ausencia de patógenos, auto-Ac o células T específicas. La causa es la disfunción del sistema inmune innato, sin evidencia de alteraciones primarias en el sistema inmune adquirido o adaptativo. Las alteraciones del SII incluyen: respuestas aberrantes a los PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) como los lipopolisacáridos y peptidoglicanos, con neutrofilia manifiesta en sangre y tejidos, y alteraciones en las citoquinas inflamatorias (IL-1 β , TNF- α) o sus receptores. Quedan comprendidas en este síndrome enfermedades hereditarias como: la fiebre mediterránea familiar, pioderma

gangrenoso, síndromes asociados a la acné, enfermedad de Crohn y de Behçet; la deficiencia de mevalonato-kinasas, el síndrome asociado a alteraciones del receptor de TNF (TRAPS: *TNF receptor associated periodic syndrome*); síndrome periódico asociado a criopirinas (CAPS: *cryopyrin associated periodic syndrome*); síndrome Blau; artritis piogénica estéril; osteomielitis multifocal recurrente.^{60,61}

Señalosomas (signalosomas)

Complejos de proteínas receptoras y adaptadoras que se forman luego de la activación de los receptores. En la familia TLR se encuentra el dominio TIR (Figura 3), en los receptores Nod el CARD (Figura 4), también pertenecen a este grupo los dominios de la muerte (DD). La formación de signalosomas culmina en la activación de NF- κ B y quinasas.⁴⁶

PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS (AMP)

Comprende un grupo de pequeñas proteínas (menos de 100 aminoácidos) con carga catiónica, con la característica común de poseer actividad antimicrobiana intrínseca (contra bacterias, virus y hongos), ya que provocan la desorganización o ruptura de sus membranas.⁵ Los AMP también son efectores inmunes multifactoriales, tienen capacidad inmunomoduladora^{62,63} y pueden actuar como quimioquinas (Qq) y estimular su síntesis.⁶⁴ Además estimulan la producción de citoquinas, la angiogénesis y la reparación de heridas. Los AMP son sintetizados tanto por células residentes (células epiteliales) como aquellas que la infiltran en un proceso inflamatorio o traumático (leucocitos, plaquetas).⁶⁵

Se expresan no sólo en vertebrados sino también en vegetales, insectos e incluso bacterias.

El espectro de actividad incluye bacterias Gram (+) (*S. aureus*, *Streptococcus* grupo A) y Gram (-) (*P. aeruginosa*, *E. coli*) así como Eumycotas y algunos virus con envoltura.

En la piel no inflamada, la expresión de estos péptidos es insignificante, pero se incrementan ante procesos inflamatorios, como la psoriasis.^{66,67} En la dermatitis atópica están disminuidos, contribuyendo a la susceptibilidad a las infecciones que tienen estos pacientes.^{66,68}

Péptidos antimicrobianos en la piel (Cuadro 4)

- Producidos constitutivamente por los queratinocitos: defensiva- β 1 (HBD-1), ribonucleasa 7 (RNase 7),⁶⁹ inhibidor de leucoproteasa, psoriasin (S100A7).^{70,71} Se detectan en altas concentraciones en la superficie cutánea de la cabeza, palmas y plantas.⁷²
- Inducidos bajo condiciones de inflamación: catelicidina LL-37,⁷³ defensiva- β 2 (HBD-2) y β -3 (HBD-3),⁷⁴ calprotectin.⁷⁵

Funciones

- Actividad antimicrobiana directa de amplio espectro (bacterias, virus, hongos).⁶²
- Resistencia a las proteasas microbianas.
- **“kinocidinas”**: los AMP pueden reclutar leucocitos al sitio de infección (quimiotaxis) y potenciar los efectos microbicidas de estas células. Los patógenos rodeados de péptidos antimicrobianos son más fácilmente fagocitados y destruidos. Estos péptidos pueden ser secretados por leucocitos y plaquetas que una vez activadas se acumulan en el sitio de infección.⁷⁶
- Facilitan la respuesta inmune innata y adquirida. Las relacionan o conectan. Maduración de células dendríticas. Propiedades inmunomoduladoras.⁶⁴
- Actividad quimioattractante selectiva de los componentes del SIA por actuar como ligando del receptor CC6 (CCR6), expresado preferentemente en las células dendríticas inmaduras y las CT memoria.⁷⁷
- Activación de TLR 4.
- Regulan la remodelación: angiogénesis. Estimulan la proliferación de queratinocitos. Curación de heridas (las quemaduras son incapaces de montar una apropiada RI, las defensinas están disminuidas, lo que explica la patogenia de la infección en quemaduras, en especial *P. aeruginosa*).
- Liberación de histamina y producción de prostaglandina PGE2 en mastocitos, aumentando la permeabilidad vascular

Catelicidina (Figura 5)

Recibió la denominación LL37/hCAP18 porque comienza con dos residuos de leucina y tiene 37 aminoácidos y hCAP18 porque la proteína humana antes del proceso catalítico es un péptido catiónico con una masa de 18 kDa. Es sintetizada por neutrófilos, mastocitos, células endoteliales, macrófagos, células NK, CB, CT que poseen, a su vez, receptores para catelicidinas. Se ubican en los epitelios cutáneos, bucales, gastrointestinales, pulmonares y vesicales. Para adquirir actividad antimicrobiana, el péptido es clivado enzimáticamente, por ejemplo por elastasas y proteinasa-3 de los neutrófilos.⁷⁸ Los gránulos de células inmunes “patrullan” los epitelios citados.⁷⁹ El dominio *cathelin* tiene funciones como inhibidor de proteasas y propiedades antimicrobianas. La estructura α helicoidal de las catelicidinas facilita la interacción con la carga negativa de la membrana del patógeno e iniciar los efectos antimicrobianos. La hidrofobicidad y anfipaticidad llevan al péptido a integrarse con la pared celular microbiana y formar un producto que desestabiliza la membrana.

Tienen acción sobre Gram (+), Gram (-), *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *E. coli*.

Defensinas

Hay múltiples defensinas codificadas en el genoma y por su estructura se clasifican en 3 subfamilias α , β y θ con una arquitectura intramolecular característica. La conformación tridimensional muestra una gran semejanza con las quimioquinas a las que activan, lo que sugiere un posible mecanismo de acción conjunto.

α defensinas

Se han identificado en los neutrófilos seis variedades. Las 1 a 4 se conocen también como péptidos neutrofilicos humanos, pues se almacenan en los gránulos azurófilos de los mismos. Se expresan además en las glándulas salivales y el epitelio de la cavidad oral. Las otras dos, 5 y 6 son abundantes en las células del aparato genital femenino y en las células de Paneth de las criptas del intestino delgado.

Las 1 a 3 incrementan la expresión de TNF- α y de IL-1 en los monocitos humanos que han sido activados por bacterias. Así, participan en la respuesta inmune por dos vías: matando bacterias e influenciando la respuesta del SII y el SIA.

β defensinas (HBD)

Se expresan en células epiteliales y queratinocitos. El genoma humano ha identificado 25 variedades, por técnicas de bioinformática. Pueden unirse al receptor de quimioquinas CC 6 (CCR6) siendo quimioattractantes para las células que portan este receptor como las células dendríticas inmaduras y las CT de memoria. De este modo hacen de nexo entre la inmunidad innata y la adquirida o adaptativa.

HBD 1, 2, 3: actividad antimicrobiana sobre Gram + y menor contra Gram –incluido bacterias multiresistentes

HBD 4: *Pseudomonas aeruginosa* y *S. carnosus*.

HBD 2 y 3 aumentan TNF- α , IL -1 β y INF- γ . Se han aislado en piel psoriásica, lo que explicaría la rareza de infecciones. Están disminuidas en dermatitis atópica (DA). Los pacientes con DA con frecuencia padecen infecciones con *S. aureus*, virus y hongos. Otra hipótesis de la infección en el atópico es que las interleuquinas endógenas IL-4 e IL- 13 se encuentran elevadas y suprimen las HBD y otros AMP.

