



Año del Congreso Mundial

Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

www.dermatolarg.org.ar



2007

Volumen XIII
Número 4

Octubre - 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

Órgano 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, Constantin

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.



El objeto del estudio fue comparar la sensibilidad de los 3 métodos diagnósticos más comúnmente usados para la onicomicosis. Se trataba de 96 pacientes en los cuales la onicomicosis fue evaluada con el hidróxido de potasio, cultivo e histología. El diagnóstico de onicomicosis fue confirmado en el 48,9% de los pacientes. La histología fue la prueba individual más sensible, aunque no fue significativamente diferente del examen directo. Tanto la histología como el extendido fueron significativamente más sensibles que el cultivo. La combinación más sensible en las pruebas fue el examen directo más la histología, con el 97,8% de sensibilidad. En conclusión, según estos autores de Irán, el examen directo combinado con el examen histológico es el enfoque diagnóstico más sensible con respecto a la onicomicosis.

Karimzadegan-Nia M y cols.
Australasian Journal of Dermatology 2007;48:18-21

León Jaimovich

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

Invocación al lector E. Chouela	235
---	-----

Educación Médica Continua

Etiopatogenia de la esclerosis sistémica R. A. Bodni, E. Dancziger	238
--	-----

Sección Trabajos Originales

Fibrosis sistémica nefrogénica vinculada a gadolinio con evolución fatal M. La Forgia, M. Arias, M. E. Buonsante, M. Demarchi, M. I. Hernández, M. C. Kien, R. Schiavelli, G. Pellerano	246
--	-----

Paniculitis neutrofílica asociada a leucemia promielocítica aguda M. A. Marini, G. H. Noriega, D. R. Galimberti, M. G. Marini, J. G. Casas	252
--	-----

Eritema elevatum diutinum e infección por HIV O. Stringa, C. Pascutto, D. Caiafa, C. Civitillo	257
--	-----

Sección Trabajos de Investigación

Acantosis nigricans asociada a insulinoresistencia en niños M. Larralde, M. E. Abad, D. Ibáñez Gómez, M. Virga, G. Fortunato, M. Chioconi, A. Fuentes	262
---	-----

Sección Trabajos de Revisión

- Indicaciones no convencionales del etanercept** 266
L. Jaimovich
-

Sección Casos Clínicos

- Angiomatosis bacilar: ¿resolución espontánea?** 271
M. Alperovich, R. Retamar, K. López, C. Rodríguez, M. C. Kien, G. Pellerano
-

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?

- Erupción vesicoampollar en tronco y miembros** 276
V. Muchnik, M. Beruschi, E. Dancziger
-

Sección Dermatopatología

- Razonando el diagnóstico: amiloidosis maculosa** 280
M. C. Corbella, R. G. Schröh
-

Sección Dermatólogos Jóvenes

- Eritema multiforme** 283
M. G. Marini, D. Galimberti, V. Hervat, F. Renis
-

Sección La Piel en las Letras

- 287
A. Abeldaño, M. I. Hernández
-

Sección Dermatogrilla

- Nutrición y piel** 288
C. Franco, M. F. Agriello, M. Arias
-

Sección Cartas de Lectores

- Carta abierta a la Dermatología: “Un Congreso Mundial a 80 centavos”** 290
O. Bianchi
-

Perlas Dermatológicas

- L. Jaimovich, L. Moyano de Fossati, A. Campos Carlés
-

Invocación al lector

Advertencia: usted, que comienza a leer en forma habitual, está por comenzar a transitar un camino sin retorno que lo llevará a conocer placeres insospechados.

También le provocará una sensación de insatisfacción permanente, porque siempre tendrá gusto a poco, siempre le faltará algo, siempre un texto lo estará esperando pacientemente en su escritorio.

Hasta ahora, gozaba de la felicidad del que sabe poco. Al leer en forma constante, usted aprenderá.

Y cuando usted sepa algo más de la Dermatología, de la Medicina, del ser humano, de la vida, se dará cuenta de la magnitud de todo lo que desconoce.

Y perderá para siempre la falsa felicidad que provoca la ignorancia.

Y, como dijo Don Quijote: *“que el que lee mucho y anda mucho, ve mucho y sabe mucho”*.¹

Pero tenga cuidado, no se confunda, que información no es conocimiento.

Como dice Mario Bunge, *“para transformarse en conocimiento, la información debe ser evaluada como verdadera o falsa, pertinente o irrelevante, práctica o impráctica, interesante o tediosa. La información contenida en un texto científico no es conocimiento; se transforma en conocimiento a medida que el texto se lee o escucha y se comprende. El motivo es que no hay conocimiento sin sujeto cognoscente”*.²

Hoy, gracias a Internet, podemos acceder a los resúmenes de todas las publicaciones científicas indexadas en Medline; mediante los buscadores podemos conseguir aun más información.

Pero Internet es sólo una herramienta y, si no utilizamos un espíritu crítico, es también la Biblioteca de Babel, donde todo lo bueno o lo malo, lo lindo o lo feo, lo útil o lo prescindible, lo válido y lo falso se encuentran por igual.

Y la trampa está en los resúmenes. Éstos sólo sirven apenas para saber de qué se trata el artículo, y nunca los utilice como una fuente en sí misma. Únicamente leyendo el artículo completo, usted podrá juzgar si merece la pena para ser tomado en consideración.

Y considere que la publicación de un artículo en una revista científica ha pasado por un filtro severo, el de su comité de redacción y de sus revisores, que validan la metodología y seriedad de la información que se publica.

Claro, no todas las publicaciones científicas juzgan con la misma severidad. Muchas veces, lo que es rechazado en una revista de primera línea aparece publicado en otra de menor nivel de exigencia, ya que las grandes revistas científicas rechazan, por diversos motivos, hasta el 90% del material que reciben.

Aun así, no crea todo lo que lee. Y más aún. No se lo crea para siempre.

Los revisores son producto de su tiempo y juzgan los trabajos de acuerdo con los paradigmas vigentes y al grado de desarrollo científico alcanzado para ese momento.

Pero publicar responde a una necesidad de trascender, de ser reconocido, de comunicar un conocimiento o un método, algo que creemos que los demás no conocen o no está suficientemente bien divulgado.

En el transcurso de mi vida profesional, he publicado sobre cosas que creía válidas ayer y ya no lo son hoy, he presentado casos con diagnósticos que hoy ya no existen, he alegado mecanismos fisiopatológicos que hoy nos resultarían ridículos y extravagantes y he recomendado tratamientos que, a la luz del conocimiento actual, no tenían ningún fundamento o bien sus efectos adversos superaban a sus ventajas terapéuticas.

Le recomiendo un ejercicio: busque en la biblioteca una revista científica de hace 30 o 40 años y verá qué divertido y cruel es juzgar el ayer con los ojos de hoy.

Se dará cuenta de cuántas aberraciones fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas, que eran verdad en ese momento, son ridículas en el día de hoy. E imagine cuánto de lo de hoy persistirá mañana.

Cuando le digo que tenga cuidado al leer, me refiero especialmente a dos tipos de trabajos científicos.

En primer lugar, aquellas comunicaciones de un caso clínico raro que alegan ser la primera de la literatura, con la esperanza de que el apellido del autor quede vinculado para siempre a ese cuadro clínico en particular. Éste sólo se diferencia de otros similares por un rasgo mínimo, y el autor no toma en cuenta que la Naturaleza es voluble e inconstante en su expresión.

Ese autor filatelista no comprendió que la Historia digiere con facilidad a los apellidos y siempre habrá alguien que integre dicho caso en una entidad más amplia.

Con lo que hay que tener especial cuidado es con los ensayos clínico-terapéuticos.

Hay mucho que decir en cuanto a sesgos en la selección de los pacientes, el método empleado en la ejecución del ensayo clínico, en la determinación de los objetivos terapéuticos a alcanzar y el análisis de los resultados.

Aun cuando la metodología empleada y el análisis estadísticos sean correctos, usted debe plantarse críticamente frente a este tipo de publicaciones.

Tomemos el caso del tratamiento de la psoriasis. En la década del 80 discutíamos el metotrexato, en la del 90 el PUVA y en el 2000 a los biológicos.

En los ochenta, considerábamos que un paciente tenía psoriasis severa cuando la psoriasis afectaba una gran superficie cutánea, lo que justificaba el empleo de una medicación tan discutida en ese momento como el metotrexato.

Claro, solo importaba la enfermedad en sí misma, no el impacto de ésta sobre la calidad de vida del paciente.

Hoy consideramos como psoriasis moderada a severa la de un paciente que tenga afectado más del 5 al 10% de su superficie corporal.

Los ensayos clínicos realizados para evaluar los nuevos tratamientos de la psoriasis están bien diseñados para demostrar cuál es su eficacia, pero sólo registran los efectos adversos de corto plazo.

En general, el seguimiento por protocolo de los pacientes no va más allá de semanas o meses, mientras que la psoriasis es una enfermedad para toda la vida.

Y recordemos que, para poder determinar el efecto carcinogénico del PUVA en estos pacientes, fue necesario seguir una cohorte de pacientes por muchos años, ya que este efecto quedó demostrado luego de un promedio de seguimiento de 5,7 años.³

Otro problema que los estudios de corto plazo de seguimiento no pueden detectar es que muchos pacientes dejan de adherir al tratamiento con el transcurso del tiempo, ya sea por los efectos adversos, por la pérdida progresiva de efecto terapéutico o bien por interrupción de tratamiento por razones no médicas.

Los estudios clínicos de nuevos medicamentos se realizan con un diseño determinado y adecuado para cumplir con los requisitos mínimos para su aprobación por las agencias reguladoras nacionales o internacionales.

Pero a la luz de ciertas experiencias ya vividas con algunos antiinflamatorios de última generación o con los nuevos medicamentos para la diabetes, que primero fueron aprobados con un perfil de seguridad aceptable y luego se demostró sus efectos adversos, debemos estar alertas y continuar con el seguimiento de las publicaciones científicas posteriores sobre el mismo tema.

J. Avorn, profesor de Medicina de Harvard Medical School, dice: "La aprobación, prescripción y vigilancia de seguridad de los medicamentos implica una mezcla complicada de ciencia, leyes regulatorias, juicio clínico, negocio y política".⁴

Por eso invoco a su raciocinio y espíritu crítico, estimado lector, para que sea cuidadoso con la lectura de artículos científicos y, más aún, cuando escriba usted algún trabajo científico y lo envíe para su publicación pueda evitar cometer los mismos errores que yo.

Como despedida, le pido que medite sobre un soneto(*) tan actual como lo era entonces (transcripto al pie), de Francisco de Quevedo (1580-1645).⁵

Edgardo Chouela

(*) "Gustoso el autor con la soledad y sus estudios, escribió este soneto:

*Retirado en la paz de estos desiertos,
con pocos, pero doctos libros juntos,
vivo en conversación con los difuntos,
y escucho con mis ojos a los muertos.*

*Si no siempre entendidos, siempre abiertos,
o enmiendan, o fecundan mis asuntos,
y en músicos callados contrapuntos
al sueño de la vida hablan despiertos.*

*Las grandes almas, que la muerte ausenta,
de injurias de los años vengadora,
libra, ¡oh gran don Josef!, docta la imprenta.*

*En fuga irrevocable huye la hora;
pero aquella el mejor cálculo cuenta,
que en la lección y estudios nos mejora".*

Referencias

1. Miguel de Cervantes Saavedra. El Ingenioso Hidalgo Don Quijote de la Mancha; Segunda parte, Capítulo XXV. Ediciones Océano SA, 1990, Madrid (p. 752).
2. Mario Bunge. Información + evaluación = conocimiento. Pliegos de Yuste 2003; N° 1. [http://www.fundacionyuste.org/acciones/pliegos/contenidos.asp?](http://www.fundacionyuste.org/acciones/pliegos/contenidos.asp)
3. Joel M. Gelfand. Long term treatment for severe psoriasis. Arch Dermatol 2007;143:1191-1193.
4. Jerry Avorn. Keeping science on top in drug evaluation. NEJM 2007;357:633-635.
5. Francisco de Quevedo. Antología poética. Edición de R. E. Scarpa. Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, 2002. Edición digital basada en la 5ª ed. de Madrid, Espasa Calpe, 1967. www.cervantesvirtual.com



El imiquimod en crema al 5% se ha mostrado eficaz en prevenir recurrencia de queloides en lóbulo de orejas. Se evaluó la posibilidad de una acción semejante en la cirugía de queloides localizados en región preesternal. Posteriormente a la escisión quirúrgica se indicó colocar imiquimod por la noche durante 8 semanas. En todos los casos las lesiones cicatrizaron bien en 6-8 semanas y permanecieron estables mientras se continuó aplicando la crema. Efectos colaterales fueron ardor y dolor aceptables. Sin embargo, las lesiones recidivaron a las 4 semanas de suspender el tratamiento. Por lo tanto, en región preesternal su acción está limitada a la permanencia del tratamiento.

Malhotra AK
Dermatology 2007;215:63-65

Lilian Moyano de Fossati



La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) ha publicado 12 recomendaciones clave para el manejo (diagnóstico, tratamiento, seguimiento) del lupus eritematoso sistémico (incidencia: 30 a 50 por 100.000). Estas incluyen: nuevos signos clínicos, manifestaciones neurológicas, laboratorio de rutina, pruebas inmunológicas, índices de actividad global, identificación de asociaciones patológicas (hipertensión, dislipidemias, linfomas no Hodgkin) lupus neuropsiquiátrico, lupus y embarazo, complicaciones renales. Su tratamiento sin afectación interna debería basarse en antimaláricos y corticoides; en pacientes con complicaciones, azatioprina, metotrexato y mofetil micofenolato (menor toxicidad a largo plazo). Las manifestaciones psiquiátricas pueden tratarse con estos últimos. Frente a anticuerpos antifosfolípidicos puede usarse aspirina en bajas dosis para prevenir trombosis y abortos espontáneos.

Bertsias GK y cols.
Ann Rheum Dis 2007 Jul 5 [Epub ahead of print]

Alejandro Campos Carlés



Anteriormente, la aprobación de la talidomida regía como alternativa en mielomas refractarios y recurrentes. Su autorización temporaria en Francia como terapia de primera opción contra mieloma múltiple se basó en datos de tres grupos (Intergroup Francophone de Myelome, IFM) sobre 447 pacientes (1999-2006), en quienes se observó que con melfalán/prednisona más talidomida la sobrevida era significativamente mayor que con otras combinaciones de quimioterapia (53,6 vs. 32,2 meses). Aunque bien tolerada, esta combinación provocó un aumento en el riesgo de embolia pulmonar y trombosis venosa, neuropatía y constipación.

Waknine Y
Medscape Med News 2007

ACC

SECCIÓN EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Etiopatogenia de la esclerosis sistémica

Systemic sclerosis pathogenesis

Rosa Ana Bodni*, Elina Dancziger**

*Médica dermatóloga. **Jefa de la Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Palabras clave: esclerosis sistémica.

Key words: systemic sclerosis.

Dermatol Argent 2007;13(4):238-245

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia es una enfermedad rara de origen desconocido que afecta más frecuentemente a las mujeres que a los hombres, generalmente en la edad media de la vida, aunque existe una forma infantil.

Las manifestaciones clínicas son variadas: pueden expresarse sólo en la piel, como en el caso de la esclerodermia localizada, o adquirir un compromiso sistémico en la esclerosis sistémica (ES). El rasgo distintivo, que le da además el nombre a la enfermedad, es el engrosamiento cutáneo.

La palabra esclerodermia deriva del griego *skleros*, que significa duro, y *derma*, piel. La evolución y el pronóstico dependen de la forma clínica de la enfermedad. En la ES, la expectativa de vida se ve alterada a expensas del compromiso cardiopulmonar y renal.

Aunque no existe aún una teoría unificadora para explicar su patogenia, se sabe que los procesos más importantes que tienen lugar y originan el daño de los diversos órganos son: 1) la producción descontrolada y desmedida de los componentes de la matriz extracelular; 2) la alteración de los vasos sanguíneos y 3) la activación del sistema inmune con liberación de autoanticuerpos y citoquinas. Este trabajo intenta hacer una reseña acerca de las distintas teorías que apuntan a la comprensión de estos fenómenos.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La ES (Cuadro 1) es una enfermedad rara pero potencialmente devastadora. Su incidencia varía entre 3 y 21 casos por millón de habitantes y su prevalencia, entre 105 y 242 por millón de habitantes. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres, con una relación 4 a 1. Predomina entre los 30 y 50 años aunque puede afectar todas las edades. La transmisión familiar es infrecuente.¹⁻³

El signo clínico más importante para el diagnóstico es la esclerosis de la piel, que típicamente comienza con tumefacción de dedos y manos.⁴

Formas clínicas

Esclerosis sistémica limitada

La esclerosis sistémica limitada (ESL) se define como engrosamiento o esclerosis de la piel en áreas distales a codos y rodillas, con o sin alteraciones faciales.⁴ La esclerodactilia es típica, con antecedente de fenómeno de Raynaud de varios años de evolución.

La progresión en extensión y gravedad es lenta.⁵ A nivel cutáneo es de tipo centrípeto, de distal a proximal. Abarca el 60% de los casos de ES y generalmente afecta a mujeres de mayor edad que la esclerosis sistémica difusa (ESD).

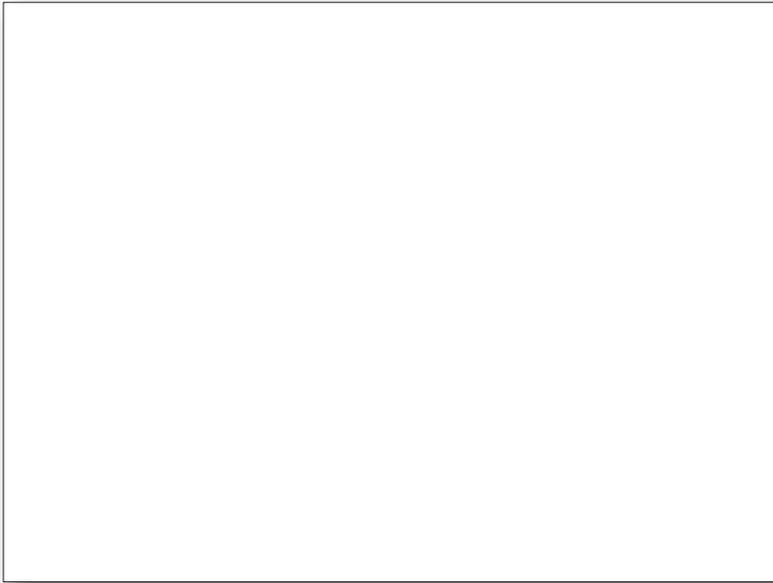


Foto 1. ESL. Obsérvese la facies de pájaro con arrugas radiadas peribucales y telangiectasias.



Foto 2. ESL. Esclerosis con cicatrices digitales y calcinosis cutánea en antebrazo.

A nivel facial, se manifiesta la llamada “facies de pájaro” (Foto 1), con pérdida de los pliegues, afinamiento de la nariz y microstomía. Se suman adelgazamiento de los labios, arrugas radiadas peribucales “en bolsa de marinero”, dificultad para sacar la lengua por esclerosis del frenillo y pérdida de piezas dentarias.⁴⁻⁶

Presenta además telangiectasias faciales y digitales.¹ Las alteraciones vasculares de los dedos derivan en pequeñas cicatrices estrelladas en los pulpejos: signo de mordedura de rata. La calcinosis dérmica (Foto 2) es una manifestación cutánea secundaria a la isquemia localizada, que puede verse en todas las formas de ES, pero caracteriza principalmente al CREST (calcinosis,

Raynaud, compromiso esofágico, esclerodactilia y telangiectasias), que estaría comprendido en la ESL.⁵ La videocapilaroscopia del lecho ungueal ayuda a distinguir entre el fenómeno de Raynaud primario y secundario y al diagnóstico precoz de esclerodermia.^{7,8} En la ESL muestra dilatación de capilares y hemorragias en los lechos ungueales, usualmente sin destrucción capilar.^{1,8}

El *compromiso sistémico* se expresa en alteraciones de la motilidad esofágica, articulares e hipertensión pulmonar (HTP), con o sin enfermedad intersticial pulmonar (Cuadro 2).⁵

Esclerosis sistémica difusa

El engrosamiento cutáneo es tanto proximal como distal a codos y rodillas, con o sin alteraciones en cara o tronco.⁴ La extensión puede ser centrípeta como en la ESL, o centrífuga de proximal a distal, con comienzo en tronco.¹¹⁻¹³ Comparte muchas de las características clínicas de la ESL pero, a diferencia de ésta, se instala en forma brusca con una tumefacción no depresible de manos y pies asociada a fenómeno de Raynaud de reciente aparición y a una extensa induración de la piel corporal.

La capilaroscopia permite observar megacapilares, hemorragias, pérdida de capilares y cambios estructurales. En los estadios más avanzados, además de la desorganización arquitectural y pérdida de capilares prominentes, se destacan capilares ramificados, muy pocos capilares gigantes, ausencia de hemorragias y grandes áreas avasculares.⁸

Compromiso visceral: se manifiesta en forma más precoz que en la ESL, generalmente en los primeros tres años de enfermedad, y puede presentar, entre otros, trastornos gastrointestinales, renales, pulmonares y cardíacos (Cuadro 2).¹

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Autoanticuerpos (Cuadro 3)

En la ES, los autoanticuerpos constituyen marcadores biológicos confiables, útiles para el diagnóstico y como predictores del tipo de forma clínica, compromiso de órganos internos y severidad. Generalmente están presentes desde el inicio de la enfermedad, con alguna fluctuación en su título a lo largo de la evolución del trastorno.^{2,9} **El riesgo de muerte se asocia directamente con el patrón de autoanticuerpos.**^{2,14,15} Su estudio abre la posibilidad de un tratamiento precoz para los pacientes en los que la ecuación riesgo/beneficio terapéutico sea más favorable.¹⁶ En más del 90% de los pacientes con ES se encontró positividad para anticuerpos antinucleares.¹⁷ Los

Cuadro 1. Esclerodermia sistémica. Clasificación (modificado de Yu y Eisen).¹

Preesclerodermia

- Fenómeno de Raynaud más alteración de los capilares de los pliegues ungueales.
- Alteraciones isquémicas digitales.
- Autoanticuerpos antinucleares circulantes específicos de la enfermedad (antitopoisomerasa I, anticentrómero o nucleolares).

Esclerodermia sistémica difusa (ESD)

- Alteraciones cutáneas (tumefacción e induración) en el curso de un año, después de la instalación del fenómeno de Raynaud.
- Compromiso de la piel troncal y acral (proximal a codos y rodillas).
- Frotos por fricción tendinosa.
- Enfermedad pulmonar intersticial temprana y significativa.
- Insuficiencia renal oligúrica.
- Enfermedad gastrointestinal difusa.
- Compromiso miocárdico.
- Dilatación y destrucción de los capilares de los pliegues ungueales.
- Anticuerpos antitopoisomerasa I positivos en 30% de los pacientes.

Esclerodermia sistémica limitada (ESL)

- Fenómeno de Raynaud durante años o décadas.
- Compromiso de la piel limitado a la cara, manos, pies y antebrazos (distal a codos y rodillas).
- Incidencia tardía significativa (10-15%) de hipertensión pulmonar, con enfermedad pulmonar intersticial o sin ella, calcificaciones cutáneas, telangiectasias y compromiso gastrointestinal.
- Prevalencia elevada de ACA (70-80%).
- Dilatación de las asas capilares de los pliegues ungueales, por lo general sin destrucción capilar.