Dermicidinas (DCD)

Son péptidos pequeños secretados por las glándulas sudoríparas ecricinas desde donde son transportados a la superficie cutánea.⁸⁰ En contraste con otros AMP tales como la catelicidina LL-37 o las defensinas, la DCD no es inducida en los queratinocitos por procesos inflamatorios o la psoriasis, sino que se expresa constitutivamente en las glándulas sudoríparas ecricinas.⁸¹⁻⁸⁴ Es más, los pacientes con dermatitis atópica tienen disminuida la cantidad de DCD que segregan.⁸³ Al igual que a otros péptidos antimicrobianos, las enzimas proteolíticas, de los queratinocitos o de la glándula sudorípara o sebácea (calikreína, kininasa-II o proteasas ácidas) clivan los péptidos en múltiples sitios generando fragmentos que también poseen propiedades antimicrobianas.^{80,85} Su actividad antimicrobiana está dirigida contra microorganismos patógenos: *S. aureus*, *E. coli*, *E. fecalis* y *Candida albicans*.

La dermicidina y sus péptidos, derivados por clivaje enzimático, son los péptidos antimicrobianos que se expresan predominantemente en la secreción sudorípara.⁸⁵ Esto confirma que, además de su capacidad de termorregulación, la secreción sudoral es un medio eficiente para dispensar péptidos, que contribuyen a la defensa contra patógenos en la superficie cutánea.

La existencia de péptidos antimicrobianos (AMP) es una primera

Cuadro 4. Péptidos antimicrobianos (AMP).					
Función	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad antibiótica de amplio espectro (bacterias, virus y hongos). • Resistencia a las proteasas microbianas. • Actividad quimioattractante. • Facilitan la respuesta inmune innata y adquirida. • Regulan la remodelación tisular 				
Clasificación	Péptido	Nombre	Sintetizado principalmente por	Actividad	
	Catelicidina	LL-37 / hCAP18	Neu, Mc y CE: piel, gastrointest. y pulmón.	Antimicrobiana Quimioattractante	
	Defensinas	α	1 a 4 : péptidos neutrofilicos humanos (HNP). 5 y 6: HNP-5 y -6 (o cryptdins 5 y 6)	Neu, CE: intest. oral y genital Neu, CE: piel, ojos, boca, pulmón, urinario y mamario.	Antimicrobiana Antimicrobiana
		β	(HBD): 1, 2 y 3. HBD1 constitutiva en piel. HBD2 inducida por microorganismos e inflamación (psoriasis): IL-1, TNF α	Queratinocitos	Antimicrobiana Quimioattractante Induce liberación de histamina.
Otros	Dermicidinas Granulinas Calprotectin	Piel (Glas. sudoríparas). CT y NK Piel	Inmunomoduladora Conectan el SII y el SIA.		

Glas: glándulas, CE: células epiteliales.

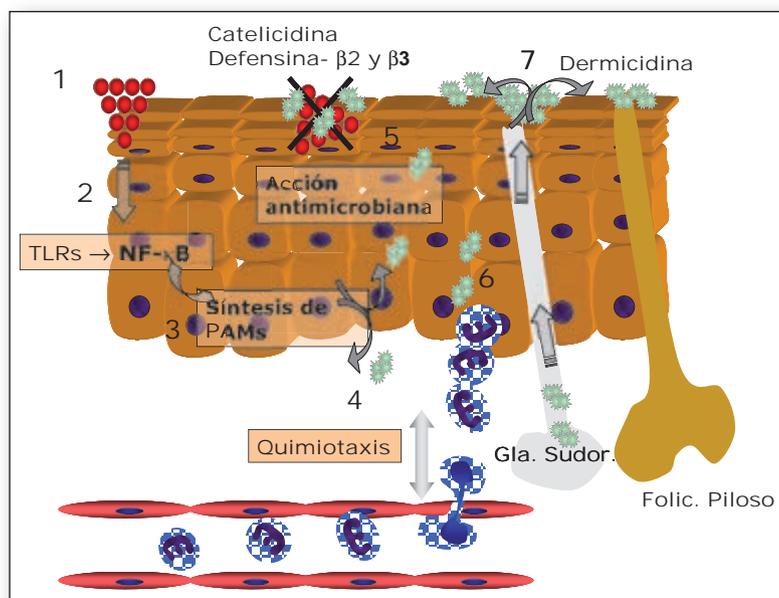


Figura 5. Esquema de los péptidos antimicrobianos (AMP) en la piel. Después de una injuria, por ejemplo una infección estafilocócica (1) los queratinocitos y las glándulas sudoríparas incrementan la síntesis de AMP (2 y 3). Como consecuencia de las interacciones entre los microorganismos con los receptores de patrones moleculares, como los *toll like receptors* (TLR), "se manda un mensaje al núcleo de los queratinocitos" (2). Se activan los factores de transcripción como el NF- κ B y como resultado se sintetizan péptidos antimicrobianos (AMP) 3. Una fuente adicional de AMP deriva de las células que componen el infiltrado inflamatorio. Los AMP tienen actividad quimiotáctica directa de fagocitos y de células del SIA (4) y estimulan la síntesis de QQ. Poseen capacidad lítica directa de diversas especies microbianas (5). A su vez los polimorfonucleares liberan el contenido de sus gránulos (6). En la piel no inflamada (normal) se sintetizan pequeñas cantidades de AMP que luego se concentran en los acrotriquios y acrosiringios (7).

línea de defensa que contribuye a la función "barrera" de la piel montando una respuesta inmune inmediata.^{65,67} Los pacientes con dermatitis atópica que sufren frecuentes infecciones cutáneas tienen disminuida la concentración de péptidos antimicrobianos.^{66,83} Los diferentes péptidos se presentan con mayor concentración en áreas más expuestas a traumas (cara, cuero cabelludo palmas y plantas).^{71,84}

Calprotectin

Pertenece al grupo de las proteínas que se unen al calcio dentro de la familia de las proteínas S100.⁸⁶ Tiene propiedades antimicrobianas, bacteriostáticas y fungistáticas con una dosis inhibitoria mínima comparable con muchos antibióticos.

Se expresa constitutivamente en los queratinocitos en muy bajos niveles y su síntesis se incrementa, como en otros AMP por estímulo de citoquinas proinflamatorias. Actuaría por secuestro de zinc, que es imprescindible para los microorganismos, e inhibe la adhesión de éstos a las células epiteliales impidiendo así su colonización. Tiene capacidad quimiotáctica y citotóxica, y estimula la producción de inmunoglobulinas.

Las S100/calgranulinas se asocian a diferentes procesos inflamatorios y son secretadas por los fagocitos después de la activación celular. Además de su abundancia en las células mieloides se pueden detectar en la epidermis en respuesta al estrés, por ejemplo en los queratinocitos de la capa suprabasal durante la cicatrización,⁸⁷ en respuesta a la irradiación UVB⁸⁸ y en psoriasis.⁸⁹ La molécula denominada psoriasin (S100A7) pertenece a este grupo.⁷⁰

Granulinas

Originadas en las CT, intervienen más en la SIA que en SII. Se encuentran en células NK y CT citotóxicas.⁶⁷ Tienen acción antimicrobiana contra bacterias, micobacterias y hongos. Producen lisis de algunas células tumorales mediante apoptosis (vigilancia tumoral).⁹⁰

Células dendríticas

Constituyen otro elemento de conexión entre el SII y el SIA.

Miembros del SII con la función esencial de estimular las CT en respuesta al Ag. Son las únicas capaces de activar células vírgenes (naïve). La información a las CT determina cuándo, cómo y dónde será la respuesta.

1. Con las moléculas coestimuladoras CD80, CD86, CD28 y CTLA-4 determina si se produce la respuesta del SIA o si hay tolerancia.
2. El tipo de respuesta Th1, Th2 o T reguladora.
3. El lugar electivo de la respuesta.

El SII, mediante las células dendríticas, participa en forma activa en la respuesta de las CT.