Esclerodermia "sin esclerodermia"

- Ausencia de compromiso cutáneo.
- Fenómeno de Raynaud.
- Presentación con fibrosis pulmonar, esclerodermia, crisis renal, compromiso cardíaco o gastrointestinal.
- Pueden detectarse anticuerpos (Scl-70, ACA, nucleolares).

anticuerpos anticentrómero (ACA) se expresan en el 80-90% de los pacientes con ESL, mientras que los anticuerpos antitopoisomerasa I están presentes en el 30% de los que padecen la forma difusa. Es raro que coexistan estos dos anticuerpos.² En el Cuadro 3 se detallan los anticuerpos encontrados en estos pacientes así como sus correspondientes implicaciones clínicas.

Otros factores de mal pronóstico

- Afectación pulmonar: HTP y fibrosis pulmonar;¹ difusión de monóxido de carbono inferior al 40%.¹⁴
- Compromiso cardíaco.^{1,14}
- Nefropatía.¹⁴
- Esclerosis proximal en miembros y piel del tronco (correlaciona con la severidad del compromiso pulmonar, cardiovascular y renal).²
- Eritrosedimentación de más de 15-25 mm de Hg y hemoglobina inferior a 12,5-11g/dl también se asocian a un importante incremento de la mortalidad.²

Cuadro 2. Manifestaciones sistémicas en la ES.

- **Gastrointestinales:** dismotilidad esofágica, esofagitis crónica, distensión abdominal y síndrome de mala absorción.
- **Respiratorias:** fibrosis pulmonar e HTP.^{1,9}
- **Cardiovasculares:** fibrosis miocárdica, Raynaud miocárdico, arritmias, derrame pericárdico y cor pulmonale secundario a HTP.^{1,9}
- **Renales:** insuficiencia renal de progresión lenta. Crisis renal esclerodérmica con hipertensión arterial maligna e insuficiencia renal rápidamente progresiva.^{9,10}
- **Musculoesqueléticas:** artritis y sinovitis, contracturas severas en flexión y reabsorción de las falanges distales.^{1,9}
- **Otras:** hipotiroidismo, disfunción eréctil, síndrome sicca, neuralgia del trigémino, disfonía por compromiso de las cuerdas vocales y compromiso urinario hemorrágico.⁹

Los pacientes con ESL generalmente mueren de causas ajenas a su enfermedad. La principal causa de muerte relacionada es la HTP, y la sobrevivida a 5 años es del 86%.

La mortalidad global de pacientes con ESD a 5 años es del 40-50% y las principales causas de muerte son el compromiso intersticial pulmonar y la enfermedad renal.^{1,4}

ETIOPATOGENIA

Al presente no existe una hipótesis única para explicar la patogénesis de la ES. Los tres fenómenos patológicos más importantes son: 1) la fibrosis; 2) el compromiso microvascular con obliteración de la luz de las pequeñas arterias y arteriolas, y 3) la activación inmunológica. Los protagonistas celulares son: los fibroblastos, las células endoteliales y las células del sistema inmune. La respuesta inmunológica está mediada por linfocitos T y B activados e incluye la producción de autoanticuerpos, algunos muy específicos para la enfermedad, y la liberación de linfocinas y factores de crecimiento.^{9,17}

Existe fuerte evidencia de que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de la ES. En los fibroblastos, la activación descontrolada y persistente de los genes que codifican el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular da por resultado la fibrosis.⁹ El factor de riesgo más importante para desencadenar una ES es la historia familiar (1,6% de ocurrencia en familiares *versus* 0,026% en la población general).¹⁹ La prevalencia de ES se encuentra aumentada en los aborígenes de la tribu *choctaw* de Oklahoma hasta 50 veces; y es mayor en negros que en blancos. Pero ciertos haplotipos de HLA humano estarían más relacionados con la expresión de un patrón de autoanticuerpos que con el desarrollo de la enfermedad propiamente dicha.¹

Los factores ambientales jugarían un papel fundamental. Han sido involucrados distintos agentes físicos, químicos e infecciosos. Se sugirió, entre estos últimos, a los herpes virus, retrovirus y citomegalovirus (CMV).^{9,20}

Los autoanticuerpos específicos serían producidos en respuesta a un antígeno con "mimetismo molecular", es decir, hacia un antígeno propio que posee epitopes con similitud estructural a pro-

Cuadro 3. Anticuerpos hallados en pacientes con ES.

	Anticuerpo	Antígeno contra el que se dirige	Implicancia clínica
Anticuerpos antinucleares	Scl-70	DNA topoisomerasa I.	ESD de peor pronóstico con enfermedad pulmonar intersticial severa e insuficiencia cardíaca derecha. ^{2,4,14,16} Sus niveles correlacionan con la actividad y severidad. ¹⁷
	Anticentrómero (ACA)	Antígenos proteicos unidos al DNA del centrómero. CEMP A, B y C.	ESL de curso más benigno. HTP a largo plazo - úlceras digitales recurrentes. ^{1,2,4,14}
	AntiU1 RNP	Ribonucleoproteínas U1.	Enfermedad mixta del tejido conectivo. Fibrosis pulmonar en pacientes con ES. ¹³
	Antihistona	Histonas	ESD con fibrosis pulmonar severa. ⁵
Anticuerpos antinucleolares	AntiRNA polimerasa. Totales: I, II y III.	RNA polimerasa I, II y III.	ESD. Enfermedad rápidamente progresiva y aumento de la mortalidad por causa cardíaca y renal. ¹⁴
	AntiRNA polimerasa III.	RNA polimerasa III.	HTA renovascular. ²
	Antifibrillarina.	Fibrillarina (U3 RNP).	ESD severa. Enfermedad vascular y cardiopulmonar. ^{5,9}
	AntiPM-Scl.	Complejo exosoma humano. Componentes granulares nucleolares. Polipéptidos PM-Scl 75 y 100 kDa.	Síndrome de superposición esclerodermia/polimiositis. ⁹ Asociación menos frecuente con esclerodermia. ¹³
	AntiTh/To.	Complejo de ribonucleoproteínas pequeñas Th/To.	Subgrupo de ESL con cambios cutáneos y vasculares menos prominentes, asociada a fibrosis intersticial, HTP, compromiso de intestino delgado, hipotiroidismo y menor supervivencia que los ACA positivos. ¹⁸
	AntiKu.	Heterodímero proteico que une DNA.	En polimiositis/esclerodermia; HTP; esclerodermia y LES. ¹³

teínas virales o bacterianas. En el suero de pacientes con ES se han detectado anticuerpos antiproteínas retrovirales y antiCMV, mientras que en pacientes infectados con CMV se encontraron cambios vasculares fibroproliferativos y anticuerpos antinucleares elevados. El mimetismo molecular relaciona el anticuerpo contra la proteína UL94, derivada del CMV, con la patogenia de la ES de la siguiente manera: el epítipo de la proteína UL94 es homólogo a la molécula NAG-2 (proteína transmembrana Novel Antigen-2) expresada en la superficie de los fibroblastos dérmicos y las células endoteliales. Los anticuerpos antiUL94 activan al fibroblasto y a las células endoteliales e inducen la apoptosis de estas últimas.²⁰ Se han demostrado, además, secuencias homólogas entre proteínas retrovirales y el antígeno topoisomerasa I, que es el blanco de los anticuerpos Scl-70 (anticuerpos antitopoisomerasa I) en los pacientes con ES.

La exposición a solventes orgánicos sería un factor ambiental de importancia como desencadenante de la enfermedad. Es discutida la relación de la ES con la exposición al sílice y al polvo de metales.⁹

Se ha observado que el grado de infiltración linfocitaria correlaciona con la severidad y progresión de la esclerosis cutánea. Las células predominantes son los linfocitos T CD4 oligoclonales, que liberan citoquinas y factores de crecimiento que inician o perpetúan la fibrosis, así como las alteraciones vasculares. Se destacan como profibróticos el factor de crecimiento transformante β (TGF β) y el factor de crecimiento del tejido conectivo. Los

fibroblastos en la ES expresan niveles elevados de receptores para TGF β en su superficie. El TGF β estimula en ellos la síntesis de la matriz extracelular por la producción de colágeno y otras proteínas. El TGF β también disminuye la producción de metaloproteinasas que degradan colágeno, previniendo la degradación de la matriz extracelular.^{9,21}

Los linfocitos B (LB) tienen un papel importante en la autoinmunidad por varios mecanismos: como células presentadoras de antígenos, al producir anticuerpos y como promotores inflamatorios y de fibrosis a través de la liberación de citoquinas.

En los pacientes con ES se observa una elevación en el número de LB totales, con aumento de los LB *naïf* y activación crónica de los LB de memoria. Al significativo incremento en la producción de autoanticuerpos se agrega una hiperactividad policlonal de los LB con hipergammaglobulinemia.¹⁷

Aunque se cree que los autoanticuerpos no estarían involucrados en el daño tisular y su papel en la ES se encuentra aún en estudio, su presencia es notoria, generalmente antes del inicio de la enfermedad, y constituyen muy buenos marcadores pronósticos del tipo de forma clínica y severidad.

La activación de los LB frente a antígenos propios o extraños es modulada por ciertos reguladores positivos y negativos. El CD19, molécula de superficie de los LB, es uno de los más potentes reguladores positivos para estas células, al intervenir en múltiples pasos de su activación. Los LB de los pacientes con ES sobreexpresan significativamente CD19; sus niveles son un 20%

más altos que en los controles normales y esta elevación sería específica de la ES. La sobreexpresión de CD19 induce la producción de anticuerpos.¹⁷

La IL6, una citoquina liberada por los LB, induce la producción de colágeno y glucosaminoglicanos por los fibroblastos dérmicos, estimula la proliferación y diferenciación de los LB y aumenta la producción de anticuerpos. Los niveles de IL6 son significativamente más altos en los pacientes con ES, con respecto a los controles, y correlacionan con el *score* de engrosamiento cutáneo total, que representa una medida semicuantitativa de la fibrosis cutánea.¹⁷

El proceso patológico central en la ES es la acumulación de componentes de la matriz extracelular, especialmente los colágenos I y III. Normalmente, existe un balance entre la producción y degradación de estos componentes. La degradación es producida por metaloproteinasas de la matriz (MMP). En alrededor del 50% de los pacientes con ES se encontraron autoanticuerpos antiMMP-1, y la asociación con la ESD (75%) es mayor que con la ESL (30%). Estos anticuerpos son específicos de los pacientes con ES, ya que no se encuentran en otras enfermedades autoinmunes. Actuarían inhibiendo la actividad de colagenasa de la MMP-1, y de esa manera reducirían la degradación de la matriz extracelular. Correlacionan con la extensión de la fibrosis cutánea, pulmonar y de los vasos sanguíneos renales.

En resumen: la fibrosis en los pacientes con ES puede ser el resultado, entre otros mecanismos, de la sobreexpresión de CD19, que regula positivamente la activación crónica de los LB que, a través de la liberación de citoquinas como la IL6, estimulan la fibrosis. Además, las citoquinas y factores de crecimiento liberados por los LT CD4, como el TGFβ, inician y perpetúan la fibrosis, que también se incrementa al estar inhibida la degradación del colágeno por el mismo TGFβ y los anticuerpos antiMMP-1.¹⁷

Las alteraciones de los vasos sanguíneos de la piel y órganos internos, en la ES, se caracterizan por un infiltrado celular perivascular y fibrosis. Los fibroblastos sufren quimioatracción hacia los vasos sanguíneos, mediada por citoquinas, y aumentan la síntesis de colágeno y su depósito en las paredes vasculares.

Las citoquinas liberadas por los linfocitos causan injuria del endotelio vascular, exponiendo el subendotelio a las plaquetas circulantes que se adhieren provocando trombos.^{9,17}

Las células endoteliales normalmente secretan sustancias vasodilatadoras que controlan el tono vascular, como la prostaciclina y el óxido nítrico. Por otro lado, también producen endotelina I, que además de ser un vasoconstrictor potente, estimula la producción de la matriz extracelular y su depósito en las paredes vasculares. Los pacientes con ES tendrían una deficiencia relativa de sustancias vasodilatadoras y mayores niveles de endotelina I. Esto llevaría a hipoxia vascular que, además de provocar injuria endotelial, aumenta la expresión del gen que codifica el colágeno, reiniciando el proceso de fibrosis-injuria vascular.⁹

Una nueva línea de investigación sobre el origen de la ES que ha despertado interés en los últimos años es la del microqui-

merismo.⁹ En la mitología griega, las quimeras eran monstruos, mitad animal-mitad humano, como los centauros, las sirenas o el minotauro.²² Se denomina microquimerismo a la presencia, en un organismo, de una pequeña población de células provenientes de otro individuo.²³ El microquimerismo de células fetales se define como la persistencia de células fetales en órganos y circulación materna. Las células fetales circulan en las mujeres embarazadas y persisten en sangre y tejidos por décadas después del parto (hasta 27 años en un caso).^{24,25} La madre se convierte en quimérica.²⁴ La hipótesis sugiere que, durante el embarazo, células fetales o células maternas cruzan la placenta en tránsito bidireccional, y persisten en los tejidos y la circulación de la madre y el hijo como resultado de compatibilidad HLA II materno-fetal. Esta siembra de células extranjeras (alogénicas) podría ser activada por un segundo evento (agente físico, químico o infeccioso), que gatille una reacción injerto *versus* huésped, que se manifieste como una ES.⁹ Es sugestivo que la enfermedad injerto *versus* huésped, condición conocida de quimerismo que ocurre después del trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos, tenga similitudes clínico patológicas con la ES, además de con otras enfermedades autoinmunes.^{22,26}

Al considerar, en conjunto, la similitud clínico patológica de la ES con la enfermedad injerto *versus* huésped, la predilección de la ES por la mujer en la edad media de la vida y la persistencia de células fetales por tiempo prolongado, surge la hipótesis de que el microquimerismo esté relacionado con el origen de enfermedades autoinmunes como la ES, y que éstas fueran en realidad enfermedades aloinmunes.²⁷

El microquimerismo también puede ocurrir después de un aborto y de una transfusión sanguínea, desde un gemelo al otro y desde la madre al hijo. Así se explicarían los casos de hombres y mujeres que padecen ES a pesar de no haber transitado un embarazo.²⁶

Durante el primer trimestre del embarazo, la sangre fetal contiene *stem cells* mesenquimáticas, que han sido encontradas en sangre periférica materna. Estas células entrarían a la circulación materna y persistirían en nichos como la médula ósea. El número de células fetales transferidas a la circulación materna podría estar influido por la histocompatibilidad materno-fetal, además de por anomalías fetales y placentarias. Una historia previa de aborto aumenta la posibilidad de encontrar células fetales en órganos maternos hasta 2,4 veces.²⁴ Se sugiere que en la patogenia de la ES no solo estaría involucrada la presencia de células fetales sino que su número sería determinante.⁹

Según se discute en el trabajo de Khosrotehrani y Bianchi,²⁴ en el lupus eritematoso sistémico el microquimerismo fetal afecta más los tejidos dañados que los sanos, y es más frecuente en los casos más severos. En mujeres con ES, el número de células fetales presentes en sangre y otros tejidos es significativamente más alto que en los controles sanos. Es posible, también, que las células fetales no estén gatillando la enfermedad sino que migren al tejido materno afectado, si el daño supera un determinado umbral.

Estas células de origen fetal posiblemente tendrían mayor plasticidad y capacidad proliferativa que sus equivalentes adultos, y representarían la presencia de una nueva población de células adquiridas fisiológicamente.²⁴

Se plantea el interrogante de si las células microquiméricas son responsables de los eventos patológicos en la ES, o si son remanentes de un embarazo remoto, y pudieran tener un efecto benéfico para el huésped.^{28,29}

Actualmente no existe una teoría unificadora de la etiopatogenia

de la ES, aunque sí varias líneas de investigación que son objeto de estudio y proponen nuevos desafíos terapéuticos.

Rosa Ana Bodni: Bulnes 1853 PB 1 - (C1425DKE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

Tel: 4821-2808. Tel/fax: 4824-7552.

E-mail: rabodni@intramed.net

Referencias

1. Yu BD, Eisen AZ. Esclerodermia. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF y cols. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General 6ª ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 2005:1938-1948.
2. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *J B Spin* 2006; 73:490-494.
3. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
4. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic Sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683-1691.
5. Alayón C, de Anda G, Vigna I, Méndez E. Correlación clínica serológica en la esclerosis sistémica. *Arch Argent Dermatol* 2004; 54:253-260.
6. Cordero AA, Cobreros MS, Allevato MA y Donatti L. Esclerodermia. En Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Atlas Color y Texto. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 1997 pp.29-38.
7. Atzeni F, Bardoni A, Cutolo M, Hunzelmann N, et al.: Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:536-545.
8. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, et al.: Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43:719-726.
9. Jimenez SA, Derk CT: Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50.
10. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr.: Outcome of renal crisis in Systemic Sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-357.
11. Hassan ML, Gotlib N, Murmis DS, Moya Parrado E, Palero PI. Esclerodermia Difusa. *Rev Arg Derm* 1993;74:69-78.
12. Hassan ML, Antonini MC, Siritto R, Grilli J. Crest e hipertensión pulmonar. *PSA Med Arg* 1986;73:208-212.
13. Consenso de Esclerodermia. SAD Año 2006.
14. Jacobsen S, Ullman S, Qiu Sheen G, Wiik A, et al. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:2454-2459.
15. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
16. Gelber AC, Wigley FM. Disease severity as a predictor of outcome in scleroderma. *Lancet* 2002;359:277-279.
17. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Kazuhiko T, et al. Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. *Mol Immunol* 2004;41:1123-1133.
18. Mitri G, Lucas M, Fertig N, Steen V, Medsger T. A comparison between anti Th/To and anti centromere antibody positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:203-209.
19. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1359-1362.
20. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, et al. Antibodies against Human Cytomegalovirus in the pathogenesis of Systemic Sclerosis: A gene array approach (2006) *PloS Med* 3(1): e2. doi: 10.1371/journal.pmed.00300002 <<http://www.medicine.plosjournals.org/perlsro/?request=get-document&doi=101371/journal.pmed.00300002> [20 de marzo de 2007].
21. Hironobu I. Scleroderma, fibroblasts, signaling, and excessive extracellular matrix. *Curr Rheumat Reports* 2005;7:156-162.
22. Turco AE, Bambara LM. Pregnancy, microchimerism and autoimmunity: an update. *Lupus* 2004;13:659-660.
23. Pisa FE, Bovenzi M, Romeo L, Tonello A, et al. Reproductive factors and the risk of scleroderma. *Arthritis Rheum* 2002;46:451-456.
24. Khosrotehrani K, Bianchi DW. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reserve. *J Cell Sci* 2005;118:1559-1563.
25. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Silvester Sh, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *PNAS* 1996;93:705-708.
26. Nelson JL. Microchimerism and Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 1999;1:15-21.
27. Nelson, JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 1996;39:191-194.
28. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;17:86-90.
29. Artlett CM: Pathophysiology of fetal microchimeric cells. *Clin Chim Acta* 2005;360:1-8.

Etioopatogenia de la esclerosis sistémica

Systemic sclerosis pathogenesis

Rosa Ana Bodni, Elina Dancziger

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. La ESL (marque la respuesta correcta):

- a) En general se asocia con fenómeno de Raynaud de poco tiempo de evolución.
- b) Las manifestaciones sistémicas son precoces.
- c) Los ACA son positivos en más del 80% de los pacientes.
- d) Se define por esclerosis de la piel en áreas próximas a codos y rodillas con o sin alteraciones faciales.
- e) La insuficiencia renal es la principal causa de muerte relacionada.

2. La ESD (marque la respuesta incorrecta):

- a) Los síntomas esofágicos son leves y de aparición tardía.
- b) La capilaroscopia muestra dilatación y destrucción de los capilares de los lechos ungueales.
- c) La fibrosis pulmonar es una de las principales causas de muerte.

- d) Se asocia a anticuerpos antitopoisomerasa I en un 30% de los casos.
- e) Los niveles de anticuerpos Scl 70 correlacionan con la actividad y severidad de la ESD.

3. Los anticuerpos en la ES (marque la respuesta incorrecta):

- a) Son predictores de la forma clínica que se desarrollará en un determinado paciente.
- b) Los anticuerpos anti-MMP-1 tienen un papel importante en el desarrollo de la fibrosis.
- c) Los ACA y los anti-topoisomerasa I generalmente se encuentran desde el inicio de la enfermedad.
- d) Los ACA se asocian con mayor frecuencia de crisis renal esclerodérmica.
- e) Los anticuerpos anti RNA polimerasa totales se asocian con ESD rápidamente progresiva.

4. **¿Cuál de los siguientes no es un factor de mal pronóstico?**
- a) Insuficiencia cardíaca derecha.
 - b) Hemoglobina inferior a 11 g/dl.
 - c) ERS de más de 25 mm Hg.
 - d) Positividad de anticuerpos antitopoisomerasa.
 - e) Esclerosis de la piel distal a codos y rodillas.
5. **Las células que intervienen activamente en la patogenia de la ES son (marque la respuesta incorrecta):**
- a) Queratinocitos.
 - b) Fibroblastos.
 - c) Células endoteliales.
 - d) Linfocitos T.
 - e) Linfocitos B.
6. **¿Cuál de los siguientes no es un mecanismo patogénico básico en la ES?**
- a) La activación, en los fibroblastos, de los genes que codifican el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular.
 - b) La liberación de anticuerpos antitopoisomerasa I y ACA.
 - c) La activación de los linfocitos T.
 - d) La activación de los linfocitos B.
 - e) La alteración de los vasos sanguíneos de la piel y órganos internos.
7. **El microquimerismo de células fetales (marque la respuesta correcta):**
- a) Se define por la persistencia de células fetales en órganos y circulación materna.
 - b) Se produce por la incompatibilidad HLA II materno-fetal.
 - c) Se encontró sólo en la ES y sería específico para esta enfermedad.
 - d) Es el hallazgo de quimeras microscópicas en hijos de madres con ES.
 - e) Es el proceso por el que las células fetales son retenidas en la placenta.
8. **Señale cual de las siguientes aseveraciones es correcta**
- a) El grado de infiltración linfocitaria no se correlaciona con la severidad y progresión de la esclerosis cutánea.
 - b) El factor de crecimiento transformante β (TGF β) y el factor de crecimiento del tejido conectivo tienen una acción profibrótica.
 - c) El TGF β aumenta la producción de metaloproteinasas que degradan el colágeno.
 - d) La IL6 disminuye la proliferación y diferenciación de linfocitos B.
 - e) La sobreexpresión de CD19 induce la activación de los linfocitos T.
9. **¿Cuál de las siguientes aseveraciones no es correcta?**
- a) Normalmente existe un balance entre la producción y degradación de los componentes de la matriz extracelular.
 - b) La degradación de la matriz extracelular es inhibida por acción de los auto- anticuerpos anti MMP-1.
 - c) Los anticuerpos antiMMP-1 no son específicos de la ES ya que se encuentran en otras enfermedades autoinmunes.
 - d) La fibrosis en los pacientes con ES puede ser el resultado de la sobreexpresión de CD19, que regula la activación de los LB.
 - e) Las citoquinas liberadas por los linfocitos pueden causar injuria vascular y neoformación de colágeno.
10. **El microquimerismo se puede desarrollar (marque la respuesta incorrecta):**
- a) De un gemelo al otro.
 - b) Por el pasaje transplacentario de células maternas.
 - c) Después de un aborto.
 - d) Después de una transfusión sanguínea.
 - e) Solamente en mujeres.