Quimioquinas (Qq)

Para una revisión del tema véanse las referencias Nº 32, 91, 92. La producción de quimioattractantes de monocitos es parte integral del SII. Los patógenos estimulan la producción de citoquinas inflamatorias como la IL-1, la cual contribuye a la liberación de Qq. Las Qq entonces unen la detección del agente patógeno con la infiltración de tejidos por neutrófilos y monocitos.⁹³

Reclutamiento de leucocitos

Dentro de los mecanismos que se ponen en juego para el reclutamiento selectivo de leucocitos en los tejidos, tanto en condiciones homeostáticas como bajo procesos inflamatorios, intervienen varias citoquinas que activan la expresión de moléculas de adhesión endotelial (selectinas E y P, ICAM-1 y VCAM-1), así como quimioattractantes específicos de leucocitos como son las quimioquinas. Las quimioquinas ejercen sus efectos fundamentalmente en dos puntos:

1. Activan integrinas en la superficie de los leucocitos lo cual aumenta la avidéz de las células por las moléculas de la superficie endotelial (ICAM-1 y/o VCAM-1). De esta manera, los leucocitos "ruedan" lentamente y luego se adhieren firmemente a los glicosaminoglicanos del endotelio.
2. Después de la migración transendotelial, el gradiente de quimioquinas determina donde se localizarán los leucocitos extravasados, sumado a las señales de adhesión que les imparten las integrinas de la matriz extracelular.

Quimiorrepulsión

Algunos miembros de la familia de las Qq (CXCL12 y CCL26) pueden mediar fenómenos de repulsión a través de los recepto-

res CXCR4 y CCR2, respectivamente.⁹¹ Acción particularmente importante cuando deben abandonar tejidos como el timo o la médula ósea.

La RII se caracteriza por el reclutamiento de leucocitos que proceden a combatir al patógeno, los primeros que arriban son los granulocitos y luego los monocitos macrófagos. Esto estaría mediado en parte por las diferentes Qq que expresan. Los neu expresan CXCR1 y CXCR2 y los monocitos CCR1, CCR2, y CCR5.

Las **células NK** están involucradas en protección antiviral temprana. Al no realizar recombinación genética de sus receptores son representantes del SII. Las células NK en reposo no expresan el receptor CCR7, pero una vez activadas sobrerregulan la expresión de CCR7 que es el que facilita el "homing" hacia los ganglios linfáticos.⁹²

Las células epiteliales expresan TLR. Cuando una injuria o un patógeno activa estos receptores, los queratinocitos expresan Cq, Qq, proteínas de fase aguda y del complemento. La liberación de CCL20 (ligando de CCR6) y GM-CSF activa las DC inmaduras iniciadoras de una RIA. La expresión de CCL20 es facilitada e inducida por IL-1 y TNF- α .

Las poblaciones Th1 y Th2 expresan diferentes receptores de Qq. Las células Th2 expresan selectivamente CCR4 y CCR8 por lo cual son reclutadas cuando se segrega: CCL1, CCL11, CCL17 y CCL22, con un rol potencial para CCR3 en las células muy polarizadas. En cambio, CCR5 y CXCR3 se expresan preferentemente en Th1, por lo cual migran en respuesta a CCL3, CCL4 y CCL5.

CONCLUSIONES

Son la diversidad y la memoria las que marcan las diferencias entre la inmunidad innata y la adaptativa. Pero no podemos decir que el SII sea inespecífico, pues distingue con mucha precisión determinadas moléculas.

El común denominador de cualquier patología, en la cual están involucrados mecanismos inmunitarios, es la disregulación. No importa "quien" enciende el mecanismo. Las patologías autoinmunes nos muestran que el daño molecular desencadenante no tiene mucha importancia para el control de la patología, ya que una vez estimulado el sistema inmune se realimenta por mecanismo propios (p. ej., fallas en la apoptosis, proliferación aberrante, etc.).

El sistema inmune cuenta con una inmensidad de mecanismos regulatorios, tanto a nivel del SII como del SIA, para preservar la homeostasis. Cuando no se logra, se llega a la alostasis y ésta se manifiesta como enfermedad autoinmune. En todos los niveles, el sistema inmune cuenta con mecanismos para abortar una respuesta patológica: mecanismos homeostáticos de "puerta de entrada", expresión selectiva de moléculas de adhesión, expresión selectiva de moléculas en tejidos y células, tolerancia central y periférica, apoptosis inducida por activación, mecanismos de realimentación negativa, regulación en menos

de poblaciones efectoras, contrarregulación Th1/Th2, células T reguladoras, regulación negativa de moléculas proinflamatorias, etc.

En la evolución del SI obtuvimos memoria y diversidad que nos protege de los virus y las bacterias. Es probable que la presión selectiva, derivada de la incidencia de las infecciones en las poblaciones humanas, haya sido favorecida en la evolución respecto de otras patologías que rara vez gravitan sobre la habilidad

reproductiva de la especie y su incidencia es comparativamente reducida.

Marcelo G. Label: Las Heras 3660 - 8° A (1425) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Referencias

- Akira, S., Uematsu, S. y Takeuchi, O.. "Pathogen recognition and innate immunity". *Cell* 2006; 124: 783-801.
- Clark, R., y Kupper, Th.. "Old Meets New: The interaction between innate and adaptive immunity" *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 629-37.
- Chouela, E., Lapadula, M. y Stengel, F.M.. "De Metchnikoff a los receptores tipo Toll. Puentes entre la inmunidad innata y la adquirida". *Arch. Argent. Dermatol.* 2005; 55: 101-108.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Salvatori, G., De Santis, R., Cotena, A., Deban, L., Maina, V., Moalli, F., Doni, A., Veliz-Rodriguez, T. y Mantovani, A.. Pentraxins in innate immunity and inflammation. *Novartis Found Symp.* 2006;279:80-6.
- Woscoff, A., Troielli, P., Label, M.G. y Kolliker, R.. "Receptores toll like (TLRS): receptores tipo peaje. El peaje que debe pagar la bacteria para ingresar en el organismo." *Dermat Argent* 2004;10: 229-234.
- Janeway, C.A. Jr. y Medzhitov, R.. "Innate immune recognition". *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197-216.
- Sansonetti, P.. "The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling". *Nature Immunology* 2006; 7: 1237 - 1242.
- Takeda, K., Kaisho, T. y Akira, S.. "Toll-Like Receptors". *Annual Review of Immunology* 2003; 21: 335-76.
- Mc Inturf, J.E., Modlin, R.L., y Kim, J.. "The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease." *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1-8.
- Harton, J. A., Linhoff, M. W., Zhang, J. y Ting, J. P. "CATERPILLER: a large family of mammalian genes containing CARD, pyrin, nucleotide-binding, and leucine-rich repeat domains." *J. Immunol.* 2002; 169: 4088-4093.
- Inohara, N., Chamailard, M., McDonald, C. y Nuñez, G.. "NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease." *Annu. Rev. Biochem.* 2005; 74: 355-383.
- Ting, J. P., y Davis, B. K.. "CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and diseases". *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 387-414.
- Kawai, T., y Akira S.. "Antiviral signaling through pattern recognition receptors." *J Biochem (Tokyo).* 2007; 141: 137-45.
- Lin, L., Su, Z., Lebedeva, I.V., Gupta, P., Boukerche, H., Rai, T., Barber, G.N., Dent, P., Sarkar, D., y Fisher, P.B.. "Activation of Ras/Raf protects cells from melanoma differentiation-associated gene-5-induced apoptosis." *Cell Death Differ.* 2006; 13: 1982-93.
- Werts, C., Girardin, S.E., y Philpott, D.J.). "TIR, CARD and PYRIN: three domains for an antimicrobial triad." *Cell Death Differ.* 2006; 135: 798-815.
- Kato, H., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Uematsu S, Matsui K, Tsujimura, T., Takeda, K., Fujita, T., Takeuchi, O., y Akira, S.. "Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response." *Immunity* 2005; 23: 19-28.
- Yoneyama, M., Fukui, M., Nakamichi, N., Kitayama, T, Taniura, H., y Yoneda, Y.. "The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses." *Nature Immunology* 2004; 5: 730-737.
- Yoneyama, M., Kikuchi, M.,Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M,Taira K, Foy E, Loo Y-M, Gale M, Jr, Akira S, Yonehara S, Kato A and Fujita, T.. "Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity". *J. Immunol.* 2005; 175: 2851-2858.
- Hohwy, T., Otkjaer, K., Madsen, J., Soerensen, G., Nielsen, O., Vestergaard, C., Steiniche, T., Holmskov, U., y Lomholt, H. (). "Surfactant protein D in atopic dermatitis and psoriasis." *Exp Dermatol.* 2006; 15: 168-74.
- Mo, Y. K., Kankavi, O., Masci, P.P., Mellick, G.D., Whitehouse, M.W., Boyle, G.M., Parsons, P.G., Roberts, M.S., y Cross, S.E.. "Surfactant protein expression in human skin: evidence and implications." *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 381-6.
- Gupta, G., y Surolia, A.. "Collectins: sentinels of innate immunity." *Bioessays* 2007; 29: 452-64.
- Sim, R.B., Clark, H., Hajela, K., y Mayilyan, K.R.. "Collectins and host defence." *Novartis Found Symp.* 2006; 279: 170-81.
- Palaniyar, N., Nadesalingam, J., Clark, H., Shih, M.J., Dodds, A.W., y Reid, K.B.). "Nucleic acid is a novel ligand for innate, immune pattern recognition collectins surfactant proteins A and D and mannose-binding lectin." *J Biol Chem.* 2004; 279: 32728-36.
- Palaniyar, N., Clark, H., Nadesalingam J, Shih MJ, Hawgood S, y Reid, K.B. (2005). "Innate immune collectin surfactant protein D enhances the clearance of DNA by macrophages and minimizes anti-DNA antibody generation." *J Immunol.* 174(11): 7352-8.
- Köllisch, G.; Kalali, B.N.; Voelcker, V.; Wallich,R.; Behrendt, H.; Ring, J.; Bauer, S.; Jakob, T.; Mempel, M. and Ollert, M.. "Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes " *Immunology* 2005; 114: 531-541.
- Honda, K. y Taniguchi, T.. "IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors." *Nature Reviews Immunology* 2006; 6: 644-658.
- Kang, S.S., Kauls, L.S., y Gaspari, A.A.. "Toll-like receptors: applications to dermatologic disease." *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 951-83.
- Mc Greal, E.P., Martinez-Pomares, L. y Gordon, S.. "Divergent roles for C-type lectins expressed by cells of the innate immune system." *Mol Immunol.* 2004; 41: 1109-21.
- Mc Greal, E.P., Miller, J. L. y Gordon, S.. "Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors." *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17: 18-24.
- Buzas, E. I., Gyorgy, B., Pasztoi, M., Jelinek, I., Falus, A. y Gabius, H.J.. "Carbohydrate recognition systems in autoimmunity." *Autoimmunity* 2006; 39: 691-704. .
- Brown, G.D.. "Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor." *Nature Rev. Immunol.* 2006; 6: 33-43.
- Woscoff, A., Troielli, P. y Label, M.G.. "Principios de inmunodermatología." 2003; Ed. Neuhaus, Novartis, Bs.As, Argentina.
- Hawlich, H. y Kohl, J.. "Complement and Toll-like receptors: key