Respuestas correctas Volumen XIII - Nº 3 - 2007

1-c; 2-e; 3-d; 4-e; 5-a; 6-e; 7-e; 8-d; 9-e; 10-e; 11-d; 12-e; 13-e

SECCIÓN TRABAJOS ORIGINALES

Fibrosis sistémica nefrogénica vinculada a gadolinio con evolución fatal

Nephrogenic systemic fibrosis related to gadolinium with fatal outcome

Marta La Forgia*, Mariana Arias**, María Eugenia Buonsante***, Mariana Demarchi***, María Inés Hernández***, María Cristina Kien****, Rubén Schiavelli*****, Graciela Pellerano*****

* Médica de planta. ** Jefa de Residentes. *** Médica dermatóloga. **** Médica dermatóloga. Jefa de Sección Dermatología. ***** Jefe Unidad Nefrología. ***** Jefa de Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".

Fecha de recepción: 12/7/07

Fecha de aprobación: 26/8/07

RESUMEN

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), primero conocida como dermatopatía fibrosante nefrogénica, es una rara entidad recientemente descrita que se desarrolla en pacientes insuficientes renales. Nuevas evidencias relacionan la FSN con medios de contraste basados en gadolinio (MCBG). Diagnosticamos esta enfermedad en una paciente femenina adulta de 33 años con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis. Un mes previo al inicio de los síntomas había recibido MCBG. Al examen físico presentaba placas firmes en ambos miembros superiores e inferiores, con endurecimiento y engrosamiento cutáneo marcado, que posteriormente se extendieron a abdomen inferior y mamas. Asociaba dolor, contracturas articulares en flexión y movilidad restringida. Evolucionó con progresión del cuadro, falleciendo al mes de la primera consulta. La FSN puede presentar una evolución rápidamente progresiva que resulta en discapacidad e incluso la muerte. Esto hace necesaria una revisión sobre su posible vinculación con MCBG y sobre las precauciones sugeridas para su indicación en estos pacientes (Dermatol Argent 2007;13(4):246-251).

Palabras clave: fibrosis sistémica nefrogénica; dermatopatía fibrosante nefrogénica; gadolinio.

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF), formerly known as nephrogenic fibrosing dermatopathy, is a rare, recently described entity, developed in the setting of renal failure. Recently evidences relate gadolinium-based contrast agents (GBCA) with NSF. We diagnosed NSF in adult female aged 33 years old with end-stage renal disease. By the time of the onset of the disease she had undergone hemodialysis and had received GBCA a month ago. On physical examination she showed firm plaque-like lesions on both lower and upper limbs with an outstanding thickening and hardening of the skin. Lesions extended to lower abdomen and breasts. She was affected by pain, limb-joint contractures and restricted mobility. She had a fatal outcome one month later. NSF rapidly progressive nature resulting in disability and even death makes necessary a review about gadolinium's relationship and precautionous use of this agent in this setting (Dermatol Argent 2007;13(4):246-251).

Key words: nephrogenic systemic fibrosis; nephrogenic fibrosing dermatopathy; gadolinium.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), primero conocida como dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), es una rara enfermedad fibrosante reconocida desde 1997 y descrita en la literatura en 2000 por Cowper y cols. en pacientes renales dializados.¹ Más de 200 casos fueron posteriormente comunicados, siempre en pacientes insuficientes renales, la mayoría en hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero también en trasplantados renales, hepáticos o en insuficiencia renal aguda.²

Si bien los hallazgos cutáneos constituyen los predominantes, la enfermedad involucra órganos internos y puede producir discapacidad y muerte.³ Recientemente la patología ha concitado interés dada su probable vinculación con los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) que se usan en resonancia magnética (RM).⁴

Presentamos un caso de FSN asociado a exposición a MCBG con desenlace fatal, y revisamos las evidencias de vinculación y las precauciones para el uso de MCBG en dicho contexto.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 33 años. Acude a la consulta (diciembre 2005) derivada de Nefrología por presentar cambios en la consistencia cutánea y dolor de 2 meses de evolución, que se habían iniciado en miembros inferiores (MMII) y progresaron a miembros superiores (MMSS).

Antecedentes personales: portadora de malformación urológica congénita que se manifestó por infecciones urinarias (IU) a repetición desde 1979, inicia hemodiálisis (HD) en 1985. Ese mismo año recibe un injerto renal de dador vivo relacionado que pierde en el 2001 tras IU múltiples, por lo que reingresa a HD de nuestro hospital, realizándose la nefrectomía del injerto. En 2003 se diagnostica hiperparatiroidismo secundario, realizándose paratiroidectomía total con reimplante y, ante recidiva en 2005, nueva paratiroidectomía con reimplante preesternal. También ese año se detecta un patrón protrombótico con anti-trombina III disminuida (53%), proteína C activada disminuida (51%) y resistencia a proteína activada; se agotan los accesos vasculares para HD y padece un accidente vasculoencefálico (accidente isquémico transitorio con paresia faciobraquicrural izquierda) por lo que inicia anticoagulación con acenocumarol. Durante el período en HD recibió múltiples transfusiones sanguíneas y padeció numerosas infecciones asociadas a catéter y coleditiasis, y recibió además



Foto 1. Compromiso simétrico en ambos miembros inferiores.

Ca⁺⁺, hierro, ácido fólico y eritropoyetina. Para la evaluación de la permeabilidad de su vasculatura se le solicitó angioRM de vena cava, femorales e ilíacas, para lo cual se administró gadopentato de dimeglumina (Viewgam®, Bacon). Dicho estudio fue realizado en dos tiempos en octubre de 2005 y diciembre 2005 en el Servicio de Imágenes de otro centro dependiente del Gobierno de la Ciudad.

Examen físico: compromiso simétrico en miembros inferiores, raíz de miembros superiores, abdomen y mamas con franca induración cutánea y muscular (cuasi leñosa) que otorgaban una superficie irregular con adherencia a planos profundos y esclerosis distal. Las lesiones, dolorosas espontáneamente, provocaban contractura en flexión de MMII y determinaron dificultad en la deambulación y posteriormente postración (Fotos 1 a 3).

Estudio histopatológico: proliferación dérmica de células fusiformes que se extienden hacia el tejido celular subcutáneo con engrosamiento de los haces de colágeno. Ausencia de inflamación (Foto 4). Inmunohistoquímica positiva para CD34, CD68 y factor XIIIa (Foto 5), lo que confirmó el diagnóstico de fibrosis sistémica nefrogénica.

Exámenes complementarios: ausencia de eosinofilia. Proteinograma electroforético sin alteraciones.



Foto 2. Induración cutánea difusa de superficie irregular.



Foto 3. Esclerosis distal y contractura en flexión de ambos miembros inferiores que dificulta la deambulación.

Evolución: se inicia tratamiento con talidomida 100 mg/día y meprednisona 0,5 mg/kg/día. El cuadro progresa con postración, es derivada a Nefrología por disnea de instalación subaguda y fallece en otro centro (no se realizó necropsia) al mes de la primera consulta dermatológica.

DISCUSIÓN

FSN/DNF ha sido descrita en ambos sexos con un rango de edades de 8 a 87 años (media 46,4 años), en pacientes en EE.UU., Europa y Asia.⁵

Se desarrolla en un período de días a varias semanas y los cambios iniciales consisten en parches, pápulas o placas eritematosas o hiperpigmentadas. Con el tiempo, las lesiones se induran, adoptan consistencia leñosa y su superficie adquiere textura de piel naranja. La disposición es usualmente simétrica y predominan en miembros: el compromiso de los miembros inferiores (entre los tobillos y los muslos) suele ser previo al de los superiores (entre muñecas y brazos). Puede desarrollarse edema en pies y manos con lesiones ampollares sobre ellos. El abdomen puede estar comprometido y, en algunos casos, se han visto pápulas o placas amarillentas en párpados.^{6,7}

El posible compromiso muscular determina debilidad e incremento de la induración, inhibe la flexión de las articulaciones y produce contractura, por lo que se reduce la movilidad; los pacientes quedan confinados a silla de ruedas o al lecho.

Las áreas comprometidas son referidas como con quemazón, picazón o dolor punzante.

En el 5% de los casos el curso es grave y rápidamente progresivo, como nuestro caso. El compromiso sistémico incluye corazón, pulmón, músculos esqueléticos y diafragma, y puede ocasionar la muerte. Se ha comunicado fibrosis en los túbulos renales, conductos espermáticos y meninges.^{8,9}

Los hallazgos microscópicos en piel requieren una biopsia profunda y demuestran un infiltrado dérmico superficial y profundo de células ahusadas tipo fibroblastos con incremento estromal de mucina, gruesos haces de colágeno rodeados de hendiduras y fibras elásticas y escaso infiltrado linfoplasmocitario perivascular. La mayoría de dichas células marcan por inmunohistoquímica con CD34 (+) y procólágeno 1. También escasas células epiteloides o estrelladas factor XIIIa (+).¹⁰

FSN/DNF debe diferenciarse de otras enfermedades fibrosantes como escleromixedema, fascitis eosinofílica, esclerodermia sistémica, síndrome del aceite tóxico y calcifilaxis, si bien ésta última ha sido comunicada también en asociación.¹¹

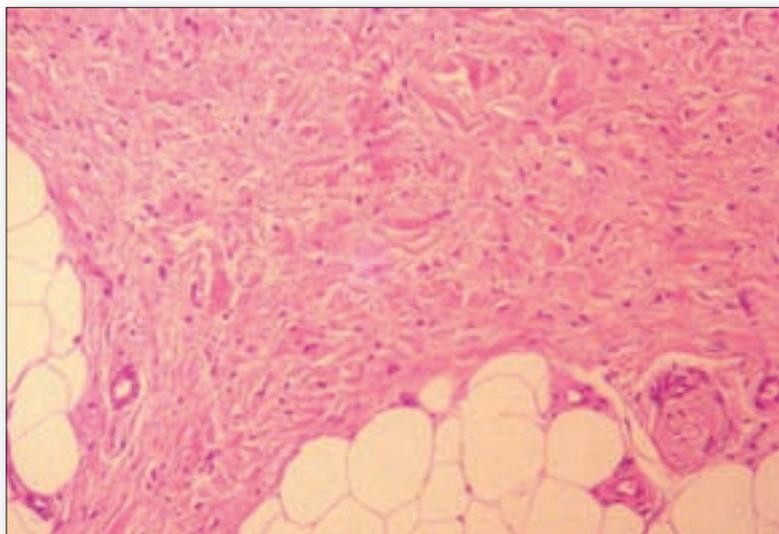


Foto 4. Proliferación dérmica de células fusiformes que se extienden hacia el tejido celular subcutáneo con engrosamiento de los haces de colágeno (H-E).

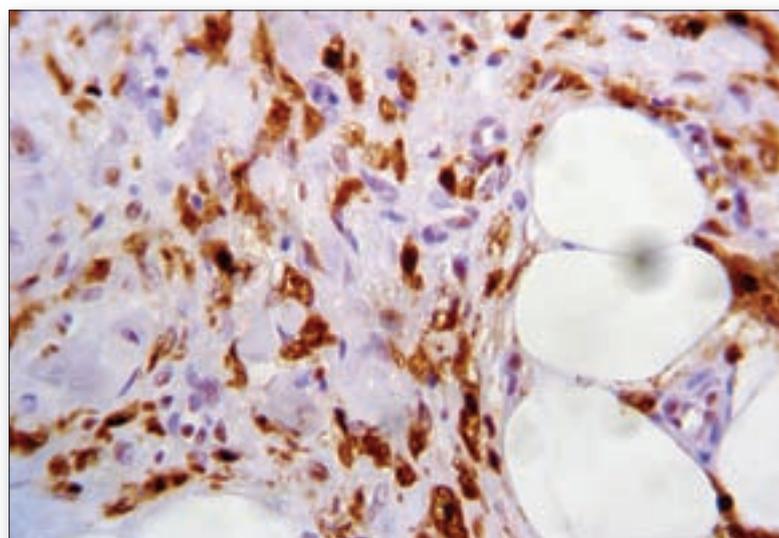


Foto 5. Factor XIIIa (+) (inmunohistoquímica).

El registro de la Universidad de Yale informa acerca de los tratamientos que han sido intentados y continúan siendo investigados, si bien no existen evidencias de suceso consistente con ellos.²

Acerca de la etiopatogenia de FSN/DNF

Su reconocimiento como una nueva entidad, a partir de 1997, sugirió que la causa de este síndrome podría estar en un nuevo agente o en una nueva técnica de examen. Los factores comunes fueron ampliamente revisados: no había predilección de género, la insuficiencia renal se presentaba como un factor constante pero ni la duración de la insuficiencia ni la causa de ésta podían relacionarse. Se sugirió relación con: anomalías de la coagulación, trombosis venosa profunda, cirugía reciente, fallo de injerto renal reciente, altas dosis de eritropoyetina, falta de uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) por su efecto antifibrinolítico

(IECA estimula TGF- β), acidosis metabólica y anticuerpos antifosfolipídicos.¹² Más recientemente se han mencionado las alteraciones del metabolismo fosfocálcico.¹³ Nuestra paciente asociaba dichas alteraciones así como anomalías de la coagulación y falta de uso de IECA.

Cowper y Bucala¹⁴ sugirieron un rol para los fibrocitos circulantes (células del tejido conectivo derivadas de médula ósea y que se encuentran en la circulación periférica y tejidos mesenquimáticos). Dichas células entran a los sitios de inflamación y reparación de tejidos, donde secretan factores de crecimiento y citoquinas, por lo que contribuyen a la producción de la matriz del tejido conectivo. Uno de sus productos es TGF- β , un potente estímulo para la producción de colágeno tipo 1 por parte de algunos tipos celulares y mediador de fibrosis intersticial, que puede inducir a los fibrocitos a diferenciarse en miofibroblastos (los que representan una pequeña proporción de las células ahusadas presentes en FSN/DNF). Otros autores registraron el aumento de TGF- β en piel y músculo de algunos pacientes.¹⁵

Dada la asociación temporal con evento trombotico o vascular, o con desarrollo de cáncer en algunos pacientes, y considerando que en muchos casos se había efectuado RM, se propuso que el medio de contraste en la circulación periférica podía ser un blanco para los fibrocitos. La evidencia proviene de Austria: 5 de 9 pacientes (de 58 años de edad promedio) en estadio final de la insuficiencia renal (EFIR), en los que se realizó RM con gadolinio desarrollaron FSN/DNF. Se observó acidosis metabólica en los afectados.¹⁶

Un estudio más numeroso de Dinamarca resultó confirmatorio: 13 de 13 pacientes (50 años de edad promedio) con EFIR, expuestos a gadolinio, desarrollaron FSN/DNF. Siete quedaron con graves incapacidades y uno murió 21 meses después, mientras que en los 6 restantes la afectación no resultó grave. No se demostró acidosis metabólica concomitante. El estudio demostró un riesgo relativo (RR) para FSN ante exposición a gadolinio de 32,5 (IC95%: 1,9-549,2; $p < 0,0001$).¹⁷

Recientemente¹⁸ se ha estimado la tasa cruda de incidencia en 4,3 casos cada 1000 pacientes por año (IC95%: 1,3-7,3). El riesgo absoluto (no hay relativo porque no hubo casos de FSN sin antecedentes de uso de MCBG en dicho estudio) cuando un miembro de la población con EFIR recibe gadolinio es de 3,4% ($p < 0,001$). Cada estudio de imágenes que incluye gadolinio representa un riesgo de 2,4%. En un estudio piloto, y sin que represente aún una prueba de causalidad, se ha detectado y posteriormente cuantificado la presencia de gadolinio en los

Cuadro 1. Características de los MCBG y su relación con FSN/DNF. Modificado de 22

Nombre comercial	Genérico	Estructura química	Carga	Relación con FSN/DNF
Omniscan	gadodiamida	Lineal	No iónica	+
OptiMARK	gadoversetamida	Lineal	No iónica	+
Magnevist Viewgam*	gadopentato dimeglumina	Lineal	Iónica	+
Multihance	gadobenato dimeglumine	Lineal	Iónica	-
Primovist	ácido gadoxetico disódico	Lineal	Iónica	-
Vasovist	gadofosveset trisódico	Lineal	Iónica	-
Prohance	gadoteridol	Cíclica	No iónica	-
Gadovist	gadobutriol	Cíclica	No iónica	-
Dotarem	gadoterato meglumine	Cíclica	Iónica	-

* Único de producción nacional.

tejidos afectados de FSN como 150 veces más que lo hallado en huesos de voluntarios sanos expuestos al agente.^{19,20}

Acerca de los MCBG

Los medios de contraste (MC) se usan en RM para incrementar el contraste de las imágenes y resaltar la visualización de estructuras anormales o lesiones en varias partes del cuerpo. En los últimos años, tanto en pacientes con daño renal como ante reacciones a medios de contraste iodados, se ha preconizado el uso de MCBG en lugar de los tradicionales. A diferencia de otros MC, el gadolinio no tiene efecto tóxico renal. Se estima que han sido administradas más de 90 millones de dosis de MCBG.

El gadolinio *per se* es altamente tóxico *in vivo*, se distribuye en hueso e hígado y produce necrosis hepática. Se administra como quelato (Cuadro 1) lo que impide la toxicidad manteniendo las propiedades de realce de contraste.

Gadodiamida (Omniscan) fue el primer MCBG asociado a NSF.²¹ Algunos MCBG son más proclives que otros para liberar Gd³⁺ a través de un proceso denominado trasmetilación, que libera gadolinio libre y lo reemplaza en el quelato por iones de Zn o Cu; tal es el caso de Gadodiamida. Es probable que la trasmetilación se facilite por una mayor permanencia de MCBG en el cuerpo como en el caso de los pacientes con fallo renal. Gadodiamida es excretada casi exclusivamente por los riñones y tiene una vida media más prolongada ante fallo renal (de 1,3 horas en volun-

tarios sanos a 34,3 horas en EFIR, 2,6 horas en pacientes en hemodiálisis y de 52,7 horas en diálisis peritoneal).

Otros factores que han sido propuestos para relacionar incluyen la estructura del MCBG: las moléculas cíclicas ofrecerían protección ya que tienen mayor ligazón con Gd³⁺ comparadas con las lineales, no requieren exceso de quelato y tienen mayor vida media de disociación.

Finalmente, se ha propuesto relación dosis dependiente de la patología y en este caso debe considerarse que ante RM angiográficas las dosis habitualmente se triplican. Dicho factor puede haber jugado un rol decisivo en el curso progresivo y grave de nuestra paciente, si bien la información acerca de las dosis recibidas no está disponible.

La probable relación entre FSN/DNF con gadolinio usado como medio de contraste en resonancias angiográficas obliga a extremar las precauciones y a adherir al alerta de la FDA²² de:

1. Evitar el uso de gadolinio en paciente en diálisis o con tasa de filtrado glomerular inferior a 15-60 ml/min/1,73 m².²³
- Y, de acuerdo con Broome:²⁴
2. Evaluar riesgos y beneficios de dicho estudio con el médico que indica el mismo, así como con el paciente.
3. Realizar hemodiálisis (mejor que diálisis peritoneal) inmediata (primeras 3 horas) en todo paciente dializado que haya sido expuesto a gadolinio.
4. Utilizar la menor dosis de gadolinio necesaria en estos casos.

Aún así, los autores no administran dicho agente en pacientes con enfermedad renal.

Marta La Forgia. Cochabamba 774 1ºA - (1150) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
Tel: 4307-6800.
E-mail: martalaforgia@gmail.com

Referencias

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *The Lancet* 2000;356(9234):1000-1001.
2. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2006. Available at: <http://www.icnldr.org>.
3. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy with Systemic Involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139:903-906.
4. Perazella MA. Nephrogenic Systemic Fibrosis, Kidney Disease, and Gadolinium: Is There a Link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:200-202.

5. Panda S, Bandyopadhyay D, Tarafder A. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: a series in a non-Western population. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:155-159.
6. Streams BN, Liu V, Liegeois N, Moschella SM. Clinical and pathological features of nephrogenic fibrosing dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:42-47.
7. Scheinfeld N. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: a comprehensive review for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:237-244.
8. Maloo M, Abt P, Kashyap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212-2217.
9. Krous H, Breisch E, Chadwick A, Pinckney L, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis with Multiorgan Involvement in a Teenage Male after Lymphoma, Ewing Sarcoma, End Stage Renal Disease, and Hemodialysis. *Pediatr Dev Pathol* 2007;22:1 [Epub ahead of print].
10. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:614-617.
11. Edsall LC, English JC, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermatopathy. *J Cutan Pathol*. 2004; 31:247-253.
12. Weiss AS, Lucia MS, Teitelbaum I. A case of nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:111-115.
13. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Mysterious Disease in Patients with Renal Failure—Role of Gadolinium-Based Contrast Media in Causation and the Beneficial Effect of Intravenous Sodium Thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:258-263.
14. Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 358.
15. Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2660-2666.
16. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis?. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104–1108.
17. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2359–2362.
18. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Population Study Examining the Relationship of Disease Development to Gadolinium Exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:264-267.
19. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:21-26.
20. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:710-712.
21. Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene JF et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Review of 6 Cases Temporally Related to Gadodiamide Injection (Omniscan). *Invest Radiol* 2007; 42:139-145.
22. Food and Drug Administration (2006) Public Health Advisory: gadolinium containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. Available at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm.
23. Chwening RH, Murphy KJ. Gadolinium-based Contrast Media and the Development of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Renal Insufficiency. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18:331-333.
24. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, et al Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:586-592.



El agente antibiótico tetraciclínico minociclina es comúnmente usado como tratamiento del acné. Aunque ha sido generalmente considerado una medicina inocua, cierto número de efectos secundarios han sido asociados con su uso. Los autores describen un adolescente que desarrolló hipertiroidismo y un síndrome lupus-like inducido por la droga siguiendo el tratamiento de minociclina para su acné.

Benjamín RW y Calikoglu AS
Pediatric Dermatology 2007;24:246-249

LJ



La combinación del anticuerpo antiangiogénico bevacizumab con quimioterapia estándar ha mejorado el pronóstico de pacientes con carcinoma colorrectal y otros carcinomas avanzados. Se aplicó este tratamiento en pacientes con melanoma refractario al tratamiento y, si bien los casos que recibieron esta terapia combinada fueron pocos, se obtuvo un resultado impresionante.

Terheyden P y cols.
J Cancer Res Clin Oncol 2007 Jun 22 [Epub ahead of print]

LMdeF

Paniculitis neutrofílica asociada a leucemia promielocítica aguda

Neutrophilic panniculitis associated with acute promyelocytic leukemia

Mario A. Marini*, Gabriel H. Noriega*, Daniel R. Galimberti*, Mariano G. Marini*, José G. Casas**

* Cátedra y Servicio de Dermatología. ** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Británico de Buenos Aires

Fecha de recepción: 30/5/07

Fecha de aprobación: 12/7/07

RESUMEN

La paniculitis neutrofílica (PN) asociada a síndrome mielodisplásico es una condición muy rara. Presentamos un paciente con PN como parte de una manifestación inicial de síndrome mielodisplásico (leucemia promielocítica aguda). La PN aparece como una erupción nodular subcutánea, dolorosa, acompañada de síntomas sistémicos, cuyo estudio histopatológico evidencia un infiltrado neutrofílico lobular sin vasculitis, limitado al tejido subcutáneo. Debe ser diferenciada de otros tipos de dermatosis neutrofílicas y de otras hipodermis lobulares. La PN se asocia significativamente a procesos mielodisplásicos y es altamente sensible al tratamiento con corticoides sistémicos (Dermatol Argent 2007;13(4):252-256).

Palabras clave: dermatosis neutrofílicas; paniculitis neutrofílicas; síndrome mielodisplásico; leucemia promielocítica aguda.

ABSTRACT

Neutrophilic panniculitis (NP) is very seldom associated with myelodysplastic syndromes. We report a patient with NP presenting a myelodysplastic syndrome as the initial manifestation (Acute promyelocytic leukemia). NP appears as a painful nodular subcutaneous flare associated with systemic symptoms. Histopathology reveals lobular neutrophilic infiltration without vasculitis, limited to the subcutaneous tissue. NP must be distinguished from lobular hypodermis and other neutrophilic dermatoses. NP is associated with myelodysplastic process, being highly sensitive to systemic steroid therapy (Dermatol Argent 2007;13(4):252-256).

Key words: neutrophilic dermatosis; neutrophilic panniculitis; myelodysplastic syndromes; acute promyelocytic leukemia.

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de dermatosis neutrofílicas (DN) se reúne un grupo de enfermedades que presentan algunos rasgos comunes, entre los que se destacan un importante infiltrado difuso de neutrófilos normales en dermis, en hipodermis o en

los anexos, sin evidencia de etiología infecciosa local/regional.

La paniculitis neutrofílica (PN) es una enfermedad recientemente descrita,¹ a la que se le intenta dar una identidad propia dentro del grupo de las dermatosis neutrofílicas (Cuadro 1). Se presenta como nódulos dolorosos, localizados mayormente en miembros inferiores, con sintomatología general acompañante,

generalmente asociada a mielodisplasia. En la histología se observa un importante infiltrado neutrofílico lobular, sin vasculitis y con buena respuesta a la corticoterapia.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años, sin antecedentes de relevancia. Es internado para su diagnóstico y tratamiento en nuestra sala general, con un síndrome febril prolongado de 3 meses de evolución, luego de haber recibido múltiples tratamientos antibióticos en forma infructuosa.

Al examen físico, en su admisión, revelaba un regular estado general, con lesiones nodulares y en placas, de 2 a 5 cm de diámetro, cubiertas por una piel eritematosa, dolorosas a la palpación, en los cuatro miembros, compatibles con un proceso paniculítico agudo (Fotos 1 y 2).

El resto del examen evidenciaba hepatoesplenomegalia a la palpación, confirmada con estudios por imágenes (ultrasonografía, TAC, RMN). No existían evidencias de síntomas neurológicos o reumatológicos ni sangrados superficiales.

Se realizó una biopsia de piel profunda. La imagen histopatológica mostró un compromiso inflamatorio hipodérmico, con aspecto de paniculitis lobular, con algunos sectores de necrosis sin lesiones primarias vasculíticas, correspondiente a paniculitis neutrofílica (Fotos 3 y 4).

Los estudios de laboratorio indicaron anemia macrocítica (Hb, 9,7 g/dl; VCM, 100 fl), recuento normal de glóbulos blancos, trombocitopenia (55.000 μ l) con un ligero aumento de enzimas hepáticas (γ GT, 105 UI/l; TGP, 88 U/l; FAL, 177 U/l) y eritrosedimentación elevada (> 120 mm/h). Proteinograma electroforético ligeramente aumentado (α 1, 0,53 g/dl; α 2, 1,34 g/dl; β 2, 1,21 g/dl). Complemento C3 y C4 aumentados (C3, 188 mg/dl; C4, 58 mg/dl). Anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, látex, ANCA-C y ANCA-P negativos. Los cultivos repetidos para bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos. Las serologías para VDRL, HIV, CMV, EBV negativos. PPD y VIDAL también negativos.

El medulograma (aspirado e impronta de biopsia) reveló una médula ósea con celularidad global marcadamente aumentada y severa hiperplasia mieloide con predominio de elementos en etapas intermedias. Progenie eritroide hipoplásica y cambios megaloblásticos. La inmunomarcación detectó 3% de blastos mieloides anómalos y hallazgos compatibles con dishemopoyesis que afectaba principalmente la pobla-



Foto 1. Nódulos y placas hiperpigmentados en pierna.



Foto 2. Nódulos inflamatorios en brazo y antebrazo, similares a los encontrados en tronco.

ción granulocítica. Se realizó reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) que informó la presencia del gen para el ácido retinoico (PML-RARa), sin evidencia de translocación cromosómica 15 y 17 por técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH). La biopsia hepática informó infiltración por elementos hematopoyéticos inmaduros compatibles con síndrome mielodisplásico (SMD) sin evidencia de granulomas.

Al persistir el síndrome febril recurrente con episodios de pirogenemia, asociado a los nódulos dolorosos, se inició terapia efectiva con mepredni-

sona 60 mg/día, basado en el diagnóstico de paniculitis neutrofílica asociado a SMD. En el transcurso de las 48 horas de haberse iniciado el tratamiento, el paciente mejoró en forma notable de su afección cutánea y del síndrome febril. Durante los días siguientes, la corticoterapia fue disminuida progresivamente, y no presentó recaídas luego de tres meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

Las DN son un grupo de desórdenes cutáneos relacionados entre sí, con manifestaciones sistémicas comunes. Presentan un infiltrado de piel de leucocitos polimorfonucleares normales. Dependiendo de la localización cutánea o la predominancia del infiltrado neutrofílico (Cuadro 1), las DN pueden presentarse con lesiones pustulosas (compromiso epidérmico), papulosas o en placas (compromiso dérmico) y nodulares (compromiso dérmico profundo/subcutáneo) o ulceradas. Las afecciones extracutáneas con infiltrado neutrofílico pueden comprometer, además, pulmón, hígado, hueso y bazo.

Frente a una DN se debe investigar participación gastrointestinal, articular, infecciosa y neoplásica, especialmente hematológica.

La paniculitis es una patología inflamatoria del tejido adiposo subcutáneo. Su diagnóstico y clasificación se basa en los hallazgos histopatológicos de acuerdo con su localización específica subcutánea (septal, lobular, mixta o vascular).³

La PN forma parte del espectro de las DN y se caracteriza por su infiltrado neutrofílico lobular, de morfología normal y sin causa aparente. Si bien su etiología es desconocida, es llamativa la asociación a síndromes mielodisplásicos (SMD) (Cuadro 2),¹ los que siempre deben ser investigados.

Para algunos autores, la PN no sería una entidad con rasgos propios, por lo que la incluyen dentro del espectro de las DN, junto al pioderma gangrenoso y la enfermedad de Sweet; para otros, tendría ciertos elementos distintivos, patognomónicos, que podrían conferirle individualidad nosológica.¹²

Los criterios diagnósticos distintivos sugeridos para la PN incluyen lesiones elementales en forma de nódulos o placas; síntomas sistémicos como fiebre, artralgias y malestar general; hallazgos histológicos con infiltrado subcutáneo neutrofílico lobular; frecuente asociación con síndrome mielodisplásico, y pronta respuesta a esteroides orales. Estos criterios se deben dar en pacientes que no presenten vasculitis, infiltrado neutrofílico septal y otra causa de paniculitis conocida.¹

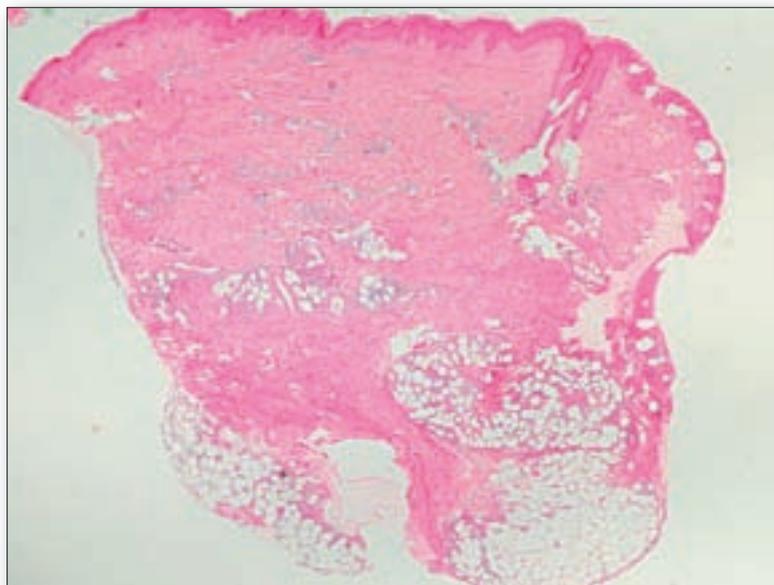


Foto 3. Infiltrado neutrofílico lobular (H-E 40x).

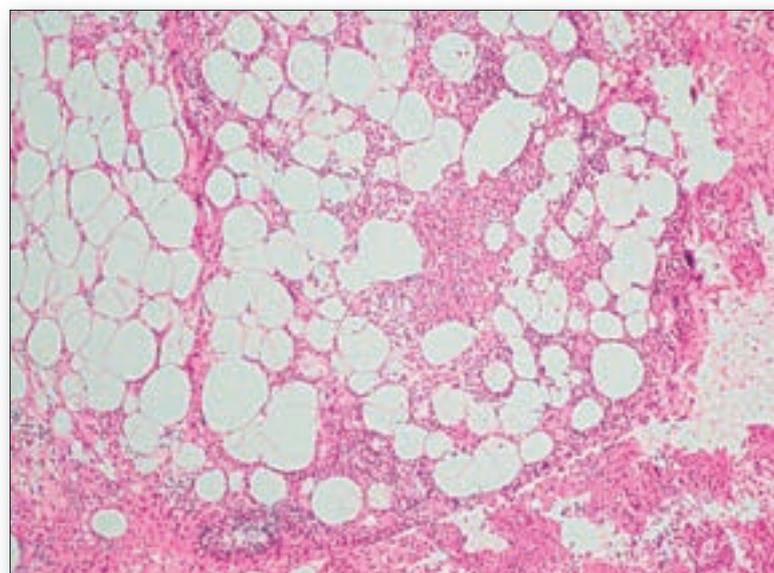


Foto 4. Acercamiento del infiltrado lobular, evidenciando el predominio polimorfonuclear (H-E 100x).

Los SMD son un grupo de enfermedades neoplásicas adquiridas de la médula ósea, caracterizadas por insuficiencia medular con anomalías tanto cualitativas como cuantitativas de las tres líneas celulares mieloides (hematíes, granulocitos/ monocitos y plaquetas), debido a un defecto de la células madres. Diversos tipos de DN han sido descritas en relación con SMD, y algunos pacientes han desarrollado más de una enfermedad. El mecanismo por el cual la DN se asocia con SMD es desconocido. La actividad quimiotáctica neutrofílica alterada puede llevar a la liberación descontrolada de mediadores proinflamatorios en un intento inadecuado por restituir el balance inmunológico. El infiltrado cutáneo en este trastorno preleucémico está compuesto principalmente por neutrófilos maduros,

incluso cuando la sangre o la médula ósea contienen neutrófilos inmaduros en cantidades variables. La progresión hacia la leucemia mieloide aguda en pacientes con SMD está habitualmente dada por un incremento gradual en la proporción de las células blásticas en sangre periférica y médula ósea; pero en casos raros,

el infiltrado en la piel por células hematopoyéticas malignas puede representar el primer signo de transformación blástica procedente de la médula ósea, sangre periférica y compromiso de órgano interno.

La leucemia promielocítica aguda, también conocida como leucemia mieloide-3 (o M3 de la clasificación FAB), se caracteriza por un predominio de promielocitos malignos que muestran una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, t (15; 17) (q22; q11.2-q12). Como consecuencia de esta translocación, se produce una fusión del gen situado en el locus 15q22 (que recibe el nombre de gen *PML* –iniciales de *ProMyelocytic Leukaemia*–) con el gen para el ácido retinoico (*RARα*), este último localizado en 17q12-21. De esta manera, se forma un gen híbrido *PML-RARα*, que está presente en la mayoría de los casos de leucemia promielocítica aguda, y su recíproco, *RARα-PML* que se presenta en el 60% de los casos.¹³ La terapia de elección de la PN son los esteroides sistémicos; como terapéuticas alternativas se pueden citar yoduro de potasio, dapsona, indometacina y colchicina.¹² En casos asociados a procesos oncohematológicos, el tratamiento es el correspondiente a éstos. En conclusión, aunque la evidencia que avale la asociación de

Cuadro 1. Dermatitis neutrofilicas de acuerdo con la localización predominante del infiltrado neutrofilico.

Localización	Entidad clínica
Dermis	Síndrome de Sweet, DN dorso de mano, DN reumatoidea, síndrome artritis-dermatosis asociado al intestino
Dermis, vasos	Eritema elevatum diutinum
Dermis, hipodermis (compromiso secundario)	Pioderma gangrenoso
Hipodermis (lóbulo)	Paniculitis neutrofilica
Glándulas ecrinas	Hidradenitis ecrina neutrofilica, hidradenitis palmoplantar recurrente idiopática

Abreviatura: DN, dermatosis neutrofilica.

Cuadro 2. Casos de paniculitis neutrofilica descriptos en la literatura.

Publicación	Sexo/Edad	Enfermedad asociada	Manifestación clínica	Comentario
Lelbowitz et al, 1982 (4)	F / 34	Diseritropoyesis moderada	Placas en cara y cuatro miembros, fiebre, dolor y artralgia	BMO reveló SMD; respuesta a corticoides
Cooper et al, 1983 (5)	F / 52	Estado preleucémico	Nódulos en cuatro miembros y fiebre	BMO reveló SMD; sin terapéutica específica; murió de LMA
Morioka et al, 1990 (6)	F / 48	Anemia refractaria con exceso de mieloblastos	Nódulos en piernas, fiebre y artralgia	BMO reveló SMD; respuesta a corticoides; murió de TBC
Cullity et al, 1991 (7)	F / 65	SMD con transformación a LMA	Placas en pómulo y fosa supraclavicular, fiebre y letargo	BMO reveló SMD; rápida resolución con corticoides
Matsumura et al, 1997 (8)	F / 74	Mieloma múltiple con transformación hacia anemia refractaria con sideroblastos	Nódulos y placas en piernas y fiebre	BMO reveló SMD; mejoría clínica con corticoides
Hasegawa et al, 1998 (9)	M / 21	Tumor de células germinativas intracraneal, FEC-G para leucocitopenia	Nódulos en pierna y brazo, fiebre y dolor	Mejoría al suspender FEC-G
Tran et al, 1999 (10)	F / 42	Artritis reumatoidea	Nódulos en piernas, mialgia, artralgia y malestar general	Remisión espontánea con dapsona
Sutra-Loubet et al, 2004 (1)	M / 58	Mielodisplasia	Nódulos en piernas, brazos y tronco; fiebre	BMO reveló SMD; curación con corticoides
Hsiang-Cheng et al, 2004 (11)	M / 59	SMD anemia refractaria con exceso de blastos	Pustulosis y pápulas eritematosas induradas generalizadas	BMO reveló SMD; respuesta a corticoides; murió por sepsis
Publicación actual	M / 28	Sin antecedentes	Nódulos y placas en cuatro miembros, dolorosos y fiebre	BMO reveló SMD; rápida respuesta a corticoides

Abreviaturas: SMD, síndrome mielodisplásico. LMA, leucemia mieloide aguda. BMO, biopsia de médula ósea. FEC-G, factor estimulante de colonias granulocíticas.

SMD y PN es escasa, se cree que PN es una entidad clínica que pertenece al espectro de las dermatosis neutrofilicas. Un examen cuidadoso para la búsqueda de desórdenes hematológicos es necesario para evitar el uso indebido de antibióticos y retrasar el diagnóstico y tratamiento específico.

.....
Mario Alberto Marini: José Bonifacio 634 - (1424) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
Tel/Fax: 4923-0077. E-mail: mmarini@fibertel.com.ar

Referencias

1. Sutra-Loubet C, Carlotti A, Guillemette J, Wallach D. Neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:280-285. Review.
2. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease: a study of seven cases. *Dermatologica* 1991; 183:255-264.
3. Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. In: Champion RH, editor. *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford (UK): Blackwell Science; 1998:2403-2435.
4. Leibowitz MR, Rippey JJ, Bezwoda WR, Carman HA. Unusual aspects of febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *S Afr Med J* 1982;62:375-378.
5. Cooper PH, Frierson HF, Greer KE. Subcutaneous neutrophilic infiltrates in acute febrile neutrophilic dermatosis. *Arch Dermatol* 1983;119:610-611.
6. Morioka N, Otsuka F, Nogita T, Igisu K, et al. Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome: nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesion and in peripheral blood. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:247-249.
7. Cullity J, Maguim B, Gebauer K. Sweet's panniculitis. *Australas J Dermatol*. 1991;32:61-64.
8. Matsumura Y, Tanabe H, Wada Y, Ohta K, et al. Neutrophilic panniculitis associated with myelodysplastic syndromes. *Br J Dermatol* 1997;136:142-143.
9. Hasegawa M, Sato S, Nakada M, Nitta H, et al. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1988;8:503-505.
10. Tran T-AN, DuPree M, Carlson JA. Neutrophilic lobular (pustular) panniculitis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Dermatopathol* 1999;21:247-252.
11. Chen HC, Kao WY, Chang DM. Neutrophilic panniculitis with myelodysplastic syndromes presenting as pustulosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 2004;76:61-65.
12. Cohen PR. Subcutaneous Sweet's syndrome: a variant of acute febrile neutrophilic dermatosis that is included in the histopathologic differential diagnosis of neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:927-928.
13. Han JY, Kim KE, Kim KH, Park JI et al. Identification of PML-RARA rearrangement by RT-PCR and sequencing in an acute promyelocytic leukemia without t (15;17) on G-banding and FISH. *Leuk Res* 2007;31:239-243.



Se realizó un estudio aleatorizado sobre 117 pacientes con distintas opciones de tratamiento de la uña encarnada (onicocriptosis), todos ellos con remoción parcial de la placa ungueal (laminectomía parcial), asociado con remoción parcial de la matriz ungueal o aplicación de fenol, con y sin tratamiento antibiótico agregado (crema de gentamicina). Los resultados sugieren que la laminectomía parcial con aplicación de fenol es superior a la laminectomía parcial con remoción de la matriz.

Bos AM y cols.
Br J Surg 2007;94:292-296

ACC



Becocalcidiol es un análogo de la vitamina D3 que no causa hipercalcemia o irritación cutánea importante en ensayos preclínicos. Su uso tópico durante 8 semanas lleva a una casi total limpieza de placas de psoriasis moderada en un cuarto de pacientes. Es segura y bien tolerada.

Helfrich YR
Br J Dermatol 2007;157: 369-374

LMdeF

Eritema elevatum diutinum e infección por HIV

Erythema elevatum diutinun and HIV infection

Oswaldo Stringa*, Cristina Pascutto**, Diego Caiafa***, Claudia Civitillo****

* Subjefe de Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral. ** Médica dermatóloga. *** Médico Infectólogo. Instituto Helios Salud. **** Médica patóloga

Fecha de recepción: 12/4/07

Fecha de aprobación: 18/7/07

RESUMEN

El eritema elevatum diutinum (EED) es una forma localizada, crónica e infrecuente de vasculitis leucocitoclástica cutánea, caracterizada clínicamente por lesiones papulonodulares de color eritematovioláceo, pardas o amarillentas. Histopatológicamente evoluciona hacia una fibrosis concéntrica.

Su causa es desconocida, pero se presume que se debe al depósito de inmunocomplejos en los vasos.

Se lo asocia a múltiples enfermedades y también a HIV. Describimos el primer paciente con esta asociación en la Argentina, actualizamos el tema efectuando una revisión bibliográfica y confrontamos las características clínicas, histopatológicas, inmunológicas y terapéuticas de nuestra paciente con los pacientes de la literatura (Dermatol Argent 2007;13(4):257-261).

Palabras clave: eritema elevatum diutinun; vasculitis leucocitoclástica cutánea.

ABSTRACT

Erythema elevatum diutinum is a distinctive rare, benign, chronic and localized form of cutaneous leucocytoclastic vasculitis characterized by red, purple, brown or yellow papules or nodules.

Histologically, chronic lesions result in a pattern of concentric fibrosis.

Its cause is unknown but is presumed to be related to vascular deposits of substances of immune nature.

It is associated with several diseases, among which is HIV. We report the first case of this association in Argentina and review the literature.

We discuss the clinical, histological and immunological features, and therapeutic findings pertaining our patient, as compared with those reported in the literature (Dermatol Argent 2007;13(4):257-261).

Key words: erythema elevatum diutinun; cutaneous leucocytoclastic vasculitis.

INTRODUCCIÓN

El eritema elevatum diutinum (EED: del latín, eritema elevado crónico) constituye una forma infrecuente de vasculitis leucocitoclástica crónica de etiología desconocida.

Se caracteriza dermatológicamente por presentar lesiones papu-

losas, placas o nódulos, eritematosos, eritematovioláceos, pardos o amarillentos que se localizan en los sectores extensores de las extremidades, sobre articulaciones y en las nalgas.¹⁻³ Las lesiones son suaves a la palpación al comienzo de la afección, y duroelástica fibrosas en las formas crónicas. Cuando curan pueden dejar cicatrices atróficas o secuelas hiperpigmentadas.

Clínicamente no presenta compromiso sistémico,⁴ aunque en oportunidades puede cursar con artralgias o su sintomatología estar condicionada por otras enfermedades como infecciones recurrentes o paraproteinemias.³

Desde el punto de vista histopatológico, en los primeros estadios la enfermedad se caracteriza por presentar elementos de vasculitis leucocitoclástica con predominio de infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, que es reemplazado por tejido de granulación, fibrosis y posiblemente depósito de material lipídico en el transcurso del tiempo.⁵

La primera comunicación fue realizada por Hutchinson, en 1888.⁶

Es una patología de muy escasa frecuencia. En nuestro medio sólo encontramos 4 referencias bibliográficas, 3 de ellas con más de 35 años de antigüedad y sin asociación a HIV.⁷⁻¹⁰ Se asocia a enfermedades hematológicas,^{11,25} infecciones o inflamaciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplásicas.^{12,21} La rareza de esta afección se evidencia en que la serie más importante publicada corresponde a un estudio retrospectivo de la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota, en el cual, entre 1929 y 1990, se reunieron sólo 13 pacientes.⁵ En la última década se publicaron casos asociados a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).¹³⁻¹⁸

Se presenta aquí un caso de EED en una paciente con infección por HIV; pensamos que es la primera vez que se publica esta asociación en nuestro medio.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 29 años con diagnóstico de infección por HIV en 1996.

Entre sus **antecedentes personales** se destaca TBC pulmonar en 1994, que fue tratada exitosamente durante un año sin secuelas de importancia.

Adicción a nalbufina subcutánea, en recuperación.

No presentó otros marcadores de SIDA.

No adicción a drogas endovenosas.

El esposo y sus tres hijos son portadores del HIV.

Los estudios de **laboratorio** iniciales demostraron: CD4: 170/mm³ (13%) Carga viral: 150.000 copias/ml (5,2 log) Hemograma y rutina normal. Serologías: VDRL; toxoplasmosis; Chagas; hepatitis B-C (Elisa y PCR) negativos.

Inmunología: FAN, Ac. anti-ANCA negativo. Complemento normal. FR 1/20. Proteinograma normal.

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia secundarios a tratamiento antirretroviral.