- regulators of adaptive immune responses." *Mol. Immunol.* 2006; 43: 13-21.
34. Kohl, J.. "The role of complement in danger sensing and transmission." *Immunol Res.* 2006; 34: 157-76.
35. Trinchieri, G. y Sher, A.. "Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence." *Nature Reviews Immunology.* 2007; 7: 179-190.
36. Woscoff, A., Troielli, P., Label, M.G., Kolliker-Frers, R.. "Péptidos antimicrobianos: defensinas y catelicidinas." *Dermat. Argent* 2004; 10: 316-322.
37. Mempel, M., Voelcker, V., Kollisch G, Plank C, Rad R, Gerhard M, Schnopp C, Fraunberger P, Walli AK, Ring J, Abeck D, y Ollert, M.. "Toll-like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor B-controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is TLR2- but not TLR4- or platelet activating factor receptor (PAFR)-dependent." *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1389-96.
38. Kolliker-Fres, R.; Label, M.G.; Woscoff, A. y Troielli, P.. "Interferones. Parte I." *Dermatol. Arg* 2006; vol. XII: 131-6.
39. Lee, J., Mo, J.H., Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, Lee HK, Shen C, Jococarú G, Shenouda S, Kagnoff M, Eckmann L, Ben-Neriah Y, y Raz, E.. "Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells". *Nature Cell Biol* 2006; 8: 1327-1336.
40. Beutler, E., Gelbart, T. y West, C.. "Synergy between TLR2 and TLR4: a safety mechanism". *Blood Cells Mol. Dis.* 2001; 27: 728-730.
41. Barton, G. M. y Azhitov, R.. "Toll-like receptor signaling pathways". *Science* 2003; 300: 1524-1525.
42. Assier, E., Marin-Esteban, V., Haziot A, Maggi E, Charron D. y Mooney, N.. "TLR7/8 agonists impair monocyte-derived dendritic cell differentiation and maturation". *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 221-8.
43. Mark, K. E., Corey, L., Meng TC, Magaret AS, Huang ML, Selke S, Slade HB, Tyring SK, Warren T, Sacks SL, Leone P, Bergland VA, y Wald, A.. "Topical resiquimod 0.01% gel decreases herpes simplex virus type 2 genital shedding: a randomized, controlled trial". *J Infect. Dis.* 2007; 195: 1324-31.
44. Fasciano, S. y Li, L.. "Intervention of Toll-like receptor-mediated human innate immunity and inflammation by synthetic compounds and naturally occurring products". *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 1389-95.
45. Schiller, M., Metze, D., Luger TA, Grabbe S, y Gunzer, M.. "Immune response modifiers--mode of action". *Exp. Dermatol.* 2006; 15: 331-41.
46. Han, J. y Ulevitch, R.J.. "Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity". *Nat. Immunol.* 2005; 6: 1198-1205.
47. Strober, W., Murray, P.J., Kitani A, y Watanabe, T.. "Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2". *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 9-20.
48. Mariathasan, S. y Monack, D. M.. "Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation". *Nature Reviews Immunology* 2007; 7: 31-40.
49. Koonin, E. V., y Aravind, L.. "The NACHT family- a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation". *Trends Biochem. Sci.* 2000; 25: 223-224.
50. Girardin, S. E., Boneca, I.G., Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, y Sansonetti, P.J.. "Nod2 is a general sensor peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection". *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 8869-8872.
51. Viala, J., Chaput, C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., Athman R., Memet S., Huerre M.R., Coyle A.J., Di Stefano P.S., Sansonetti P.J., Labigne A., Bertin J., Philpott D.J. y Ferrero, R.L.. "Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island." *Nat Immunol.* 2004; 5: 1166-74.
52. Hoffman, H. M., Muller, J.L.; Broide, D.H.; Wanderer, A.A. y Kolodner, R.D.. "Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome." *Nat. Genet.* 2001; 29: 301-305.
53. Miceli-Richard, C., Lesage L., Rybojad M., Prieur A-M, Manouvrier-Hanu S., Häfner R., Chamaillard M., Zouali H., Thomas G. y Hugot, J-P.. "CARD 15 mutations in Blau syndrome." *Nature Genetics* 2001; 29: 19 - 20.
54. Creagh, E. M. y O'Neill, L. A.. "TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity". *Trends Immunol.* 2006; 27: 352-357
55. Meurs EF, Breiman A.The interferon inducing pathways and the hepatitis C virus.*World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2446-54.
56. Uematsu, S., Jang, M.H., Chevrier N, Guo Z, Kumagai Y, Yamamoto M, Kato H, Sougawa N, Matsui H, Kuwata H, Hemmi H, Coban C, Kawai T, Ishii KJ, Takeuchi O, Miyasaka M, Takeda K, y Akira, S.. "Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c+ lamina propria cells." *Nature Immunol.* 2006; 7: 868-874.
57. Brunn, G. J. y Platt, J.L.. "The etiology of sepsis: turned inside out." *Trends Mol. Med.* 2006; 12: 10-16.
58. Delbridge, L. M., and O'Riordan, M.X.. "Innate recognition of intracellular bacteria." *Curr Opin Immunol.* 2007; 19: 10-6.
59. Shalev, S. A., Sprecher, E., Indelman M, Hujirat Y, Bergman R, y Rottem, M.. "A Novel Missense Mutation in CIAS1 Encoding the Pyrin-Like Protein, Cryopyrin, Causes Familial Cold Autoinflammatory Syndrome in a Family of Ethiopian Origin." *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 190-193.
60. Galeazzi, M., Gasbarrini G., Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, Podswiadek M, Punzi L, Sebastiani GD, Touitou I, Doria A.. "Autoinflammatory syndromes." *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl 40): S79-85.
61. Brydges, S., and Kastner, D.L.. "The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system". *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 305: 127-60.
62. Agerberth, B. y Gudmundsson, G.H.. "Host antimicrobial defence peptides in human disease." *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 306: 67-90.
63. Barak, O., Treat, J.R. y James, W.D. "Antimicrobial Peptides: Effectors of Innate Immunity in the skin." *Advances in Dermatology* 2005; 21: 357-74.
64. Bowdish, D., Davidson, D.J. y Hancock R.E.. "Immunomodulatory properties of defensins and cathelicidins". *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 306: 27-66.
65. Braff M.H. y Gallo, R.. "Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier." *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006; 306: 91-110.
66. Ong, P. Y., Ohtake, T., Brandt C., Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, y Leung, D.Y.M.. "Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis." *N Eng J Med.* 2002; 347: 1151-1160.
67. Braff, M. H., Di Nardo, A., and Gallo, R. L.. "Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in -recognition receptor". *Nature Rev. Immunol.* 2005; 6: 33-43.
68. de Jongh, G. J., Zeeuwen, PLJM, Kucharekova, M, Pfundt, R, van der Valk, PG, Blokk, W, Dogan, A, Hiemstra, PS, van de Kerkhof, PC and Schalkwijk J.. "High Expression Levels of Keratinocyte Antimicrobial Proteins in Psoriasis Compared with Atopic Dermatitis". *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 1163-1173.
69. Harder, J., y Schroder, J.M.. "RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin". *J Biol Chem.* 2002; 277: 46779-46784.
70. Hardas, B. D., Zhao, X., Zhang J, Longqing X, Stoll S, y Elder, J.T.. "Assignment of psoriasin to human chromosomal band 1q21: coordinate overexpression of clustered genes in psoriasis." *J Invest Dermatol.* 1996; 106: 753-758.
71. Glaser, R., Harder, J., Lange H, Bartels J, Christophers E, y Schroder, J.M.. "Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection." *Nat Immunol.* 2005; 6: 57-64.
72. Schroder, J. M., y Harder, J.. "Innate antimicrobial peptides in the skin. Article in French." *Med Sci (Paris).* 2006; 22(2): 153-7.
73. Frohm, M., Agerberth B, Ahangari G, Stahle-Backdahl M, Liden S, Wigzell H, y Gudmundsson GH.. "The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders." *J Biol Chem.* 1997; 272: 15258-15263.
74. Harder, J., Bartels, J., Christophers E, y Schroder, J.M.. "Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human