Comienza su tratamiento en 1997 con AZT-DDC rotando por diferentes esquemas por efectos colaterales y falta de adhesión. Actualmente recibe D4T, abacavir y nevirapina.

En 1996 comienza con lesiones ampollares que evolucionaban a úlceras dolorosas en cara anterior de ambas piernas, con frecuentes episodios de sangrado y sobreinfección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*. Un primer estudio histopatológico reveló vasculitis leucocitoclástica.

Con brotes y remisiones recibe tratamientos sucesivos con corticoides, cloroquina y colchicina, sin mejoría. Las lesiones evolucionaron a lo largo de tres años a pápulas, nódulos y placas redondeados de tamaños variables de 0,5 a 4 cm de diámetro (Fotos 1 y 2) de color rojo violáceos, otras amarillentas dispuestas simétricamente, que asentaban en piernas,



Foto 1. Lesion nodular eritematoviolácea de dorso de mano característica de EED.



Foto 2. Lesiones nodulares en zona de talón de Aquiles.

codos y dorso de manos, pies y plantas (Foto 3). Estas últimas eran dolorosas y dificultaban la deambulaci3n. Present3 escasos dolores articulares.

Se efectu3n biopsias para histopatolog3a y para cultivo de g3rmenes comunes, micolog3a y BAAR, sin desarrollo de los 3ltimos.

Informe histopatol3gico: infiltrado pand3rmico de tipo nodular constituido por un componente fibrilar que se dispone ordenadamente en forma laminar, infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, c3lulas histioides, eosin3filos, neutr3filos con leucocitoclasia. Vasos sangu3neos de peque1o calibre bien constituidos de paredes hipertr3ficas, endotelios tumefactos con importante disminuci3n de su luz y escasa extravasaci3n eritrocitaria. La pared de alguno de ellos se halla permeada por neutr3filos (Foto 4).

Diagn3stico: eritema elevatum diutinum.

No se efectu3 inmunofluorescencia directa (IFD).

La paciente mejora con la administraci3n de diaminodifenilsulfona (DAPS) 100 mg/d3a, con desaparici3n de las lesiones en 4 meses dejando s3lo secuela hiperpigmentada.



Foto 3. Lesiones plantares de tipo n3dulo placa, de caracter3sticas cr3nicas y de color amarillento. Anteriormente fueron eritematoviol3ceas como las de las Fotos 1 y 2.

DISCUSI3N

Distintos tipos de vasculitis han sido descriptos en el transcurso de infecci3n con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las vasculitis leucocitocl3sticas en el portador de HIV no son frecuentes. Aunque pueden observarse por el s3ndrome de seroconversi3n, por otras infecciones virales o bacterianas asociadas o por el tratamiento de la infecci3n en s3 o de sus complicaciones. El EED es una rara dermatosis neutrof3lica,¹⁹ considerada en el espectro de las vasculitis leucocitocl3sticas de evoluci3n cr3nica y de etiolog3a desconocida. Se la menciona en asociaci3n con infecciones bacterianas recurrentes, como el estreptococo y *Escherichia coli*, y virales, como el herpes, hepatitis B o el HIV.

Tambi3n se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad cel3aca, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea (AR) o lupus, enfermedad de Wegener, crioglobulinemias o enfermedades hematol3gicas y paraproteinemias, de las que la m3s com3n es la IgA, que es precedida por el EED en 7,8 a1os de promedio. Algunos consideran que la gammapat3a monoclonal puede ser un activador de inmunocomplejos (IC); otros, que es solo un marcador de la enfermedad.⁵

El mieloma m3ltiple, leucemia, policitemia vera, s3ndrome de hipereosinofilia y otros procesos

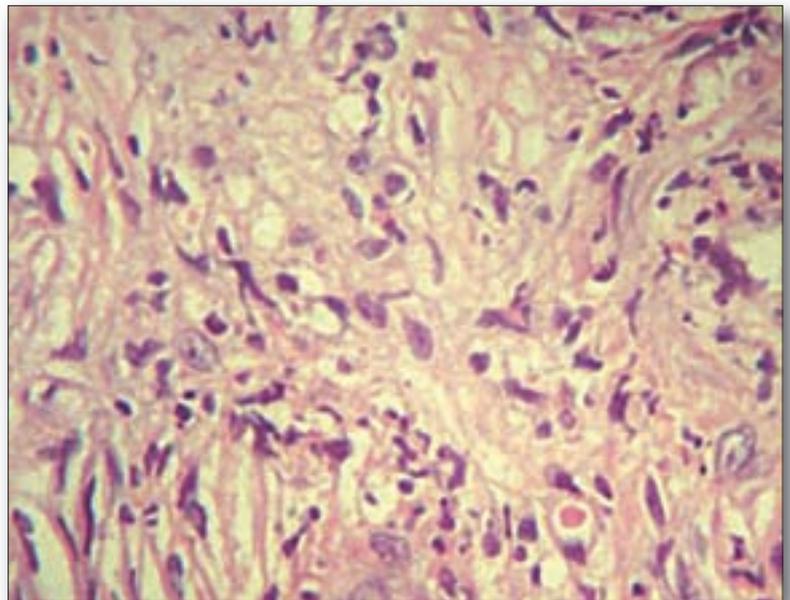


Foto 4. Leucocitoclasia a nivel vascular y componente fibrilar en forma laminar.

neopl3sticos de 3rganos s3lidos con una 3ltima publicaci3n asociada al c3ncer de mama.^{14,18,20-22}

Nos hacemos eco del concepto expresado por Grabbe y cols.: cuando las probables etiolog3as son tantas, es muy posible que ninguna de ellas sea la aut3ntica causa de la lesi3n.⁴

Su causa es desconocida, pero se supone que el mecanismo es la forma-

ción y depósito de IC sobre los vasos para el desarrollo de la leucocitoclasia.

El hallazgo de la quimiotaxis y el valor de la IL aumentada en los pacientes con EED producirían un reclutamiento selectivo de leucocitos hacia los vasos, mientras que los IC y péptidos bacterianos (u otros antígenos) producirían el estímulo inflamatorio para el desarrollo de la vasculitis leucocitoclástica.

En los últimos años, el EED se ha constituido como una dermatosis relacionada al HIV. Muratori y cols.,¹³ en una revisión de 1999, hallaron 11 casos publicados a los que agregan 5 de su propia experiencia. Se ha publicado un caso asociado al herpes virus humano 6 (HHV-6). Éste es el virus que ocasiona el eritema súbito en los niños o un cuadro semejante a la mononucleosis en el adulto.²³ Se ha publicado un caso con infección de HIV-2.²⁴

Si bien algunos autores²⁵ sugieren que el EED es más frecuente en el HIV, el escaso número de casos publicados en la literatura extranjera y en la argentina no parece confirmar esa sugerencia.

El EED afecta a personas de ambos sexos entre los 30 y 60 años: el diagnóstico de nuestra paciente fue a los 29 años.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por pápulas, placas o nódulos de color rojo purpúricas, rosadas o amarillentas localizadas predominantemente en las superficies extensoras de las extremidades y simétricamente distribuidas. Las lesiones tienen predilección por la piel periarticular. Pueden ser asintomáticas u ocasionar dolor, que empeora por la noche. Ocasionalmente se erosionan o ulceran, y también se ha descrito la aparición de lesiones vesiculosas o pustulosas. Resuelven a veces espontáneamente dejando atrofia acompañada de hiperpigmentación o hipopigmentación.

Todas estas lesiones, que pueden estar presentes en las vasculitis leucocitoclásticas según sea la profundidad del vaso afectado, estuvieron presentes en nuestra paciente.

Si bien nuestra paciente presentó compromiso de plantas, no encontramos la afectación palmar y ungular descrita recientemente.²⁵

Histológicamente se muestran cambios no patognomónicos pero sí característicos. En estadios iniciales se observa infiltrado inflamatorio dérmico a predominio de polimorfonucleares, con fragmentación del núcleo y polivillo nuclear en algunos de ellos y degeneración fibrinoide de la pared vascular, con expresión de B2 integrinas CR3, LFA-1 y aumento del número de mastocitos.⁴ Estos hallazgos coinciden con el primer hallazgo de vasculitis leucocitoclástica en la primera biopsia efectuada en otro servicio. Es difícil la relación clínico patológica porque en estos estadios iniciales el paciente no presenta lesiones de púrpura palpable característica de las vasculitis leucocitoclásticas ni las lesiones típicas del EED.

Posteriormente predomina la fibrosis dérmica con pequeños focos persistentes de vasculitis y pueden verse depósitos de lípidos extracelulares (colesterosis extracelular).²²

El análisis de las lesiones nodulares en pacientes HIV positivos mostró un predominio de macrófagos fusiformes con tinción positiva con Mac-387. Este marcador es común al neutrófilo.⁴

Por medio de la inmunofluorescencia directa, que es generalmente negativa, puede identificarse depósito de IgG, IgA, IgM, complemento, fibrina, transferrina y $\alpha 2$ -macroglobulina. Su frecuente negatividad se debe a que, por ser una dermatosis de carácter crónico y debido al rápido *clearance* del IC, es difícil evaluar si el momento de la extracción es el adecuado. En nuestra paciente este estudio no fue realizado.

Si bien su patogenia es poco conocida podría estar mediada por una reacción inmunológica con formación de inmunocomplejos desencadenados por antígenos bacterianos u otros. Se especula que infecciones oportunistas sumadas a otros aspectos en los pacientes HIV facilitarían la estimulación antigénica persistente con formación de lesiones nodulofibróticas.²⁵

El retraso en el diagnóstico es muy frecuente. Ello se debe a que, por un lado, normalmente el EED no comienza con lesiones de púrpura palpables y, por otro, la cronicidad lleva a la formación de placas y nódulos de aspecto túmido que orienta clínicamente a otros diagnósticos.

Los diagnósticos diferenciales clínicos incluyen queloides,²⁶ granuloma anular, xantomas,³ xantogranuloma necrobiótico, síndrome de Sweet (tanto el Sweet como el EED pueden comenzar con fenómenos urticarianos y progresar a placas firmes o en ocasiones con ampollas), linfomas y reticulohistiocitoma multicéntrico. En pacientes HIV, como en nuestro caso, se suma el sarcoma de Kaposi y la angiomasosis bacilar.

Histológicamente debe ser diferenciado, además, del granuloma facial, granuloma anular, dermatitis neutrofílica reumatoide y, en los enfermos con HIV, del sarcoma de Kaposi debido a la presencia de células fusiformes y la abundancia de vasos sanguíneos, que en este último caso se presentan como hendiduras.

Su evolución es insidiosa, crónica y progresiva; la duración comunicada varía entre 1 y 39 años. Se ha observado a veces remisión espontánea, no siempre sostenida.

El laboratorio no es característico aunque deben descartarse las enfermedades asociadas a través de él.

Se han descrito casos con p-ANCA positivo,²² pero no se le puede asignar valor patológico. Se considera que son solo un epifenómeno de proteínas expuestas por la fragmentación de los neutrófilos. En nuestro paciente este estudio fue negativo.

En cuanto a las posibilidades terapéuticas, la dapsona es considerada de elección. Su eficacia suele ser mayor en etapas tempranas del EED con predominio de neutrófilos en los infiltrados, como en otras vasculitis, y menor a medida que se establece la fibrosis.^{1,3,4} *In vitro*, la quimiotaxis de los neutrófilos en sangre periférica y el valor de la IL8 normalmente elevados en los pacientes con EED se normaliza luego de la administración de DAPS a lo largo de 5 meses.^{4,26} Puede haber recidivas al suspenderla. A veces es tan dramáticamente beneficiosa como en la enfermedad de Durhing, no siendo tan efectivo en otras vasculitis.

Otras drogas con efectividad relatada anecdóticamente son: cloroquina, niacinamida, tetraciclinas,²⁷ colchicina,²⁸ fenformina, pentoxifilina,²⁹ clofazimina, ciclofosfamida,³⁰ y corticosteroides tópicos, intralesionales y sistémicos.¹

Entre los tratamientos alternativos se incluyen la exéresis quirúrgica de lesiones nodulares grandes y la remoción de los estímulos antigénicos. En un caso de EED asociado a paraproteinemia IgA se ha informado respuesta con plasmaféresis intermitente.²

Es la intención de estos autores que esta comunicación facilite el diagnóstico de futuros casos de EED, y poner a consideración de nuestros lectores este excepcional caso de esta muy rara patología que se presentó clínica e histopatológicamente en for-

ma característica en el contexto de una paciente portadora de HIV.

Osvaldo Jorge Stringa: José Evaristo Uriburu 1252 PB "F" (1114) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
Tel: 4825-2247. Fax: 4829-1682.
E-mail: ostringa@cas.austral.edu.ar y ostringa@arnet.com.ar

Referencias

- Katz S. Erythema elevatum diutinum. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: MacGraw-Hill, 1999:1124-1128.
- Chow R, Benny W, Couple R, et al. Erythema elevatum diutinum associated with Ig A paraproteinemia successfully controlled with intermittent plasma exchange. *Arch Dermatol* 1996;132:1360-1364.
- Katz S, Gallin J, Hertz K, et al. Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunology studies and successful treatment with dapsone. *Medicine* 1977;56:443-455.
- Grabbe J, Haas N, Möller A, et al. Erythema elevatum diutinum – evidence for disease – dependent leucocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatol* 2000;143:415-420.
- Yiannias J, El-Azary R, Gibson L. Erythema elevatum diutinum: A clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:38-44.
- Barham K, Jorizzo J, Grattan B and Cox. Vasculitis an neutrophilical vascular reactions. *Rook's Textbook of Dermatology*. Seventh Edition 2004, Vol 3, 49.14-49.15.
- Abulafia J. Grinspan D. Eritema elevatum diutinum. *Arch Argent Dermatol* 1959;9:11-25.
- Mosto S, Abulafia J. Leucemia mieloide crónica con cuadro dermatológico de eritema elevatum diutinum. *Arch Argent Dermatol* 1966;16:308-320.
- Kriner J, Braunstein S. Erythema elevatum diutinum. *Rev Argent Dermatol* 1968;52:1-10.
- Batan S, Rodríguez Cabral A, Barceló H y cols. Eritema elevatum diutinum: un caso inusual. *Actas Dermatosifilogr* 1991; 82:95-99
- Delaporte E, Alfandari S, Fenaux P, et al. Erythema elevatum diutinum and chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:188.
- Idemori M, Arao T. Erythema elevatum diutinum developing squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 1979;6:75-80.
- Muratori S, Carrera C, Gorani A, et al. Erythema elevatum et diutinum and HIV infection: a report of five cases. *Br J Dermatol* 1999;141:335-338.
- Gerbig A, Zala L, Hunziker T. Erythema elevatum diutinum. A rare dermatosis with a broad spectrum of associated illnesses. *Hautarzt* 1997;48:113-117.
- Rodríguez Díaz E, Galache Osuna C, Junquero Llana y cols. Eritema elevatum et diutinum con afectación palmar y asociación con p-ANCA. *Actas Dermosifilogr* 2002;93:501-506.
- Drona F, González López A, Lecona M y cols. Erythema elevatum diutinum in human immunodeficiency virus infected patients report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:222-225.
- Revenga F, Vera A, Muñoz A y cols. Erythema elevatum et diutinum and AIDS: are they related?. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:250-251.
- Requena L, Sanchez Yus E, Martin L, et al. Erythema elevatum diutinum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Another clinical simulator of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991;127:1819-1822.
- Frias G, Hierro S. Dermatosis neutrofílicas, revisión bibliográfica. *Med Cut ILA* 1999;27:111-118.
- Walker K, Badame A. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:948-952.
- Yilmaz F, Arac M, Ciftcioglu, et al. A case of erythema elevatum diutinum associated with breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2005; 44:948-950.
- Drago F, Semino M, Rampini P, et al. Erythema elevatum diutinum in a patient with human herpesvirus 6 infection. *Acta Derm Venereol* 1999;79:91-92.
- Bachmeyer C, Aractingi S. Erythema elevatum diutinum with HIV-2 infection. (Letter) *Lancet* 1996;347:1041-1042.
- Le Boit P, Cockerell C. Nodular lesions of erythema elevatum diutinum in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:919-922.
- Futei Y, Konohana I. A case of erythema elevatum diutinum associated with B-cell lymphoma: a rare distribution involving palms, soles and nails. *Br J Dermatol* 2000;142:116-119.
- Fredenberg M, Malkinson F. Sulfone therapy in the treatment of leucocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:772-778.
- Kohler I, Lorincz A. Erythema elevatum diutinum treated with niacinamide and tetracycline. *Arch Dermatol* 1980;116:693-695.
- Henriksson R, Hofer P, Hornqvist R. Erythema elevatum diutinum: a case successfully treated with colchicines. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:451-453.
- Nürnberg W, Grabbe J, Czarnetzki B. Synergistic effects of pentoxifyline and dapsone in leucocytoclastic vasculitis. (Letter) *Lancet* 1994;343:491.
- Krrok G, Waldenstrom J. Relapsing annular erythema and myeloma successfully treated with cyclophosphamide. *Acta Med Scand* 1978;203:289-292.

SECCIÓN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Acantosis nigricans asociada a insulinoresistencia en niños

Acanthosis nigricans associated to insulin resistance in children

Margarita Larralde*, María Eugenia Abad**, Delia Ibáñez Gómez**, Mónica Virga***, Gabriela Portunato***, M. Chiocconi***, A. Fuentes***

* Jefa de la Sección Dermatología Pediátrica, Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán. ** Sección Dermatología Pediátrica, Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía. ***Servicio de Endocrinología, Hospital Ramos Mejía

Fecha de recepción: 25/6/07

Fecha de aprobación: 13/9/07

RESUMEN

Introducción. La acantosis nigricans constituye un importante marcador de insulinoresistencia. Los niveles inadecuadamente elevados de insulina circulante estimulan los receptores de los factores de crecimiento insulinosímiles tipo I. Esto lleva al crecimiento y proliferación de diversas células, incluyendo queratinocitos y fibroblastos. La insulinoresistencia se asocia frecuentemente con el síndrome metabólico y su consiguiente aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Objetivos. Evaluar la presencia de insulinoresistencia y tolerancia a la glucosa alterada en niños portadores de acantosis nigricans.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre octubre del 2005 y octubre del 2006. Se incluyeron 16 niños con acantosis nigricans (mujeres: 13; varones: 3), con edades entre 6 y 14 años (media: 11 años), en estadio de Tanner I-II. Las variables en estudio fueron: peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal y antecedentes familiares positivos para diabetes tipo II. Se determinaron glucemia e insulinemia basales y poscarga de 75 g de glucosa a los 120 minutos, y perfil lipídico.

Resultados. Todos los pacientes eran obesos (índice de masa corporal mayor al percentilo 95) y presentaban un perímetro abdominal mayor al percentilo 90. Trece de 16 pacientes (81%) evidenciaron insulinoresistencia, pero ninguno presentó tolerancia a la glucosa alterada. Nueve de los 13 pacientes con insulinoresistencia tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 2.

Conclusiones. A partir de un marcador cutáneo como la acantosis nigricans, pudimos detectar 13 pacientes con insulinoresistencia. La intervención terapéutica oportuna y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes es vital para prevenir complicaciones metabólicas y cardiovasculares (Dermatol Argent 2007;13(4):262-265).

Palabras clave: acantosis nigricans; insulinoresistencia.

ABSTRACT

Background: Acanthosis nigricans (AN) is an important marker of insulin resistance (IR). Tissue resistance to insulin is a consequence of hyperinsulinemia and subsequent binding of excess insulin to insulin-like growth factor receptors stimulating growth and proliferation of keratinocytes and fibroblasts. IR is associated to Metabolic Syndrome and therefore to an increase in cardiovascular disease risk.

Objective: to evaluate the presence of IR and impaired oral glucose tolerance test (OGTT) in pediatric patients with AN.

Methods: A cross sectional descriptive study was performed between October 2005 and October 2006. We have included 16 patients with AN (female: 13, male:3), with ages ranging from 6 to 14 years-old (mean age:11) and Tanner Stage: I-II. Data for: weight, height, body mass index (BMI), waist circumference and positive family history for diabetes Type II were obtained. Basal glycemia and insulinemia, and after 120 minutes of 75 g glucose intake (OGTT) and lipid profile tests were performed.

Results: From 16 patients with AN, all were obese (BMI > percentile 95) and had waist circumference > percentile 90. 13/16 cases (81%) had insulin resistance but not impaired OGTT. Among insuline resistant patients, 9 had positive family history for diabetes tipe II.

Conclusions: AN is the cutaneous marker that allowed us to detect 13 patients with IR. Therapeutic measures and long follow up is needed to prevent further metabolic and cardiovascular complications (Dermatol Argent 2007;13(4):262-265).

Key words: acanthosis nigricans; insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La acantosis nigricans (AN) se caracteriza por la presencia de placas hiperpigmentadas, aterciopeladas, de distribución simétrica, localizadas en cualquier sitio de la superficie cutánea, principalmente axilas, cuello e ingles. Otros pliegues como fosa antecubital o hueco poplíteo pueden estar afectados en menor medida. Son localizaciones menos frecuentes la región periumbilical, párpados y labios. Está descrito también el compromiso de mucosas oral, laríngea, esofágica y anogenital.¹

Esta dermatosis fue descrita por primera vez en 1890 por Sigmund Pollitzer, quien reportó un caso con una probable asociación con un carcinoma de origen abdominal, y le dio el nombre a la enfermedad.¹ Posteriormente hubo una gran cantidad de reportes de AN en relación con enfermedades malignas, principalmente de etiología abdominal. En 1976, Curth subdividió a la AN en 4 subtipos: AN benigna, AN maligna, AN sindrómica y pseudo-AN. La pseudo-AN era la que se asociaba con obesidad.² Ese mismo año, Kahn describe la asociación entre AN, obesidad e insulinoresistencia (IR).³

La resistencia a la insulina generada por la obesidad produce hiperinsulinemia, que estimula los receptores de los factores de crecimiento insulinosímiles localizados en los queratinocitos y en los fibroblastos dérmicos, provocando una hiperplasia de la epidermis y de la dermis denominada AN.

La IR se asocia frecuentemente con síndrome metabólico (SM), el que se relaciona además con



Foto 1. Placa aterciopelada hiperpigmentada localizada en cuello.

hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2 y aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular.

El objetivo del estudio fue evaluar la presencia de IR y de tolerancia a la glucosa alterada en niños de ambos sexos portadores de AN.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal en el período comprendido entre octubre de 2005 y octubre de 2006. La población en estudio estuvo constituida por niños portadores de AN que consultaron en la Sec-



Foto 2. Acanthosis nigricans de localización axilar.

Cuadro 1. Estadios de desarrollo puberal de Tanner		
	MUJERES	VARONES
	Desarrollo de mamas	Desarrollo de genitales
Estadio I	Elevación del pezón	Genitales infantiles
Estadio II	Botón mamario	Agrandamiento de escroto y testículos
Estadio III	Mayor agrandamiento y elevación de mama y areola	Agrandamiento en longitud del pene
Estadio IV	Proyección de areola y pezón	Aumento del diámetro del pene, desarrollo del glande
Estadio V	Proyección del pezón, recesión de la areola	Genitales adultos
	Desarrollo del vello pubiano	Desarrollo del vello pubiano
Estadio I	No hay vello pubiano	No hay vello pubiano
Estadio II	Vellos largos, suaves, lacios, ligeramente pigmentados, a lo largo de los labios mayores	Vellos largos, suaves, lacios, ligeramente pigmentados, en la base del pene
Estadio III	Vello oscuro, áspero y rizado. Se extiende en forma rala sobre el pubis	Vello oscuro, áspero y rizado. Se extiende en forma rala sobre el pubis
Estadio IV	Vello tipo adulto pero cubriendo una superficie menor	Vello tipo adulto pero cubriendo una superficie menor
Estadio V	Vello adulto con límite superior horizontal	Vello adulto con extensión hasta la superficie medial de los muslos
Estadio VI	Extensión hasta la línea alba	Extensión hasta la línea alba

ción Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía, y que posteriormente fueron derivados al Servicio de Endocrinología del mismo hospital para evaluación metabólica.

En total se estudiaron 16 niños portadores de AN. Trece eran de sexo femenino y 3 de sexo masculino; las edades estaban comprendidas entre los 6 y los 14 años (edad media: 11 años). En todos los casos el estadio de Tanner era I-II (prepuberal) (Cuadro 1). Las variables en estudio fueron: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) percentilado según sexo y edad, y perímetro abdominal percentilado según sexo y edad.

Se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG) determinando glucemia e insulinemia basales y poscarga de 75 mg de glucosa a los 120 minutos. Se dosaron también colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y hormonas tiroideas.

Se consideró IR cuando la insulina basal es mayor a 15 μ UI/ml y/o insulina a los 120 minutos mayor a 75 μ UI/ml. Se consideró glucemia basal alterada al valor mayor a 100 mg/dl, y tolerancia a la glucosa alterada si la glucemia a los 120 minutos poscarga de 75 mg de glucosa era mayor a 140 mg/dl y menor a 200 mg/dl.

Se consideró obesidad cuando el percentilo del IMC es mayor o igual a 95, y diámetro de cintura alterado cuando el percentilo es mayor o igual a 90.

RESULTADOS

Todos los pacientes portadores de AN eran obesos, con percentilo de IMC mayor a 95, y con diámetro de cintura con percentilo mayor a 90.

De los 16 pacientes, 13 (81%) evidenciaron IR pero ninguno presentó TOG alterada.

De los 13 pacientes con IR, 9 (69%) la tuvieron tanto a nivel basal como a los 120 minutos, y 4 (31%) sólo a nivel basal.

De los 13 pacientes con IR, 9 pacientes (69%) tenían antecedentes familiares de primera línea de diabetes tipo 2. Los 4 pacientes restantes con IR (31%) y los 3 pacientes que no la tenían, no poseían antecedentes familiares conocidos de diabetes tipo 2. Todos los pacientes fueron normolipémicos y eutiroides.

COMENTARIOS

La etiología de la AN no se encuentra del todo aclarada. Se propone que la AN es producida por la

Cuadro 2. Criterios del síndrome metabólico en niños y adolescentes.

1. Triglicéridos mayor o igual a 110 mg/dl
 2. HDL colesterol menor o igual a 40 mg/dl
 3. Diámetro de cintura mayor o igual a percentilo 90
 4. Glucemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl
 5. Tensión arterial mayor o igual a percentilo 90
- Diagnóstico: 3 o más de los criterios

unión de la insulina a los receptores de los factores de crecimiento insulínosímiles localizados en los queratinocitos y los fibroblastos de la dermis. Otra teoría propone que la fricción o el aumento del sudor en los pliegues de los pacientes obesos podría ocasionar hipertrofia de la epidermis y de la dermis.⁴

La AN constituye un importante marcador de IR, la cual se asocia frecuentemente con el SM y su consiguiente aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. El SM en niños y adolescentes se establece con la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: triglicéridos mayor o igual a 110 mg/dl, HDL colesterol menor o igual a 40 mg/dl, diámetro de cintura mayor o igual a percentilo 90, glucemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl y tensión arterial mayor o igual a percentilo 90 (Cuadro 2).^{5,6} Según la Asociación Americana de Diabetes, los pacientes con riesgo de padecer SM son los que presentan las siguientes características:⁷

1. Obesidad central
2. Acanthosis nigricans
3. Antecedentes familiares de diabetes tipo 2
4. Alto o bajo peso al nacer
5. Insulinorresistencia
6. Dislipidemia, hipertensión arterial, ovario poliquístico
7. Predisposición de algunas razas o etnias

En nuestro estudio, los 16 pacientes evaluados portadores de AN eran obesos y tenían un diámetro de cintura mayor al percentilo 90; de éstos, 13 pacientes, además, presentaban IR y 9 tenían antecedentes familiares de primer grado de diabetes tipo 2.

La intervención terapéutica más oportuna consiste en cambios en el estilo de vida, pérdida de peso y ejercicio físico, corrigiendo así la anomalía metabólica subyacente. La disminución de los niveles sanguíneos de insulina lleva a una mejoría de las manifestaciones cutáneas de la AN. Esto además disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.⁸⁻¹⁰ Si las medidas anteriores no fueran suficientes para corregir las anomalías metabólicas, se puede utilizar metformina.¹¹ Para mejorar el aspecto de las lesiones en piel se pueden utilizar retinoides orales o tópicos,¹² calcipotriol¹³ y láser.¹⁴

A partir de un marcador cutáneo como la AN pudimos detectar 13 pacientes con insulinorresistencia, sin alteración en la tolerancia a la glucosa oral, constituyendo un método simple, económico y no invasivo para identificar pacientes con riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Margarita Larralde. Acevedo 1070 (1828) Banfield - Pcia. de Bs. As. - Rep. Argentina.
margaritalarralde@fibertel.com.ar

Referencias

1. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
2. Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol* 1976;15:592-593.
3. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin - receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976;294:739-745.
4. Hischler V, Aranda C, Oneto A, González C y cols. ¿Es la acanthosis nigricans un signo de insulinorresistencia en adolescentes obesos? *Arch Argent Pediatr* 2004;102:115-120.
5. Subcomisión de Epidemiología y Comité de Nutrición. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en Pediatría. Obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2005;103:262-281.
6. Hischler V, Delfino AM, Clemente G, Aranda C y col. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch Argent Pediatr* 2005;103:7-13.
7. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000;105:671-680.
8. Katz AS, Goff DC, Feldman SR. Acanthosis nigricans in obese patients: Presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatol Online J*. 2000;6:1.
9. Hischler V, Preiti MC, Caamaño A, Jadzinsky M. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2000;98:382-387.
10. Hermanns-Le, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:199-203.
11. Yosipovitch G, De Vore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-916.
12. Akovbyan VA, Talanin NY, Arifov SS, Tukhvatullina ZG, et al. Successful treatment of acanthosis nigricans with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:118-120.
13. Bohm M, Luger TA, Metz D. Treatment of mixed-type acanthosis nigricans with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998;139:932-934.
14. Rosenbach A, Ram R. Treatment of Acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed (5-msec) alexandrite laser. *Dermatol Surg* 2004;30:1158-1160.

SECCIÓN TRABAJOS DE REVISIÓN

Indicaciones no convencionales del etanercept

Etanercept: non-customary uses

León Jaimovich*

Ex Profesor Titular de Dermatología

Fecha de recepción: 21/6/07

Fecha de aprobación: 7/8/07

Dermatol Argent 2007;13(4):266-270

Etanercept es una proteína de fusión del receptor soluble recombinante del factor de necrosis tumoral (TNF) enteramente humanizada.

Sus indicaciones terapéuticas fundamentales son la artritis reumatoidea, la artritis reumatoidea juvenil, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la psoriasis.

Es absorbida lentamente a partir del sitio de la inyección subcutánea, alcanzando la concentración máxima aproximadamente en 48 a 60 horas, y es eliminada lentamente a las 70 a 100 horas.

El TNF es una citoquina comprometida en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmune. Es esencial en la inflamación y tiene un rol importante en una serie de enfermedades; también parece ser importante en el desarrollo y mantenimiento de granulomas.

La dosis de etanercept es de 25-50 mg dos veces por semana.

No existen interacciones droga a droga con warfarina, digoxina y metotrexato.

No existen estudios clínicos en mujeres en período de lactancia.¹

USO NO CONVENCIONAL DEL ETANERCEPT

Pioderma gangrenoso (PG)

Aunque el rol de las citoquinas en la patogenia de la enfermedad no está totalmente entendida, el TNF-alfa puede facilitar la inducción y mantenimiento de la enfermedad. Un paciente con un PG recalcitrante y diseminado refractario a los corticoides

sistémicos fue tratado con etanercept. Se observó la desaparición rápida y completa de las lesiones manteniéndose una dosis mínima de corticoide (5 mg/día) durante dos meses. El tratamiento fue bien tolerado, sin reacciones adversas.²

Roy DB y cols.³ presentan tres pacientes con PG, uno de ellos con antecedentes de artritis reumatoidea y lupus eritematoso. El tratamiento con 25 mg subcutáneo, dos veces por semana, produjo, después de un mes, 40% de mejoría de las úlceras y la desaparición del dolor. Su artritis mejoró un 30% y fue capaz de caminar sin el uso de su sillón de ruedas. A los cuatro meses de iniciado el tratamiento, se produjo la curación de todas las lesiones.

El segundo paciente, con historia positiva de artritis reumatoidea, presentaba también un PG. El resultado con etanercept (25 mg s.c. dos veces por semana) fue también excelente.

El tercer paciente, refractario a numerosos tratamientos, comenzó con etanercept a una dosis de 50 mg/s s.c. A las dos semanas la mejoría fue evidente, y curó completamente al cabo de dos meses. El uso de inhibidores del TNF en el PG no es una idea nueva. Diversos estudios han mostrado mejoría de dicha enfermedad con infliximab; sin embargo, la vía de administración endovenosa la hace menos accesible.

Los autores proponen el uso de etanercept como terapéutica alternativa para lesiones de PG refractario a otros tratamientos.

Goldenberg y Jorizzo⁴ describen un paciente con hepatitis autoinmune que presentaba lesiones de PG en ambas extremidades inferiores. Los tratamientos diversos fueron insatisfactorios y se comenzó a usar el etanercept al mismo tiempo que se

disminuía la prednisona por vía oral, con la resolución completa de sus lesiones.

Necrobiosis lipoídica (NL)

Zeichner y cols.⁵ presentan una paciente de 35 años, diabética y bien controlada con insulina, con placas típicas de NL en la parte anterior de su pierna derecha.

Los tratamientos con corticoides tópicos y láser pulsado para las telangiectasias fueron infructuosos.

Se utilizaron 25 mg inyectados en la dermis a intervalos de 1 cm a través de la superficie de la lesión, previa anestesia local con una crema con lidocaína al 4%. La lesión mejoró en forma consistente después de ocho meses.

El resultado del etanercept por vía intralesional merece más estudios, particularmente en caso de enfermedades granulomatosas.

Granulomas silicóticos (GS)

Pasternack y cols.⁶ describen dos casos de mujeres de origen hispano que habían recibido inyecciones de siliconas, la primera con el objeto de aumentar el volumen de sus piernas y glúteos. Luego de varios años desarrolló abscesos en las zonas inyectadas.

En el examen físico presentó eritema marcado, tumefacción, induración y dolor en piernas y tobillos. La histopatología reveló un GS. En el segundo caso le habían inyectado siliconas en glúteos, 5 meses previos a la consulta, desarrollando nódulos eritematosos e induración de los glúteos con marcada sensibilidad y dolor. La biopsia también fue consistente con un granuloma por siliconas.

El tratamiento del GS es difícil y a menudo fracasa.

Ambas pacientes fueron tratadas con etanercept (25 mg s.c. dos veces por semana), después de constatar una tuberculina negativa.

En ambas pacientes el eritema, el dolor y la sensibilidad respondieron exitosamente al etanercept dentro de las dos semanas de tratamiento, con mejoría de la calidad de vida.

La induración disminuyó ligeramente después de dos meses de tratamiento. No se observaron efectos secundarios. En una de ellas, una recidiva obligó a reinstaurar el tratamiento a efectos de inducir una remisión prolongada.

Reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM)

Enfermedad potencialmente desfigurante y discapacitante. Se han aconsejado terapéuticas como corticosteroides, hidroxicloroquina, metotrexato, clorambucil, ciclofosfamida y azatioprina, con resultados variables.

Kovach y cols.⁷ trataron un paciente con manifestaciones cutáneas y articulares de RHM.

En el infiltrado de la enfermedad hay una predominancia de histiocitos de origen monocítico-macrofágico y abundancia de citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF).

Etanercept 25 mg s.c. dos veces por semana junto con prednisona 20 mg diarios y metotrexato 15 mg por semana permitieron la mejoría de las manifestaciones cutáneas y articulares muy rápidamente, aunque se continuó con dosis decrecientes de corticoides y leflunomida. El paciente permaneció sin síntomas por dos meses.

Enfermedad de Behçet (EB)

Un paciente presentaba una larga historia de úlceras orales y genitales dolorosas y periódicamente recurrentes, acompañadas en los últimos tiempos por deterioro del estado general y pérdida de peso de 5 kg. También presentaba historia de manifestaciones oculares refractarias desde su niñez.

Comenzó el tratamiento con etanercept 25 mg s.c. dos veces por semana y tratamiento local con triamcinolona y lidocaína tópica. La resolución de todas las úlceras se logró en tres semanas. El etanercept se suspendió cuatro semanas después de la desaparición de todas las lesiones cutáneas.⁸

Los resultados sugieren que el etanercept podría ser considerado como una alternativa terapéutica potencial en el manejo de la EB. Indiscutiblemente, esto requiere una mayor evaluación en trabajos futuros.

En otra experiencia clínica fueron tratados 40 pacientes con manifestaciones mucocutáneas y/o artritis, y en forma aleatorizada (20 pacientes en cada brazo del estudio) fueron asignados a recibir etanercept 25 mg dos veces por semana o placebo por cuatro semanas. En las evaluaciones, el número promedio de úlceras orales y lesiones nodulares y papulopustulosas fue menor en el grupo de etanercept comparado con el placebo. La probabilidad de permanecer libre de lesiones orales y nodulares fue también significativamente más alta en el grupo de etanercept. Sin embargo, no se logró modificar la reacción patérgica y la respuesta cutánea a los cristales de urato monosódico.⁹

Eritema anular centrífugo (EAC)

Minh y Sarro¹⁰ presentan un paciente con EAC, afección en la cual la mayor parte de los casos son idiopáticos y representan hipersensibilidad a un antígeno.

No existen pautas aceptables para el tratamiento, aunque recientemente el calcipotriol y el tacrolimus han mostrado ser efectivos.

Los autores presentan un paciente con una historia de lesiones cutáneas en placas policíclicas, generalizadas, pruriginosas, en tronco y extremidades.

Se instauraron múltiples cursos de prednisona sistémica que fueron exitosos pero con rápida recidiva al suspenderla.

Etanercept 25 mg dos veces por semana logró un 95% de resolución de las lesiones cutáneas a los 4 meses. Ante una recaída después de dos meses de suspendido el tratamiento, la medicación con etanercept produjo nuevamente la desaparición de las lesiones y el paciente permaneció libre de enfermedad en su seguimiento por seis meses.

Policondritis recidivante (PR)

La patogenia de esta enfermedad muestra que parece estar mediada por una reacción inmune al colágeno tipo II, el cual es abundante en cartílago y esclerótica.

Han sido empleados diversos tratamientos y en general se consigue un alivio inmediato de los síntomas, pero no impide la progresión de la enfermedad a largo plazo y su pronóstico es habitualmente pobre.

Una paciente de 46 años de edad con diagnóstico de PR y con

lesiones oculares y dolor en pabellón auricular izquierdo fue tratada con corticoides, azatioprina, metotrexato, con resultados favorables por corto tiempo. Se inició etanercept 25 mg s.c dos veces por semana, agregado a metotrexato y prednisona, la cual fue lentamente disminuida y finalmente suspendida. Al año siguiente la paciente no presentaba recurrencias.

La terapéutica con etanercept en este caso provocó un alivio rápido de la inflamación de los ojos y cartílago, sin recurrencias hasta el momento de publicar este trabajo.¹¹

Hidradenitis supurativa (HS)

El infliximab ha mostrado ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn e incluso en pacientes que presentan HS pero no Crohn.

Se trataron seis pacientes con HS severa y recalcitrante a quienes se les suministró etanercept 25 mg s.c. dos veces por semana.

El tratamiento fue bien tolerado en todos los pacientes y se observó marcada reducción de la actividad de la enfermedad. Todos los pacientes consideraron que el etanercept era el tratamiento más efectivo hasta ese momento. Los autores demuestran una buena efectividad del etanercept en este grupo de pacientes con una enfermedad particularmente desafiante.¹²

Pénfigo vulgar (PV)

Presentan una paciente de 26 años con una historia de 5 años de erosiones orales dolorosas además de ampollas flácidas en cara y dorso. El diagnóstico después del estudio correspondiente fue de PV y comenzó el tratamiento con prednisolona además de azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil y dapsona, en diferentes momentos y en un período de dos años. El curso clínico fue complicado y se recurrió a la terapéutica en pulso de metilprednisolona, con o sin ciclofosfamida, y terapéutica endovenosa con inmunoglobulina. Nada de esto fue útil, con las consecuentes reacciones adversas severas.

Se comenzó entonces con etanercept 25 mg s.c. dos veces por semana en combinación con prednisolona (30 mg/d) y azatioprina (100 mg/d). Las lesiones comenzaron a curar a las tres semanas, y el número de ampollas nuevas fue significativamente menor. A la semana 16, las lesiones cutáneas habían desaparecido casi completamente, salvo placas hiperqueratósicas del mentón, que correspondieron histológicamente a pénfigo vegetante. Estas lesiones fueron rebeldes a las distintas medicaciones, incluyendo etanercept, y fueron finalmente tratadas con láser de dióxido de carbono con buenos resultados.

En suma, el etanercept fue muy efectivo en la paciente. Al mismo tiempo permitió la suspensión del tratamiento con prednisolona y azatioprina. Los autores consideran que es el primer caso de PV en donde el etanercept fue exitoso y que puede ser efectivo para tratar casos severos de PV resistentes a la terapéutica inmunosupresora potente.

Por supuesto, son necesarios mayores estudios para confirmar la eficacia y optimizar el protocolo de tratamiento.¹³

Berookhim y cols.¹⁴ observaron una paciente de 62 años con pénfigo vulgar de larga duración y que en el tratamiento con etaner-

cept para su artritis seronegativa produjo acentuada mejoría de sus lesiones cutáneas.

Gubinelli y cols.¹⁵ publican el caso de una mujer de 57 años con una erupción extensa de la piel que se extendió a la mayor parte del cuerpo y que fue tratada sin éxito con prednisolona oral (30 mg/d). Se observaron también ampollas flácidas, pústulas, erosiones y costras. El estudio histopatológico reveló una ampolla acantolítica subcórnea con numerosos neutrófilos. El estudio de inmunofluorescencia y la positividad para la desmogleína 1 confirmaron el diagnóstico de pénfigo foliáceo. Fue tratada con prednisolona 60 mg/d por vía endovenosa sin resultado. Los niveles de TNF-alfa en el suero llevó a los autores a emplear etanercept 25 mg s.c. dos veces por semana junto con prednisona 25 mg/d. La respuesta fue excelente en corto tiempo, con curación completa de las lesiones después de 6 semanas.

La conclusión es que el etanercept es un efectivo ahorrador de corticoides en el pénfigo foliáceo.

Penfigoide de las mucosas (pénfigo cicatricial) (PC)

Canizares y cols.¹⁶ tienen la oportunidad de observar tres pacientes con PC. Los tres pacientes tenían compromiso oral y uno de ellos severa enfermedad ocular recalcitrante. El tratamiento con etanercept obtuvo la mejoría de las lesiones orales y la estabilización en la progresión del compromiso ocular. Hay experiencias previas del uso de etanercept en esta enfermedad ampollar. En una mujer de 72 años con una historia de 3 años de evolución de PC, que fue tratada con varios inmunosupresores y en quien había fracasado la terapéutica instituida, se inició el tratamiento con etanercept 25 mg dos veces por semana junto con 60 mg de prednisona diarios. El resultado fue excelente y la paciente permaneció libre de lesiones por más de 8 meses.¹⁷

Sarcoidosis cutánea progresiva crónica (SCPC)

Un paciente de 43 años fue infructuosamente tratado con corticoides sistémicos y agentes inmunosupresores. Las lesiones estaban distribuidas en los brazos, frente, mejilla, nariz y alrededor de los ojos, con edema de ambas piernas. Al no tener resultado, se medicó con hidroxiquina y luego minociclina 200 mg/d sin beneficio alguno. Poco tiempo después desarrolló grandes úlceras en las extremidades inferiores complicadas por infección.

Etanercept 50 mg/s.c./ dos veces por semana, permitió la curación casi total.

Se trataría del segundo caso que demuestra la efectividad del etanercept en la SCPC.¹⁸

Acrodermatitis continua de Hallopeau (ACH)

Bonish y cols.¹⁹ publican un caso de ACH en un hombre de 76 años con una historia de cuatro años de dolor y descamación en los pulpejos y uñas distróficas en su mano izquierda. Diversos tratamientos, incluyendo corticoides tópicos, metotrexato y calcipotriol, habían fracasado. Las uñas estaban ausentes en varios dedos y además se observaba eritema, descamación, hiperqueratosis, xerosis y pústulas.

Acitretin 25 mg diarios y subsecuentemente PUVA no fueron

de utilidad. Etanercept 50 mg dos veces por semana permitió una llamativa mejoría al mes, con resolución de las lesiones en forma gradual. Con la continuación de la terapéutica, se observó un crecimiento normal de la uña y reducción de otros síntomas.

Arteritis de Takayasu (AT)

Hoffman y cols.²⁰ estudian quince pacientes con AT activa y recidivante. Siete de ellos recibieron etanercept (más tarde cambiado a infliximab) y ocho recibieron infliximab.

Diez de los quince pacientes lograron una remisión completa que se sostuvo por 1-3,3 años, sin corticoides.

En nueve de los pacientes que respondieron a los anti-TNF hubo que aumentar la dosis de la medicación para lograr una remisión sostenida. Se produjeron dos recaídas cuando se suspendió el etanercept, aunque una nueva remisión se estableció con la reinstauración de la terapéutica.

Los anti-TNF pueden ser un adyuvante útil en el tratamiento de la AT.

Enfermedad injerto-versus-huésped (EIVsH)

Uberti y cols.,²¹ teniendo en cuenta que el TNF-alfa es un mediador importante en la EIVsH después del trasplante de médula ósea alogénica, utilizaron etanercept en 20 pacientes con una edad promedio de 47 años.

La dosis utilizada fue de 25 mg s.c. dos veces por semana, por 16 dosis.

Quince de los pacientes (75%) alcanzaron una resolución completa de la EIVsH dentro de las cuatro semanas de terapéutica.

En estos quince pacientes respondedores, los niveles de concentración en plasma del receptor soluble de TNF volvió a su nivel normal.

Estos datos demuestran la posibilidad de usar el bloqueo de la citoquina en el comienzo del tratamiento de la EIVsH.

Síndrome de activación del macrófago (SAM)

Es un síndrome severo y potencialmente fatal de enfermedades reumáticas de la infancia, especialmente la artritis idiopática juvenil sistémica.

Makay y cols.²² comunicaron el caso de una niña de cuatro años que no respondió a la metilprednisolona ni a la ciclosporina A, como tampoco a la inmunoglobulina endovenosa.

Se comenzó etanercept con base en la observación de niveles aumentados en suero del TNF alfa. Su afección mejoró, sugiriendo que esta medicación podría jugar un rol terapéutico en este síndrome de activación del macrófago refractario.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Como broche de interés general, mencionamos el trabajo de Tobinick y cols.,²³ quien se refiere al tratamiento de la EA en un estudio piloto de seis meses.