- inducible peptide antibiotic." *J Biol Chem.* 2001; 276: 5707-5713.
75. Eckert, R. L., Broome, A.M., Ruse, M., Robinson, N., Ryan, D, and Lee, K.. "S100 proteins in the epidermis". *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 23-33.
 76. Yeaman, M. R., y Bayer, A.S.. "Antimicrobial peptides versus invasive infections." *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006; 306: 111-52.
 77. Yang, D., Chertov, O., Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, Anderson M, Schroder JM, Wang JM, Howard OM, y Oppenheim, J.J.. "Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6." *Science.* 1999; 286(5439): 525-8.
 78. Murakami, M., Lopez-Garcia, B., Braff M, Dorschner RA. y Gallo, R.L.. "Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense." *J Immunol* 2004; 172: 3070-3077.
 79. Baechle, D., Flad, T., Cansier A, Steffen H, Schitteck B, Tolson J, Herrmann T, Dihazi H, Beck A, Mueller GA, Mueller M, Stevanovic S, Garbe C, Mueller CA, Kalbacher H.. "Cathepsin D is present in human eccrine sweat and involved in the postsecretory processing of the antimicrobial peptide DCD-1L." *J Biol Chem.* 2006; 281(9): 5406-15.
 80. Schitteck, B., Hipfel, R., Sauer, B, Bauer, J, Kalbacher H, Stevanovic S., Schirle, M, Schroeder K, Blin N, Meier F, Rassner G, y Garbe, C.. "Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands." *Nat Immunol* 2001; 2: 1133-1137.
 81. Rieg, S., Garbe, C., Sauer, B., Kalbacher H, y Schitteck, B.. "Dermcidin is constitutively produced by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions." *Br J Dermatol* 2004; 151: 534-539.
 82. Rieg, S., Steffen, H., Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K, Garbe C, y Schitteck, B.. "Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo." *J Immunol.* 2005; 174(12): 8003-10.
 83. Rieg, S., Seeber, S., Steffen H, Humeny A, Kalbacher H, Stevanovic S, Kimura A, Garbe C, y Schitteck, B.. "Generation of multiple stable dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of different body sites." *J Invest Dermatol.* 2006; 126(2): 354-65.
 84. Steffen, H., Rieg, S., Wiedemann, I, Kalbacher H, Deeg M, Sahl HG, Peschel A, Gotz F, Garbe C, y Schitteck, B.. "Naturally processed dermcidin-derived peptides do not permeabilize bacterial membranes and kill microorganisms irrespective of their charge." *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(8): 2608-20. .
 85. Thorey, I. S., Roth, J., Regenbogen J, Halle JP, Bittner M, Vogl T, Kaesler S, Bugnon P, Reitmaier B, Durka S, Graf A, Wockner M, Rieger N, Konstantinow A, Wolf E, Goppelt A, y Werner, S.. "The Ca2+-binding proteins S100A8 and S100A9 are encoded by novel injury-regulated genes." *J Biol Chem.* 2001; 276: 35818-35825.
 86. Dazard, J. E., Gal, H., Amariglio, N., Rechavi, G, Domany, E. y Givol, D.. "Genome-wide comparison of human keratinocyte and squamous cell carcinoma responses to UVB irradiation: implications for skin and epithelial cancer." *Oncogene.* 2003; 22: 2993-3006.
 87. Madsen, P., Rasmussen, H.H., Leffers H, Honore B, y Celis, J.E.. "Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (psoriasis-associated fatty acid-binding protein [PA-FABP]) that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins." *J Invest Dermatol.* 1992; 99: 299-305.
 88. Krensky, A. M.. "Granulysin: a novel antimicrobial peptide of cytolytic T lymphocytes and natural killer cells." *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 317-320.
 89. Esche, C., Stellato, C. and Beck, L.A.. "Chemokines: Key Players in Innate and Adaptive Immunity." *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 125: 615-628.
 90. Charo, I. F. y Ransohoff, R.M.. "The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation." *N Eng J Med.* 2006; 354:610-21.
 91. Campbell, J.J., and Butcher E.C.. "Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing." *Current Opinion in Immunology* 2000; 12: 336-341.
 92. Cai Z, Jian Z y Zhigang T.The Regulatory Effect of Natural Killer Cells: Do "NK-reg Cells"Exist? *Cellular & Molecular Immunology.* 2006;3:241-254.



La terapéutica habitual para la enfermedad de Paget extramamaria es la amplia extirpación local. Pero habitualmente esta enfermedad afecta a pacientes ancianos en donde es difícil la indicación de una cirugía agresiva. Por ello se ha sugerido radioterapia con resultados exitosos. Hasta ahora no se había descrito la histopatología de los resultados que en este caso estudiado mostró la desaparición de las células tumorales. El seguimiento por 5 meses no mostró recidiva.

Yanagi T, et al.
Clin Exp Dermatol 2007;32:506-508.



Analizan 5 casos de carcinoma sebáceo que se desarrollaron en un nevo sebáceo de Jadassohn. Todos los pacientes eran mujeres y el nevo de Jadassohn estaba situado en el cuero cabelludo, cara o nuca. El carcinoma sebáceo estaba siempre acompañado de otras lesiones anexas benignas o malignas. Análisis de nuestros casos y los publicados anteriormente indican que el carcinoma sebáceo que se desarrolla en un Jadassohn tiene predilección por mujeres y tiende a producirse en pacientes mayores. Clínicamente, el tumor se presenta como un nódulo solitario, ulcerado, o una masa, a menudo con una historia reciente de crecimiento rápido. El tumor parece ser un carcinoma de bajo grado de malignidad.