Se ha considerado que el TNF alfa tiene participación en la patogenia de la EA.

Para investigar la utilidad de un inhibidor biológico del TNF alfa se empleó el etanercept, administrado por vía extratecal periespinal en quince pacientes que recibieron dosis de 25-50 mg una vez por semana.

Hubo una mejoría significativa en todas las variables de estudio empleadas.

Existe una cantidad en aumento de estudios en ciencias básicas y evidencias clínicas que involucran al proceso inflamatorio y activación glial en la patogenia de la EA.

Este pequeño trabajo sugiere que la inhibición del TNF alfa puede mantener una esperanza como un enfoque potencial al tratamiento de la EA. Por supuesto, son necesarios mayor cantidad de estudios controlados.

León Jaimovich: Juncal 1177 1º B - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 4811-9729

Referencias

1. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. *Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 45: 490.
2. McGowan JW, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 441-444.
3. Roy DB, Conte ET, Cohen DJ. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S128-S134.
4. Goldenberg G, Jorizzo JL. Use of etanercept in treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 347-349.
5. Zeichner JA, Stern DWK, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S120-S121.
6. Pasternack FR, Fox LP, Engler DE. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2005; 141: 13-15.
7. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburgh WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004; 140: 919-921.
8. Sommer A, Altmeyer P, Kreuter A. A case of mucocutaneous Behçet's disease responding to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 717-719.

9. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
10. Minni J, Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S134-S135.
11. Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a tumor necrosis factor antagonist. *J Rheumatol* 2005;32:1413.
12. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154: 726-729.
13. Lin MH, Hsu CK, Lee JYY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 2005; 141: 680-682.
14. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis* 2004; 74: 245-247.
15. Gubinelli E, Bergamo F, Didona B, Annessi G, Atzori F, Raskovic D. Pemphigus foliaceus treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1107-1108
16. Canizares MJ, Smith DI, Conners MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1457-1461.
17. Sacher y col. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:113-115
18. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:538-540
19. Bonish B, Rashid RM, Swan J. Etanercept responsive acrodermatitis continua of Hallopeau: is a pattern developing? *J Drugs Dermatol* 2006;5:903-904
20. Hoffman G y col. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-2304.
21. Uberti JP y col. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:680-687.
22. Makay B y col. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006; August 9.
23. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. (Abstract) *Med Gen Med* 2006;8 (2):25.



Los autores observan dos recién nacidos con una erupción cutánea diseminada consistente en discretas pápulas que evolucionaron hacia vesículas, pústulas, costras y úlceras. Todo ello curó en un período de dos semanas sin dejar cicatriz. Histopatológicamente, mostraron tres signos capitales: granulomas histiocíticos, infiltración neutrofílica y eliminación transepidérmica de colágeno degenerado y restos a través de sus folículos pilosos. Ambos pacientes tenían una inmunodeficiencia congénita. Esta afección cutánea del recién nacido, con aspectos característicos clínicos e histopatológicos, constituye una manifestación de inmunodeficiencia que no había sido descripta previamente.

Torrelo A y cols.
Pediatric Dermatology 2007;24:211-215



El cáncer de piel no melanoma representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad entre receptores de trasplante renales. Factores de riesgo lo constituyen el tipo de piel, la exposición al sol y los niveles de inmunosupresión. Investigaciones genéticas han revelado polimorfismo genético en glutation S-transferasas, interleuquina 10, retinoblastoma y p53. No se individualizó factor único como causante de la carcinogénesis cutánea en los pacientes trasplantados. Las interacciones de algunos de los mecanismos mencionados junto con factores ambientales conocidos conducen a un riesgo aumentado. Evitar los factores ambientales oncogénicos y el riesgo genético puede mejorar la evolución de estos pacientes.

Laing ME y cols.
Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007;23:62-67



En los pacientes atópicos, las características de la piel están severamente afectadas y ello está estrechamente ligado a una calidad de vida reducida. Un aumento de la prevalencia de la enfermedad ha sido observada en los años recientes, lo cual ha sido atribuido a los factores potenciales de provocación en el ambiente. La influencia ambiental es compleja, pero el rol de la capa córnea es el de un biosensor que regula la respuesta a una variedad de agresiones consideradas como un factor crucial. Por lo tanto, la higiene diaria y el tratamiento de la sequedad de piel son medidas necesarias para mejorar la calidad de vida y posiblemente reducir la frecuencia de la enfermedad. Los jabones tanto como los humectantes muestran diferencias importantes en su impacto sobre la función barrera.

Halvarsson K y Lodén M
International Journal of Cosmetic Science 2007;29:69-83.



SECCIÓN CASOS CLÍNICOS

Angiomatosis bacilar: ¿resolución espontánea?

Bacillary angiomatosis: spontaneous resolution?

Myriam Alperovich*, Roberto Retamar**, Karina López***, Claudia Rodríguez****, María Cristina Kien*****, Graciela Pellerano*****

* Médica concurrente, 2º año Curso Superior de Especialistas en Dermatología. ** Médico dermatólogo. *** Médica dermatóloga A/C consultorio ITS. **** Médica infectóloga. Jefa Unidad Infectología. ***** Médica dermatopatóloga. ***** Médica dermatóloga. Jefa Unidad Dermatología. Unidad Dermatología Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

Fecha de recepción: 8/5/07

Fecha de aprobación: 21/6/07

RESUMEN

La angiomatosis bacilar es una enfermedad infecciosa oportunista con manifestaciones sistémicas, no conocida antes de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se manifiesta usualmente en pacientes inmunodeprimidos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células/ μ L y su evolución, sin tratamiento, cuenta con elevados índices de mortalidad.

Presentamos un paciente de sexo masculino, de 27 años, con antecedentes de SIDA, que había iniciado HAART 18 días antes de su derivación a nuestro servicio. Al examen físico se observaban lesiones generalizadas de 1 mes de evolución, compatibles clínica e histológicamente con angiomatosis bacilar, que resolvieron en forma espontánea en 4 semanas (Dermatol Argent 2007;13(4):271-275).

Palabra clave: angiomatosis bacilar.

ABSTRACT

Bacillary angiomatosis is an opportunistic infectious disease with systemic manifestations that was not recognized before the human immunodeficiency virus (HIV). It is usually manifested in immunodeficient patients with CD4+ T cell count less than 200 cells/ μ L. Without treatment, it has high mortality rates.

We report a 27 years-old, male patient with personal history of AIDS, that had begun HAART 18 days before he was admitted to our unit. Physical examination revealed widespread lesions of 1 month-evolution with clinical and histopathological diagnosis of bacillary angiomatosis with spontaneous resolution in 4 weeks (Dermatol Argent 2007;13(4):271-275).

Key word: bacillary angiomatosis.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 27 años, homosexual, derivado de la Unidad de Infectología por lesiones cutáneas generalizadas de 1 mes de evolución. Se trataba de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en estadio clínico B3 (*Centers for Disease Control and Prevention*), que llevaba al momento de la consulta 18 días de tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART, su sigla en inglés) con lamivudina, zidovudina y efavirenz. Refería pérdida de peso en los últimos meses (20 kg), promiscuidad sexual, enolismo y consumo de drogas. Se destacaba el antecedente de contacto con gatos.

El examen físico revelaba lesiones eritematosas, nodulares, de 1 a 1,5 cm de diámetro en dorso de tronco, tórax y extremidades superiores que coexistían con lesiones papuloides, eritematovioláceas, más numerosas, de 2 a 10 mm de diámetro en rostro, tronco y extremidades (Foto 1).

Se realizaron exámenes complementarios, destacándose en el laboratorio: anemia (Hb 10 g/dl, Hto 32%), elevación de transaminasas (GOT 67 U/l, GPT 88 U/l) y fosfatasa alcalina (235U/l), anti-HbS Ag y CMV reactivos. Recuentos de CD4+ 13% (109), CD8+ 72% (610). Ecografía hepática y radiografía de huesos largos: normales.

Histopatología de lesiones cutáneas (hematoxilina-eosina): proliferación vascular dérmica, relativamente circunscripta, en la que se observaban numerosos vasos con tumefacción endotelial, tapizados por células de aspecto epitelioide, acompañados de un infiltrado linfocitario y neutrofílico. Se identificaban escasos elementos baciliformes tingibles con la coloración de Warthin Starry (Foto 2).

De esta manera se hizo el diagnóstico de angiomatosis bacilar, constatándose involución de las lesiones, que se inició a la semana de la primera consulta y se completó a las 4 semanas (Foto 3).

COMENTARIOS

La angiomatosis bacilar (AB) es una infección oportunista, no conocida antes de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).¹ Como la mayoría de los casos publicados, nuestro paciente también presentaba serología positiva para HIV y recuento de linfocitos T (LT) CD4+ de 109.

Los agentes etiológicos son dos especies relacionadas de bacilos Gram-negativos,^{2,3} intracelulares facultativos,⁴ de crecimiento lento y difícil cultivo, llamados *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*, ahora con-



Foto 1. Múltiples lesiones en tronco.

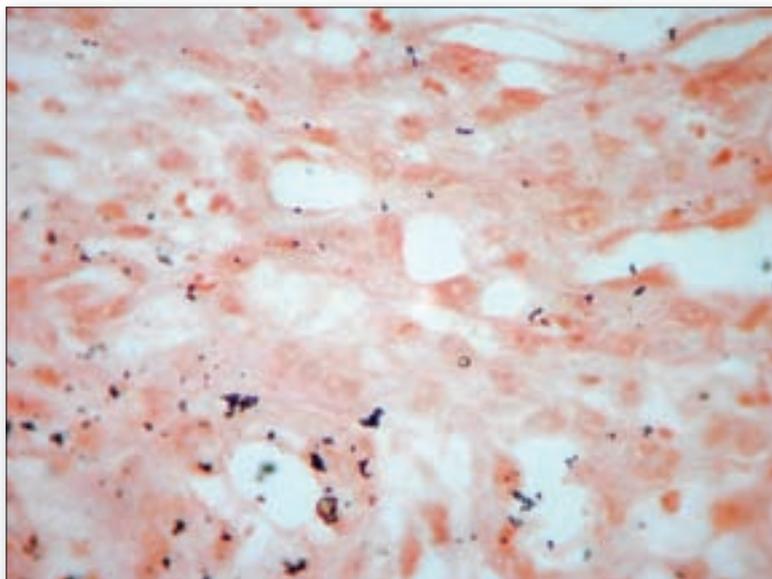


Foto 2. Elementos baciliformes (Warthin-Starry).

siderados patógenos reemergentes.⁵ Al microscopio electrónico se observan como acúmulos de bacilos extracelulares, de paredes trilaminares, con dos zonas electrondensas separadas por un área electronlúcida, presentando un citoplasma granular.

La AB fue descrita por primera vez en 1983 en un paciente con SIDA que desarrolló nódulos subcutáneos y fiebre.⁶ A fines de 1987, LeBoit presenta, en la reunión de la Sociedad Americana de Dermatopatología, un caso similar identificando un bacilo en lesiones cutáneas con tinción de Warthin-Starry,⁷ y en 1989 le da la denominación de "angiomasosis bacilar".⁸ Pero son Slater y cols., en 1990, quienes cultivan por primera vez la bacteria,⁹ y finalmente Perkocho y cols. y Relman y cols. describen en el mismo año la asociación de este organismo con la AB.¹⁰

En la década del '80, antes del advenimiento de la HAART, 2 grupos de estudio publicaron una serie de 9 casos de pacientes con infección por HIV que presentaban lesiones vasculares que provocaron la muerte en 2 de ellos y en otros 5 resolvieron en forma espontánea.¹¹ Los sucesos clínicos descritos y el tiempo de involución de las lesiones son idénticos a los ocurridos en nuestro paciente, que había iniciado la HAART en las semanas previas.

El agente de la AB presenta una homología de 97,8% con *Bartonella bacilliformis* y 98,3% con *Rochalimaea quintana*. Esa relación filogenética cercana entre estos 3 organismos sugiere cualidades comunes en la historia natural de la enfermedad que provocan.¹² *Rochalimaea* y *Bartonella* pertenecen al mismo género y han sido unidos bajo la designación de *Bartonella*. El género *Bartonella* consiste en un grupo en expansión de más de 20 especies; pero las que han sido reconocidas por provocar enfermedades en humanos¹³ son: *henselae* (enfermedad por arañazo de gato y muchos casos de AB), *quintana* (fiebre de las trincheras y algunos casos de AB) y *bacilliformis* (bartonelosis, incluyendo las lesiones cutáneas crónicas de verruga peruana; no se ha visto que cause AB).¹⁴

Estudios de biología molecular recientes sostienen que el efecto de la infección por *B. henselae*, que ha demostrado una gran diversidad génica,^{15,16} está relacionado con la angiogénesis y la proliferación celular, a través de mecanismos de: 1) activación de genes proinflamatorios dependientes de NFκB, 2) promoción directa de la proliferación endotelial, 3) inhibición de la apoptosis de células endoteliales y 4) aumento de producción de factores de crecimiento angiogénicos desde células periféricas. La IL-8, cuya producción es inducida por *B. henselae*, es la principal responsable de promover la angiogénesis, proceso que se ve favorecido por el incremento de receptores



Foto 3. Involución de las lesiones a las 4 semanas.

de quimioquinas CXCR2 y proteínas antiapoptóticas BCL-2 y la disminución de proteínas proapoptóticas Bax.

Bartonella tiene adhesinas, que constituyen un factor de patogenicidad, cuya expresión se correlaciona con la capacidad de inducir factor de crecimiento vascular endotelial de las células infectadas del huésped. Con el tiempo se pierden estas moléculas de adhesión.

Por otro lado, *B. quintana* sería responsable de la mayoría de los casos de infección de tejidos blandos profundos, en tanto que la peliosis hepática y el compromiso de ganglios linfáticos ha sido asociado exclusivamente con infección por *B. henselae*.¹⁷

La AB ha sido primeramente descrita en pacientes con infección por HIV, leucemia linfocítica crónica, terapia inmunosupresora,¹⁸ pero también en adultos inmunocompetentes, apoyando la hipótesis que involucra la inmunidad celular pero de un modo sutil. Es extremadamente rara en niños.¹⁹

Si bien el advenimiento de la HAART ha reducido la prevalencia de esta infección, se estima que entre los pacientes con SIDA estaría alrededor de 1,2 casos/1000 infectados, 90% de ellos con recuento de LT CD4+ inferior a 100 células/mm³, en tanto que se estima 1 caso de AB/25-50 sarcomas de Kaposi.²⁰⁻²²

La transmisión ocurre por exposición a gatos pequeños infectados, en el caso de *B. henselae*; a *Phlebotomus sandfly* en el caso de *B. bacilliformis* y a ectoparásitos en el caso de *B. quintana*.²³ Aunque en nuestro caso había antecedentes de contacto con gatos, en muchos otros no ha sido posible establecerlo.

El espectro clínico incluye la presencia de lesiones únicas o múltiples, que pueden comprometer cualquier membrana, cutánea o mucosa,²⁴ y cuya morfología es variable. Así se distinguen: 1) lesiones papuloides, superficiales, símil hemangioma capilar lobulillar, generalmente cubiertas por una fina escama adherente; 2) nódulos subcutáneos, que estarían relacionados con defectos óseos subyacentes y 3) placas induradas, hiperpigmentadas, localizadas típicamente en extremidades, indistinguibles del sarcoma de Kaposi. Los pacientes con lesiones múltiples, en general, tienen más de una variante morfológica,²⁵ tal el caso de nuestro paciente, en el que coexistían lesiones papuloides y nodulares.

Cuando existe compromiso sistémico, pueden afectarse hígado, bazo, huesos, tracto gastrointestinal y en raras ocasiones tejidos blandos; las manifestaciones del SNC, como cambios en la personalidad, también han sido descritas.²⁶

La histología de los 3 tipos cutáneos es similar y se caracteriza por una proliferación lobular de capilares y vénulas con un infiltrado inflamatorio consistente en linfocitos, histiocitos y neutrófilos. En las lesiones símil-granuloma piógeno, con la tinción de Warthin-Starry pueden observarse escasas bacterias e incluso ausencia de ellas; en tanto, en las lesiones más profundas esta tinción permite la observación de abundantes acúmulos de bacilos que corresponden al material granular purpúrico que puede verse con hematoxilina-eosina (H-E).

Mediante PCR es posible la detección del DNA de *Bartonella* en los tejidos. El compromiso hepático puede asociarse a elevación de la gamma-glutamyltransferasa y fosfatasa alcalina. La serología es también útil para el diagnóstico, mediante inmunofluorescencia directa y ELISA. Los estudios por imagen permiten la visualización de lesiones óseas (radiografía, resonancia magnética nuclear) y organomegalias (tomografía axial computada).

El diagnóstico diferencial debe plantearse con el angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, hemangioma capilar lobulillar y angioqueratomas, principalmente.²⁷⁻²⁹

En concordancia con publicaciones previas, no se hallaron variaciones significativas en la susceptibilidad al tratamiento antibiótico con los diversos genotipos, siendo ésta mayor con macrólidos, tetraciclinas y rifampicina.³⁰ La terapéutica de elección es la eritromicina a dosis de 500 mg/6 horas (2 g/día). En los pacientes con HIV la duración debe comprender varios días o semanas después del aclaramiento de las lesiones para evitar la recurrencia de la infección.³¹ Algunos pacientes han experimentado reacciones símil Jarisch-Herxheimer. En los casos de reacciones adversas, se pueden utilizar otros antibióticos tales como

tetraciclina o doxiciclina 100 mg/12 h. Y en aquellos de resistencia al tratamiento, ha sido comunicado el uso de la asociación de rifampicina y ofloxacina,³² aunque en otros la rifampicina no ha modificado el curso de la infección.

En un alto porcentaje de casos la morbimortalidad es elevada sin tratamiento, reportándose la muerte por obstrucción de la vía aérea y coagulación intravascular diseminada. No obstante ello, la involución espontánea de la infección en pacientes con SIDA o complejo relacionado con el SIDA, que no habían recibido terapia antirretroviral, pone de manifiesto la variabilidad del curso clínico, las complejas interacciones del sistema inmune y la patogenicidad del agente causal.

CONCLUSIÓN

El incremento de los LT CD4+ (1-2 veces) luego de iniciada la HAART, se observa alrededor de la 8° semana. Es en este momento cuando se manifiestan los síndromes de reconstitución inmunológica. La involución de las lesiones, ocurrida 25 días después haber iniciado la terapia antirretroviral, nos hace pensar que la remisión obedece, como en otros casos descriptos antes del advenimiento de los antirretrovirales de gran actividad, a mecanismos inmunológicos aún no dilucidados más que a una restitución del sistema inmune.

Myriam Alperovich: Cochabamba 812 1° D (C1150AAN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
E-mail: malperovich@gmail.com

Referencias

1. LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a systemic opportunistic infection with prominent cutaneous manifestations. *Semin Dermatol* 1991;10:194-198.
2. Bachelez H, Oksenhendler E, Lebbe C, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients: report of three cases with different clinical courses and identification of Rochalimaea quintana as the aetiological agent. *Br J Dermatol* 1995;133:983-989.
3. Webster GF, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE. The clinical spectrum of bacillary angiomatosis. *Br J Dermatol* 1992;126:535-541.
4. McCord AM, Resto-Ruiz SI, Anderson BE. Autocrine role for interleukin-8 in Bartonella henselae-induced angiogenesis. *Infect Immun* 2006;74:5185-5190.
5. Schulte B, Linke D, Klumpp S, et al. Bartonella quintana variably expressed outer membrane proteins mediate vascular endothelial growth factor secretion but not host cell adherence. *Infect Immun* 2006;74:5003-5013.
6. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An typical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;80:714-718.
7. Tomado de: Knobler EH, Silvers DN, Fine KC, et al. Unique vascular skin lesions associated with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1988;260: 524-527.
8. Tomado de: Nosal JM. Bacillary angiomatosis, cat-scratch disease, and bartonellosis: what's the connection? *Int J Dermatol* 1997;36:405-411.
9. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990; 323:1587-1593.
10. Tomado de: Eisenstein BI. New opportunistic infections-more opportunities. *N Engl J Med* 1990; 323:1625-1627.
11. Cockerell CJ, Whitlow MA, Webster GF, Friedman-Kien AE. Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Lancet* 1987;19:654-656.

12. Cockerell CJ. The causative agent of bacillary angiomatosis. *Int J Dermatol* 1992;31:615-617.
13. Dardenne S, Coche E, Weynand B, et al. High suspicion of bacillary angiomatosis in a kidney transplant recipient: a difficult way to diagnose-case report. *Transplant Proc* 2007;39:311-313.
14. Wong R, Tappero J, Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and other Bartonella species infections. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 188-199.
15. Riess T, Raddatz G, Linke D, et al. Analysis of Bartonella adhesin A expression reveals differences between various B. henselae strains. *Infect Immun* 2007;75:35-43.
16. Arvand M, Schubert H, Viezens J. Emergence of distinct genetic variants in the population of primary Bartonella henselae isolates. *Microbes Infect* 2006;8:1315-1320.
17. Santos R, Cardoso O, Rodrigues P, et al. Bacillary angiomatosis by Bartonella quintana in an HIV-infected patient. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 299-301.
18. Kreitzer T, Saoud A. Bacillary angiomatosis following the use of long-term methotrexate therapy: a case report. *W V Med J* 2006;102:317-318.
19. Torres R, Mezzarina J, Candela J y cols. Reporte de un caso de angiomatosis bacilar en un niño con infección por VIH. *Folia Dermatol Perú* 2003;14:26-30.
20. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000;201:326-331.
21. Vélez S, Hoyos JG, Correa LA. Angiomatosis bacilar. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2002;10:739-742.
22. Batard ML, Cheret A, Muller P, et al. Bacillary angiomatosis associated with AIDS. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:498-499.
23. Rojo S, Martín F, Suárez R, et al. Angiomatosis bacilar en un paciente con SIDA. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:103-109.
24. Innocenzi D, Cerio R, Barduagni O, et al. Bacillary epithelioid angiomatosis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - clinicopathological and ultrastructural study of a case with a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:133-137.
25. Bermejo A. Angiomatosis bacilar. *Diálogos* 1997;4:10-12.
26. Abino JF, Peraldi R, Lepidi H, et al. Bacillary splenitis (Bartonella henselae) during immune restoration in an HIV-infected patient. *AIDS* 2002;16:1429-1430.
27. Moreno Díaz MJ. Angiomatosis bacilar. *Arch Argent Dermatol* 1993;43:147-174.
28. Retamar RA, Losso M, Scappini M y cols. Haga su diagnóstico. Angiomatosis bacilar. *Rev Argent Dermatol* 1994;75:134-137.
29. Rosales CM, Matthew D, McLaughlin MSF, et al. AIDS Presenting with Cutaneous Kaposi's Sarcoma and Bacillary Angiomatosis in the Bone Marrow Mimicking Kaposi's Sarcoma. *AIDS Patient Care and STDs* 2002;12:573 -577.
30. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. Bartonella quintana characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis* 2006;12:217-223.
31. Bermejo A, Da Bouza J, Corti M y cols. Angiomatosis bacilar. *Arch Argent Dermatol* 1992;42:127-132.
32. Fouchard N, Saiag P, Parrot A, et al. Cutaneo-muscular bacillary angiomatosis in a patient with AIDS. *Therapeutic Problems. Ann Dermatol Venereol.* 1992;119:870-872.