Kazakov D, et al.
Am J Dermatopath 2007;29:242-248.



SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Úlcera en cuello

Neck ulcer

María C. Baztán*, Mariana Guzzi Maqueda*, Ana Clara Torre*, Daniela Malieni*, Isabel Hidalgo Parra**, Gastón Galimberti**, Alicia Kowalczuk***, Ricardo Galimberti****

* Residente de Dermatología. ** Médico de Staff. ***Subjefe de Servicio de Dermatología de Hospital Italiano de Buenos Aires. ****Jefe de Servicio de Dermatología de Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Adjunto, Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina de Buenos Aires, República Argentina.

Dermatol Argent 2007;13(5):368-370.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 35 años, oriunda de Inglaterra, sin antecedentes de importancia. El último año realiza viaje de turismo por Sudamérica, durante el cual visita a Bolivia y posteriormente a la Argentina.

Acude a nuestro hospital por lesión ulcerada localizada en el cuello.

Enfermedad actual: comienza 6 semanas antes de la consulta con lesión papulosa asintomática que evolucionó rápidamente a una úlcera.

Examen físico: afebril, buen estado general. Úlcera de tres centímetros de diámetro, ovalada, de bordes netos infiltrados y fondo limpio, asintomática, en cara lateral derecha del cuello (Foto 1). Presentaba adenopatías móviles no dolorosas yuxtalesionales (Foto 2).

Laboratorio: leucocitosis con neutrofilia.

Radiografía de tórax: normal.

Histopatología: infiltrado inflamatorio mixto a predominio linfocitario, con sectores de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas (Foto 3).

Examen directo: tinción de Giemsa: positivo para amastigotes. El cultivo de la lesión y la inoculación en cobayo se encuentran en proceso en el Instituto "Fatala Chaban". La reacción de Montenegro fue positiva.

La paciente recibió tratamiento con antimonio de meglumina (Glucantime) intramuscular durante 20 días, con controles semanales de laboratorio (hemograma, hepatograma y amilase-mia) y de electrocardiograma, normales. La lesión y la adenopatía presentaron resolución completa con el tratamiento, dejando una cicatriz lineal en la zona.



Foto 2. Ulcera de 3 cm de diámetro, ovalada, de bordes netos infiltrados y fondo limpio, indolora, en cara lateral derecha del cuello.



Foto 1. Ulcera en región anterior derecha de cuello

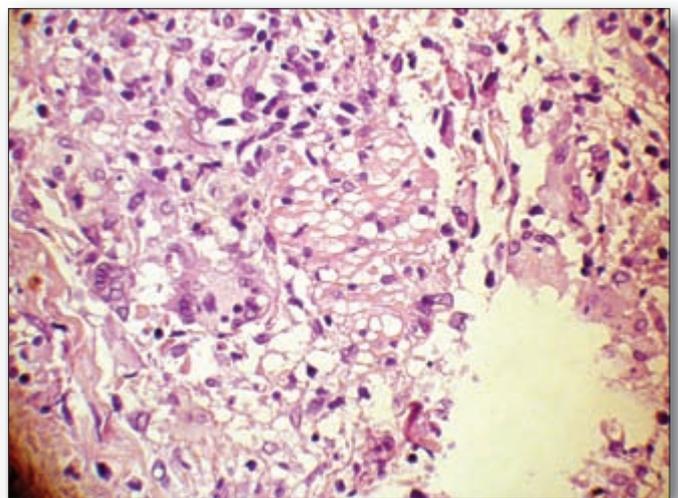


Foto 3. Infiltrado inflamatorio mixto a predominio linfocitario, con sectores de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas (H-E, 40X).

Diagnóstico: leishmaniasis cutánea.

COMENTARIOS

La leishmaniasis es una antroponosis de distribución mundial. Es endémica en Sudamérica, y en nuestro país el área comprometida incluye Formosa, Misiones, Chaco, Jujuy, Salta, Santiago del Estero y Tucumán. El agente causal es un protozoo intracelular del género *Leishmania* y la especie más frecuente en nuestro medio es la *Leishmania braziliensis*. Es transmitida por flebotomos del género *Lutzomyia*, también conocidos en la jerga popular como "jejenes" o "polvorines". El reservorio está constituido por mamíferos, y el ser humano es un huésped accidental.¹ Clínicamente se caracteriza por una lesión papulosa que evoluciona a una úlcera de bordes sobreelevados de fondo rojo y centro escamocostroso. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y característicamente se acompañan de linfangitis. El compromiso mucoso puede observarse en forma tardía, entre los 6 meses y los 3 años posteriores al contagio. Las áreas más frecuentemente comprometidas son el cartílago del tabique nasal y el paladar duro o blando.¹⁻³

Diagnósticos diferenciales: pioderma gangrenoso, sífilis primaria, esporotricosis, tuberculosis cutánea.²

En el *estudio histopatológico* de las lesiones, en estadios tempranos se observa una reacción inflamatoria inespecífica y macrófagos vacuolados llenos de amastigotes; posteriormente se aprecian células epitelioides y granulomas con células gigantes. Las posibilidades de encontrar al parásito en la histopatología disminuyen con el paso del tiempo.¹ El diagnóstico confirmatorio se realiza por medio del estudio directo, con tinción de Giemsa, del

raspado del borde de una lesión ulcerosa reciente. El cultivo se efectúa en un medio especial y el resultado definitivo se obtiene a los 2 meses aproximadamente. La reacción de Montenegro es una prueba de hipersensibilidad retardada a la leishmanina y su positividad indica contacto previo con el microorganismo, lo cual orienta al diagnóstico.¹

El *tratamiento* de elección son los antimoniales pentavalentes. El más utilizado es el antimonio de N-metilglucamina (Glucantime), a dosis de 20 mg/kg/día. Puede ocasionar múltiples efectos adversos; los más frecuentes son mialgias y fatiga, y los más graves, alteraciones reversibles del electrocardiograma (ECG), hepatitis y pancreatitis, por cuya razón se requieren controles periódicos de ECG y laboratorio.²

Dado el incremento del turismo internacional a nuestro país y otros sitios de América Latina, además de sospechar leishmaniasis en pacientes provenientes de zonas endémicas de Argentina, debemos considerar esta entidad como diagnóstico diferencial en aquellos viajeros que presenten un cuadro compatible. Esto permitirá realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar las complicaciones tardías.

.....
María C. Baztán: Gascón 450 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Tel: (011) 49590200.

E-mail: maria.baztan@hospitalitaliano.org.ar

Referencias

1. Restifo E. Apuntes sobre leishmaniasis. *La Semana Médica* 1990;1:35-47.
2. Magill A. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveller. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:241-266.
3. Schwartz E, Hatz C, Blumm JI. New world cutaneous leishmaniasis in travelers. *Lancet Infect Dis* 2006;6:342-349.

SECCIÓN LA PIEL EN LAS LETRAS

Alejandra Abeldaño*, María Inés Hernández**

*Jefe de Sección Fotomedicina. Docente Adscripta. ** Médica Dermatóloga. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

... Allí ponía con toda claridad que masturbación significaba pecado solitario, que era un vicio juvenil que había que combatir por todos los medios, que provocaba palidez, sudores, temblores, ojeras, dificultades de concentración y alteraciones en el sentido del equilibrio. En los casos graves la enfermedad reblandecía el cerebro, atacaba la médula espinal, se manifestaba en ataques de epilepsia, pérdida del conocimiento y una muerte prematura. Con esas perspectivas de futuro seguí con mis manipulaciones en medio del horror y del placer... Preso de la desesperación, volví mis ojos a Jesús y le pedí a mi padre que me dejara asistir a las clases de catequesis... y traté de liberarme de mi azote por medio de ejercicios espirituales y plegarias. La noche antes de hacer mi primera comunión traté por todos los medios de combatir mi demonio. Luché contra él hasta muy entrada la madrugada, pero perdí la batalla. Jesús me castigó con un enorme grano infectado en mitad de mi pálida frente. Cuando recibí los sacramentos, se me contra-jo el estómago y no vomité de milagro.

"Linterna Mágica"

Ingmar Bergman

Ingmar Bergman, cineasta sueco nacido en 1918 y fallecido el 30 de julio del corriente año, es considerado como uno de los directores de cine clave de la segunda mitad del siglo XX. Hijo de un pastor protestante puritano, situación que influyó tanto en su niñez como en su adolescencia, debido a los valores asimilados: el mundo metafísico de la religión, los sentimientos de culpa, pecado y redención. Sin embargo, progresivamente encontró la forma de encauzar sus propios sentimientos y creencias independizándose cada vez más de los valores paternos a fin de buscar su propia identidad. Desde muy joven



aprendió a dividir sus fidelidades creativas: por un lado, el mundo del teatro, actividad que no ha dejado de ejercer hasta sus últimos días de vida; y por otro, el cine, actividad que le ha reportado, desde el principio, el reconocimiento unánime del público y a la que siguió fiel hasta su retiro definitivo de la dirección cinematográfica en 1983 con la extraordinaria *Fanny y Alexander*, una suerte de legado filmico merecedor de incontables galardones, incluidos tres premios "Oscar". Fue director y guionista de numerosas películas, entre sus principales producciones se encuentran: *Crisis* (1945), *Llueve sobre nuestro amor* (1946), *Barco a la India* (1947), *Juegos de verano* o *Juventud, divino tesoro* (1950), *Secretos de mujeres* (1952), *Una lección de amor* (1954), *Sonrisas de una noche de verano* (1955), *El séptimo sello* (1956), *Fresas salvajes* (1957), *El ojo del diablo* (1960), *Como en un espejo* o *Detrás de un vidrio oscuro* (1961), *El silencio* (1963), *¡Esas mujeres!* (1964), *La pasión de Anna* (1969), *El toque* (1971), *Gritos y susurros* (1972), *Secretos de un matrimonio* o *Escenas de la vida conyugal* (1973), *La flauta mágica* (1975), *El huevo de la serpiente* (1977), y *Sonata de otoño* (1978). A partir de entonces se dedicó a escribir, contando entre sus publicaciones con *Imágenes*, *Linterna mágica*, *Las mejores intenciones*, *Niños del domingo* y *Conversaciones íntimas*.

SECCIÓN CARTAS DE LECTORES

Acrospiroma ecrino. Presentación de un caso

Sra. Directora
Dermatología Argentina
 Dra. Alejandra Abeldaño

Es este un valioso trabajo que resume claramente los caracteres de este poco frecuente tumor sudoríparo.

Para nosotros, con O. Sanguinetti, es la forma más común de los numerosos tumores sudoríparos benignos y observamos 15 casos en 3 años.

Nos permitimos no coincidir con la denominación del trabajo. Creemos preferible la denominación **hidradenomas nodulares** o **hidradenomas de células claras** puesto que, desde Johnson y Helwig, acrospiroma se considera sinónimo de *hidradenoma de células claras* o *hidradenoma nodular*, denominación ésta que se ajusta a la histogénesis del tumor que motiva el presente trabajo. Debe tenerse en cuenta que la literatura es confusa en cuanto a la nomenclatura, dado que con la sinonimia de acrospiroma se han publicado:

- **Eccrine acrospiroma:** Johnson and Helwig; Cancer 1969;23: 641-657.
- **Poroma ecrino:** Cheriff F, et al. Tunis Med 2006;84:391-393.
- **Hidroacantoma simple** (que a su vez es sinónimo de poroma ecrino): Lee JY. J Cutan Pathol 2006;33:75-78.
- **Hidradenoma de células claras:** Gilabete Y y col. Am Acad Dermatol 2006;54:248-249.
- **Hidradenoma poroide:** Monteagudo B y col. Actas Dermatofilograf 2005;95(6):398-399.

Nota: ésta es una muy rara variante (nunca la vimos) de poroma ecrino: áreas de hidradenoma nodular (quistes y áreas sólidas) y caracteres citológicos de poroma ecrino (células cuniculares con diferenciación ductal y células poroides (acrospiringio).

- **Tumor del conducto dérmico:** Horler G. Derm Atlas 2006-2007.

Nota: citología similar al poroma ecrino pero localizado enteramente en dermis sin conexión con epidermis: Winkelmann RK, McLeod WA. The terminal duct tumor. Arch Dermatol 1966;94:50-55.

- **Espiradenoma:** Hentoch BM, et al. Dermatol Surg 2006;32: 1189-1198.

Consideramos, además, que el acrospiroma no forma parte del grupo de los "poromas". Este nombre debe etimológicamente reservarse para el poroma ecrino originado en el acrosiringio. Basamos nuestro criterio en la siguiente clasificación histogénica (Abulafia):

Originado en	Tumor sudoríparo
• Acrosiringio (intraepitelial)	• Poroma ecrino (hidroacantoma simple)
• Tubo excretor (intradérmico)	• Tumor del conducto dérmico, • Hidrocistomas, • Hidroadenoma nodular (hidroadenoma de células claras, acrospiroma), • Tumor mixto (siringoma condroide, adenoma pleomórfico), • Adenoma papilar ecrino (adenoma tubular ecrino)
• Acrosiringio y tubo excretor (epidermodérmico)	• Porosiringoma
• Glómerulo (intradérmico)	• Espiradenoma

En síntesis, bajo la denominación de "acrospiroma" que a nuestro juicio es inadecuada, se encuentran en la literatura varios tumores, cuya vinculación radica solamente en su origen sudoríparo ecrino, pero se diferencian cada uno de ellos por su arquitectura y localización propias.

Dr. Oscar Bianchi
 (Dermatólogo)

Índice por autores

Volumen XIII - Año 2007

Abad, M. E	262	Franco, C.	288	Marini, M. G.	252, 283
Abeldaño, A.	20, 69, 139, 145, 190, 287, 323, 371	Fuentes, A.	262	Marini, M. A.	62, 252
Agriello, M. F.	288	Galimberti, D. R.	252, 283	Martinetti, C.	199
Airaudo, M.	120	Galimberti, R. L.	21, 283, 368	Massone, C.	120
Alperovich, M.	139, 271	Galimberti, G.	368	Meik, S.	347
Anaya, J.	195	Garay, I.	142	Migliazza, V.	51
Arias, M.	184, 246, 288, 329	Garrido, A.	168	Molinari, L.	67, 125
Azcune, R.	116, 203, 336	Gavazza, S.	116, 203, 336	Moreno, M. F.	129
Barbarulo, A. M.	116, 203, 336	Glorio, R.	73, 100	Moya, J.	116, 203, 336
Barengo, M.	44, 55	Gomes Barbosa, L.	347	Moyano de Fossati, L.	317
Barrera, M.	116, 203, 336	Gómez Carril, M.	70	Muchnik, V.	276
Baztán, M. C.	368	González, A.	129	Noriega, G.	252
Benedetti, A.	323	Guinle, L.	120	Olguín, F.	199
Bermejo, A.	112, 180	Gutiérrez, M. P.	55	Pascutto, C.	257
Beruschi, M.	276	Guzzi Maqueda, M.	368	Pellerano, G.	70, 175, 184, 190, 246, 271, 323, 329
Bianchi, O.	290, 372	Hansman, D. M.	180	Pistone Creydt, M.	129
Bodni, R. A.	238	Hass, R.	100	Poggio, N.	323
Bosch, M. P.	142	Heller, M.	120	Portaluppi, M.	184
Buonsante, M. E.	67, 125, 184, 246, 329	Hernández, M. I.	69, 145, 175, 246, 287, 371	Portunato, G.	262
Busso, C.	195	Herrera Acchinelli, L. M.	323	Rébora, I.	108, 195
Busso, S. P.	342	Hervat, V.	283	Renis, F.	283
Caiafa, D.	257	Hidalgo Parra, I.	368	Retamar, R.	70, 271, 316, 329
Carbia, S.	73, 100	Ibáñez Gómez, D.	262	Reyna, M.	59
Casas, J. G.	62, 252, 342	Jacob, N.	195	Rodríguez, C.	271
Casas, G.	342	Jaimovich, L.	99, 266	Rodríguez, E. A.	120
Centeno, A.	39	Kaminsky, A.	132	Ruiz Lascano, A.	39, 44, 55, 142
Cerrudo, L.	139	Kien, M. C.	70, 175, 184, 190, 246, 271, 323, 329	Rusiñol, J. S.	342
Chiocconi, M.	262	Kolliker-Frers, R.	351	Saponaro, A.	62
Chouela, Edg.	168, 235, 329	Kowalczuk, A.	368	Schiavelli, R.	246
Chouela, Ez.	168	Kurpis, M.	44, 55, 142	Schröh, R. G.	280
Cinque, S.	175, 207	La Forgia, M.	184, 190, 246, 329	Soliani, A.	175
Civilillo, C.	257	Label, M. G.	351	Spelta, M. G.	116, 203, 336
Conforti, R.	190	Lado Jurjo, L.	116, 203, 336	Stringa, O.	257
Consigli, C.	59	Larralde, M.	262, 342	Torre, A. C.	368
Corbella, M. C.	280	Leiro, V. A.	112, 180	Troielli, P.	351
Cordero, A.	62	Lespada, C.	207	Tuía, F.	347
Dancziger, E.	210, 238, 276	López Santoro, M. C.	347	Valdez, R. P.	108, 195
Danielo, C. A.	59	López, K.	271	Valente, E.	44, 55
Demarchi, M.	23, 246, 329	Mainardi, C.	55	Virga, M.	262
Ducasse, C.	39	Malieni, D.	368	Woscoff, A.	167, 214, 351
Ferreira, M.	190	Malpassi, L. S.	210	Zeitlin, E.	116, 203, 210

Índice por título

VOLUMEN XIII - Nº 1 - AÑO 2007

De la publicación científica al reconocimiento académico	20
2007: Una fiesta inolvidable en Buenos Aires.....	21
Escleromixedema	23
Evaluación de la utilidad del examen dermatológico completo de rutina en el consultorio	39
Micosis fungoides: variantes clínicas infrecuentes	44
Acanthosis nigricans	51
Enfermedad de Darier localizada. Comunicación de dos casos....	55
Dermatitis alérgica de contacto por gomas negras	59
Alopecia lipedematosa con extensión frontal	62
Sección Dermatogrilla. Neurofibromatosis	67
Sección La Piel en las Letras. <i>Ante la ley</i>	69
Lesión tumoral en brazo de 2 años de evolución	70
Consentimiento informado	73

VOLUMEN XIII - Nº 2 - AÑO 2007

La medicina molecular y la dermatología.....	99
Aspectos básicos del microchip de DNA	100
Concordancia entre los diagnósticos clínico e histopatológico en dermatología. Experiencia en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral, entre marzo y diciembre de 2005	108
Herpes genital y embarazo	112
Sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis (melanoma maligno de partes blandas)	116
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	120
Neurofibromatosis tipo 1	125
El colgajo bilobulado en la reconstrucción nasal	129
Vulvodinia. Un gran desafío	132
Sección Dermatogrilla. Alteraciones vasculares	139
Lesión areolar	142
Sección La Piel en las Letras. <i>La señora del médico</i>	145

VOLUMEN XIII - Nº 3 - AÑO 2007

Un tema conflictivo.....	167
Pediculosis 2007. Opciones terapéuticas	168
Ictiosis ligada al cromosoma X. Comunicación de tres casos y revisión de la literatura	175
Manifestaciones cutáneas del síndrome de reconstitución inmune (SRI)	180
Dermatosis perforante adquirida en pacientes con insuficiencia renal crónica. Comunicación de tres casos y revisión de la literatura.....	184
Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a lamotrigina. Presentación de un caso.....	190
Infección cutánea por <i>Mycobacterium chelonae</i> asociada a lipoaspiración	195
Enfermedad de Darier-White	199
Lentiginosis unilateral parcial	203
Sección Dermatogrilla. Dermatoscopia	207
Pápulas hiperqueratósicas en miembros inferiores	210
Aportes a la Biblioteca Dermatológica: <i>Dermatopatología.</i> <i>Principios básicos</i>	214

VOLUMEN XIII - Nº 4 - AÑO 2007

Invocación al lector	235
Etiopatogenia de la esclerosis sistémica	238
Fibrosis sistémica nefrogénica vinculada a gadolinio con evolución fatal	246
Paniculitis neutrofilica asociada a leucemia promielocítica aguda	252
Eritema elevatum diutinum e infección por HIV.....	257
Acanthosis nigricans asociada a insulinorresistencia en niños	262
Indicaciones no convencionales del etanercept.....	266
Angiomatosis bacilar: ¿resolución espontánea?	271

Erupción vesicoampollar en tronco y miembros276
 Amiloidosis maculosa280
 Eritema multiforme.....283
 Sección La Piel en las Letras. *La confesión*287
 Sección Dermatogrilla. Nutrición y piel288
 Sección Carta de Lectores. Carta abierta a la
 Dermatología: "Un Congreso Mundial a 80 centavos".....290

VOLUMEN XIII - Nº 5 - AÑO 2007

Un logro de todos316
 Síndrome del edificio enfermo.....317

Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+,
 dos casos con progresión323
 Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.
 Comunicación de cuatro casos, tres tratados con láser329
 Melanoma: incidencia y factores de riesgo
 en nuestra institución336
 Acrospiroma ecrico: a propósito de un caso342
 Pitiriasis rosada de Gibert347
 Inmunidad innata351
 Ulcera de cuello.....368
 Sección La Piel en las Letras. *Linterna mágica*371
 Sección Carta de Lectores. Acrospiroma ecrico:
 a propósito de un caso372



Poco se sabe sobre la eficacia e inocuidad de los rayos UVB de banda angosta como tratamiento para el eccema de manos. Los autores comparan la eficacia de dicho método con PUVA tópico en pacientes con eccema de manos crónico de tipo seco y dishidrótico rebeldes a las terapéuticas convencionales. La irradiación con UVB-BA tuvo como dosis inicial 150 mJ/cm2 por cada paciente. En cada sesión, se fue aumentando un 20% hasta una dosis final de 2000 mJ/cm2. La diferencia en la respuesta clínica entre las dos modalidades de tratamiento no fue estadísticamente significativa al final del período de 9 semanas de tratamiento. El uso de la UVB fue bien tolerado en todos los pacientes, salvo una ligera xerosis que respondía al emoliente tópico. En conclusión, la UVB de banda angosta local es tan efectiva como la PUVA terapia tópica en los pacientes con eccema crónico de la mano.

Sezer E, Etikan I.
 Photodermatol Photoimmunol Photomed
 2007;23:10-14.



La acrodermatitis continua de Hallopeau es considerada hoy día como una forma de psoriasis acropustulosa que tiende a ser resistente a diversos tratamientos. Los autores presentan una paciente con placas en el aspecto dorsal de ambos dedos mayores y en el perioniquio de sus uñas. El diagnóstico de ACH se basó en hallazgos clínicos e histológicos. La paciente fue tratada con la aplicación de un ungüento conteniendo calcipotriol y dipropionato de betametasona, dos veces por día, por un mes. Los resultados terapéuticos fueron llamativamente rápidos con recuperación completa de las lesiones. Aunque el calcipotriol solo o en combinación con betametasona han sido considerados como agravantes de la enfermedad, en algunos casos su efecto beneficioso es importante y es preferible considerarlo como un agente terapéutico de primera línea en el manejo de diversas formas de psoriasis pustulosa.

Sotiriadis D, et al.
 J Dermatol Treat 2007;18:315-318.



Los autores estudian las historias de 50 casos conocidos de pénfigo vulgar que fueron tratados con pulso de dexametasona más ciclofosfamida por vía oral. Treinta y cinco mujeres y 15 varones fueron tratados, de los cuales 38 finalizaron el estudio. Se observó que 21 pacientes estaban en remisión, 10 pacientes estaban en el período de curación, 5 pacientes estaban parcialmente curados y 2 pacientes murieron. Los efectos secundarios de este método, especialmente los efectos adversos de la ciclofosfamida, fueron menores de los previamente reportados. En conclusión, la dexametasona en pulso y la ciclofosfamida oral es un método efectivo y con pocos efectos secundarios.

Momeni AZ, et al.
 J Dermatol Treat 2007;18:275-278.