La dermatitis actínica crónica (DAC) suele controlarse con drogas inmunosupresoras. Los autores proponen el tratamiento con tacrolimus tópico. Dado que el tacrolimus se dirige principalmente a los linfocitos T activados, su uso es razonable en esta afección. La mejoría en pocas semanas con el uso de tacrolimus al 0,1% aplicado dos veces por día es llamativa. Este tratamiento tópico ha demostrado ser seguro por un período de hasta 3 años. En la DAC, su uso continuado plantea la duda sobre el riesgo teórico de carcinogénesis.

Alquier-Bouffard A y cols.
Ann Dermatol Venereol 2007;134:555-558

LMdeF



La etiología de la rosácea es desconocida, aunque se sabe que sus síntomas son exacerbados por factores que desencadenan la respuesta inmune, tales como catelicidina, precursora de péptidos antimicrobianos que protegen la piel de las infecciones. La piel de individuos con rosácea expresa más catelicidina que la piel de individuos sin esta afección. Estos péptidos están relacionados con un aumento de la enzima triptica del estrato córneo (SCTE) en la epidermis. Los antibióticos mejorarían la rosácea porque algunos de ellos inhiben estas enzimas. A partir de estos datos habría que modificar el enfoque terapéutico, dado que las bacterias no serían el blanco apropiado del tratamiento de la rosácea.

Yamasaki K y cols.
Nat Med 2007;13:975-980

LMdeF

SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Erupción vesicoampollar en tronco y miembros

Vesico-bullous eruption on trunk and limbs

Vera Muchnik*, M. Beruschi**, Elina Dancziger***

* Médica concurrente. Unidad Dermatología. ** Médica de planta. Unidad Dermatología. *** Jefa de Unidad Dermatología. Unidad Dermatología, Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand".

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 45 años que consulta por presentar erupción vesicoampollar pruriginosa en tronco y región proximal de ambos miembros de dos semanas de evolución. No presenta antecedentes familiares de importancia. Como antecedente personal refiere erupción similar en dorso hace 3 meses, interpretada como eccema y medicada con esteroides tópicos, con buena evolución.

En el examen físico se observan lesiones vesicoampollares de 2-5 mm de diámetro, algunas sobre base eritematosa, en tronco y región proximal de miembros (Fotos 1, 2 y 3). La paciente refería intenso prurito.

Estudio histopatológico: ampolla subepidérmica. Infiltrado de polimorfonucleares eosinófilos (Foto 4). Inmunofluorescencia directa: depósito lineal de IgG en la unión dermoepidérmica.



Foto 1.



Foto 2.

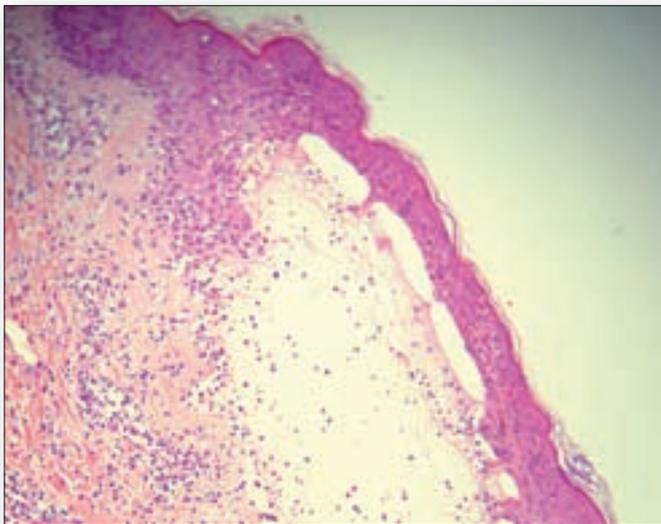


Foto 3.

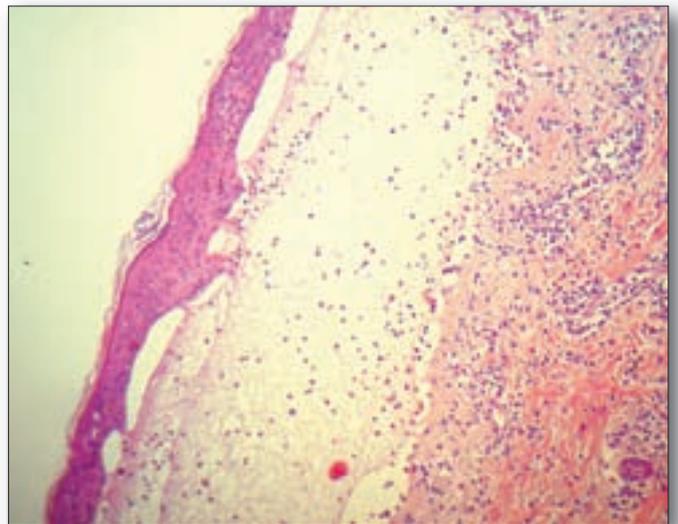


Foto 4.

Diagnóstico: penfigoide ampollar (variedad vesicular/polimorfa).

COMENTARIO Y DISCUSIÓN

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad inmunoampollar órgano específica. En su patogenia intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. El alelo de mayor prevalencia en los pacientes con PA es el HLA clase II DQ B1*0301. Desde el punto de vista patogénico, existiría una falla en la tolerancia a los antígenos propios del hemidesmosoma BPAg1 (230 kDa) y BPAg2 (180 kDa o colágeno XVII). Esto determina una respuesta de autoanticuerpos policlonal, fundamentalmente del tipo IgG4 y en menor cantidad IgG1. También se detectan linfocitos T autorreactivos.¹ Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se reconocen factores desencadenantes, tales como ciertos medicamentos, radiaciones, PUVA y presencia de neoplasias.²⁻⁴

La enfermedad afecta principalmente a personas mayores de 60 años, aunque está descrita en niños.⁵ Se inicia habitualmente con lesiones eritematosas y eritematoedematosas, pruriginosas, sobre las cuales más tarde aparecen las lesiones ampollares. Estas ampollas son tensas, con un tamaño que varía entre 1 y 7 cm, de contenido seroso o hemorrágico. El signo de Nikolsky es negativo. Solamente un tercio de los pacientes presenta lesiones mucosas, habitualmente en la cavidad oral. La enfermedad evoluciona en brotes de actividad y remisión, y hay descripciones de involución espontánea.^{1,2}

Se han comunicado distintas variantes clínicas o formas de presentación que obligan al diagnóstico diferencial con otras entidades (Cuadro 1).⁶⁻¹⁰ La variante clínica más frecuente es la ampollar generalizada.

El diagnóstico se establece en base a la clínica, la histopatología y los estudios de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI).

El estudio histopatológico muestra una ampolla subepidérmica con un infiltrado de eosinófilos en dermis y presencia de los mismos en la cavidad ampollar.

En la IFD se observa un depósito lineal de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. En la piel tratada previamente con NaCl 1M, el depósito de anticuerpos y C3 aparece en el lado epidérmico de la cavidad ampollar. La IFI detecta anticuerpos circulantes en el 70-80% de los pacientes con enfermedad activa.

Los estudios de inmunofluorescencia son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inmunoampollares de la unión dermoepidérmica. En ciertos casos puede requerirse el inmunoblotting para detectar con precisión la especificidad de los autoanticuerpos.^{1,2}

Cuadro 1. Variantes clínicas de penfigoide ampollar.

Generalizadas:	Ampollar Urticariana Vesicular o polimorfa Vegetante Nodular Eritrodérmica
Localizadas:	Pretibial Vulvar Dishidrosiforme

Diagnósticos diferenciales clínicos

Los diagnósticos diferenciales clínicos incluyen pénfigo, dermatitis herpetiforme, dermatosis a IgA lineal, penfigoide cicatrizal, epidermolísis ampollar adquirida y lupus ampollar.

En las formas clínicas infrecuentes se plantean diagnósticos diferenciales con el prurigo nodular (forma nodular), pénfigo vegetante (forma vegetante), ampollas diabéticas (forma localizada pretibial), eccema y dermatitis herpetiforme (forma vesicular o polimorfa) y eccema dishidrosiforme (forma localizada vesicular).^{1,2}

Las formas generalizadas requieren tratamiento sistémico. Los corticoides por esta vía son la medicación de elección. El más usado es la metilprednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día. En pacientes en quienes los corticoides están contraindicados, se han utilizado diversas medicaciones como ahorradores de éstos (Cuadro 2).^{1,2,11,12}

Cuadro 2. Tratamiento

Corticoides	DAPS
Inmunosupresores	Tetraciclinas
Azatioprina	Tetraciclinas + nicotinamida
Ciclofosfamida	Minociclina
Metotrexato	Eritromicina + nicotinamida
Mofetil micofenolato	Plasmaféresis
Clorambucilo	Gammaglobulina IV
Leflunamida	
Rituximab	

Las formas localizadas pueden tratarse con esteroides tópicos de alta potencia.²

En nuestra paciente, es de remarcar la importancia de la inmunofluorescencia para llegar al correcto diagnóstico de la patología.

Vera Muchnik: Rep. Eslovenia 1907 6° A Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 15-4526-9995.
E-mail: veromuch@hotmail.com

Referencias

- Ghohestani RF, Novotney J, Chaudhari M, Agah RS. Bullous pemphigoid: from the bedside to the research laboratory. *Clinics in Dermatol* 2001;19:690-696.
- Stanley J. Penfigoide ampollar. En: Fitzpatrick, Freedberg, Wolf, Austen, Goldsmith, Katz. *Dermatología en Medicina General* 6ª edición, Ed. Panamericana, 2003:652-659.
- Mul VE, Van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, Thies J, Verschuere TA, Jager JJ, Lambin P, Baumert BG. Radiation induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol* 2007;1:825-829.
- Arregui MA, Soloeta R, Gonzalez R, Garcia I, Trebol I, Tamayo C. Bullous pemphigoid related to PUVA therapy: two further cases. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:444-447.
- Osterle LS, Stevens H, Black MM et al. Bullous pemphigoid in infancy-a case report including new immunoblot observations. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:483-485.
- Strohal R, et al. Nonbullous pemphigoid: prodrome of bullous pemphigoid or a pemphigoid variant? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:293-299.
- Chan LS, et al. Pemphigoid vegetans represents a bullous pemphigoid variant. Patients IgG autoantibodies identify the the major bullous pemphigoid antigen *J Am Acad Dermatol* 1993;28: 331-335.
- Konnar NJ, Woods SG. Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1995;133: 967-971.
- Borradori L, et al. Localized pretibial pemphigoid and pemphigoid nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:863-867.
- Farrell AM, et al. Childhood vulval pemphigoid: A clinical and immunological study of five patients. *Br J Dermatol* 1999;140:308-312.
- Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003; 139:1051-1059.
- Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Guebeler M. Rituximab in autoimmune bullous disorders: mixed response and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007;156:352-356.

*

La remoción de vellos faciales con láser mejora significativamente adicionando crema de eflornitina, logrando resultados de rápida y casi total remoción pilosa en mujeres con hirsutismo facial. La eflornitina es una sustancia que inhibe la ornitina decarboxilasa, y de ese modo reduce las poliaminas requeridas para formar el folículo piloso. Al finalizar el estudio, la remoción completa o casi completa se había logrado en 93,5% vs 67,9% (láser + eflornitina vs. láser + placebo).

Hamzavi I y cols.
J Am Acad Dermatol 2007;57:54-59

ACC

*

Pareciera que la vacuna para el sarampión no sólo no agrava la dermatitis atópica, sino que mejora algunos aspectos inmunológicos de esta enfermedad. Estudios con mayor número de pacientes ampliarán la visión sobre el posible efecto antiinflamatorio de las proteínas virales de esta vacuna.

Hennino A y cols.
Pediatr Allergy Immunol 2007;18:385-390

LMdeF

*

El pimecrolimus al 1% dos veces por día, parece una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de la pitiriasis alba, sin los efectos colaterales de los corticoides.

Fujita WH
Int J Dermatol 2007;46:700-705

LMdeF

SECCIÓN DERMATOPATOLOGÍA

Razonando el diagnóstico: amiloidosis maculosa

Reasoned diagnosis: macular amyloidosis

María C. Corbella*, Roberto G. Schröh**

* Médica de planta. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Ramos Mejía. ** Jefe de la Sección Dermatopatología, Hospital Ramos Mejía. Cátedra de Dermatología, Universidad de Buenos Aires.

Fecha de recepción: 13/6/07

Fecha de aprobación: 12/7/07

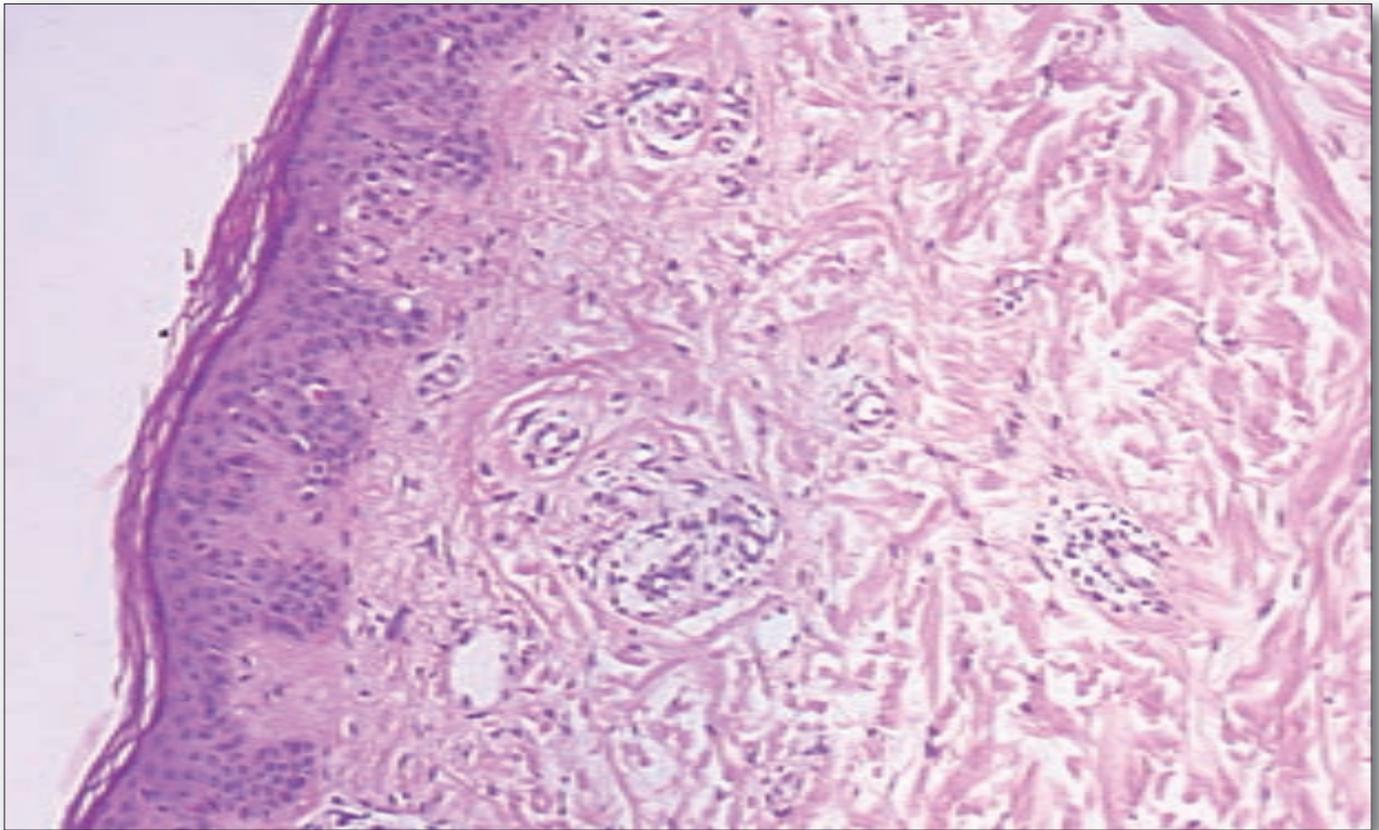


Foto 1. Aspecto panorámico de la lesión: dermatitis perivascular superficial linfocitaria, sin compromiso epidérmico.

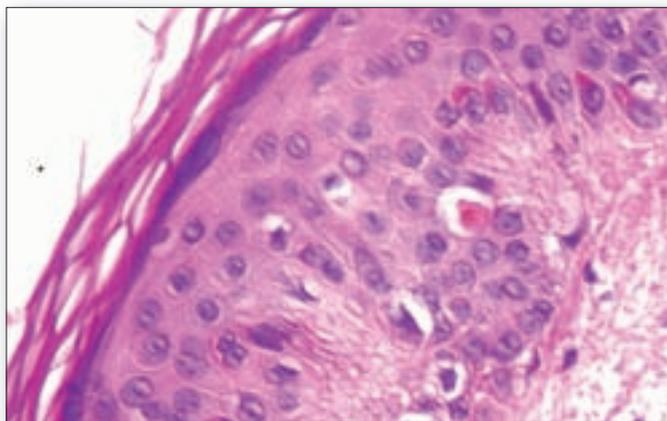


Foto 2. Necrosis individual de queratinocitos aislados.

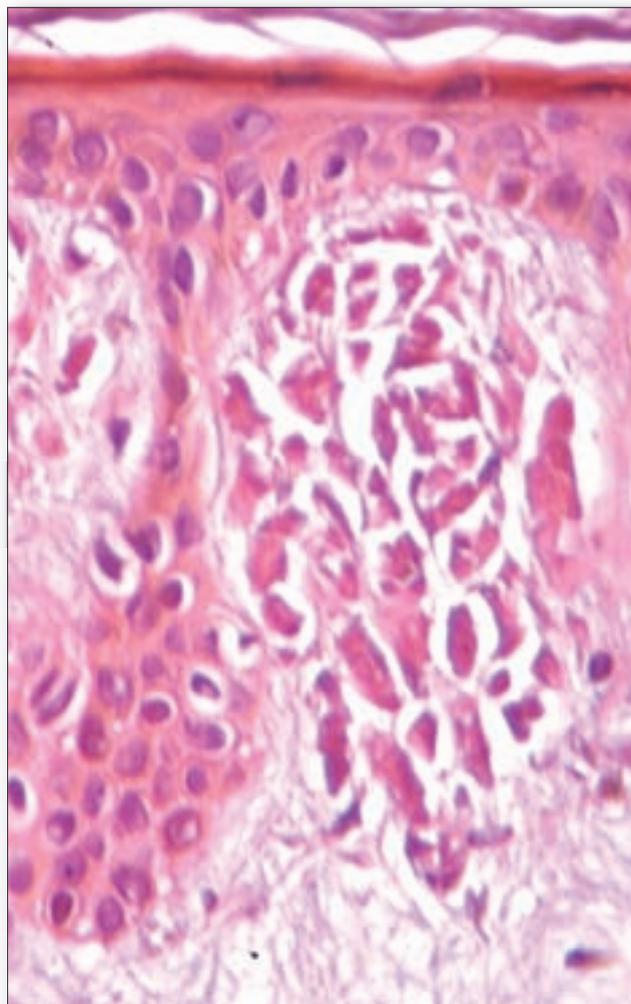


Foto 4. Glóbulos de material homogéneo en papilas dérmicas ensanchadas (tinción con rojo Congo).

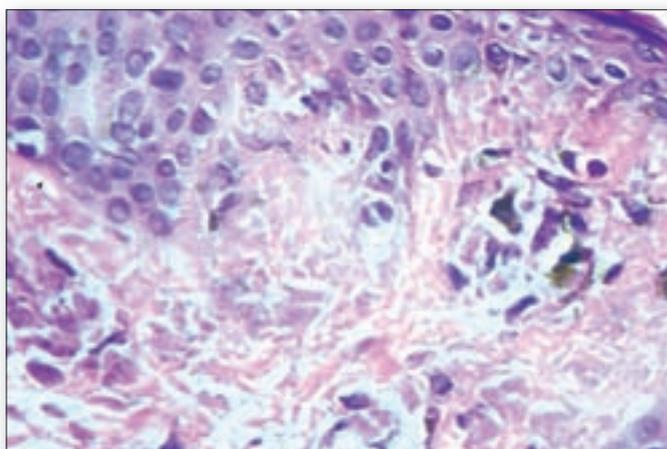


Foto 3. Melanófagos en dermis papilar junto con glóbulos eosinófilos homogéneos en papilas dérmicas ensanchadas.



Foto 5. Aspecto clínico de la lesión

Diagnóstico: amiloidosis maculosa.

COMENTARIO

La amiloidosis maculosa es una forma de amiloidosis cutánea primaria que afecta habitualmente a jóvenes y adultos de mediana edad, preferentemente mujeres y adultos. Clínicamente se presenta con máculas hiperpigmentadas marrón grisáceo, redondas y ovales con bordes mal definidos, en ocasiones formando un patrón reticulado, localizadas en zonas de roce de la ropa o accesibles al rascado. La erupción en general es leve a moderadamente pruriginosa. El sitio de predilección es la región interescapular observándose también en caderas, cuello codos y muñecas.

ETIOPATOGENIA

La fricción y el rascado producirían una lesión epidérmica con necrosis de queratinocitos que originarían el depósito del material amiloide observado en la dermis.

HISTOPATOLOGÍA

- Dermatitis perivascular superficial linfocitaria, sin compromiso epidérmico.
- Necrosis individual de queratinocitos aislados en el estrato espinoso de la epidermis.
- Melanófagos en dermis papilar.
- Glóbulos eosinófilos homogéneos en papilas dérmicas ensanchadas.

El diagnóstico de amiloidosis maculosa se confirma con tinción de Rojo Congo por su birrefringencia verde manzana en el examen con luz polarizada.

Diagnósticos diferenciales histopatológicos:

- Alteraciones pigmentarias posinflamatorias: se observan melanófagos subepidérmicos, fibrosis variable de la dermis papilar, pero no glóbulos de material amiloide.

.....
María Cristina Corbella: Rosario 772 PB 2 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel: 15-4079-2767.
E-mail: cristinacorbella@fibertel.com.ar

Referencias

1. Ackerman AB et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An Algorithmic method based on pattern analysis. 2nd edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1997.
2. Wang W J. Clinical features of cutaneous amyloidosis. Clin Dermatol. 1990;8:13-19.
3. Li WM. Histopatología de primary cutaneous amyloidosis and systemic amyloidosis. Clin Dermatol. 1990;8:30-35.



La combinación de altas dosis de prednisona IV durante 3 días, seguidas de PUVA 2 veces por semana, parece una muy buena opción terapéutica para el vitiligo generalizado.

Lee Y
Clin Exp Dermatol 2007;32:499-501

LMdeF



Descubierta en hongos de la Isla de Pascua, sirolimus (rapamicina) muestra efectos adicionales a su actividad antiproliferativa e inmunosupresora. Los estudios demostraron que sirolimus actúa como inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular, proporcionando posibles beneficios terapéuticos o de prevención en esclerosis tuberosa y sarcoma de Kaposi. Su capacidad de disminuir la proliferación de queratinocitos podría ser de utilidad en psoriasis. Una gran ventaja de esta droga –comparada con otros inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina– es su capacidad de disminuir el riesgo de enfermedades malignas.

Paghdal KV
J Am Acad Dermatol 2007:Jun 19 [Epub ahead of print]

LMdeF

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"

En cuanto han acabado de ordeñar a una, le hacen apartarse, poniéndola a pastar en una zona de hierba intacta. Luego echan a andar de nuevo, más despacio, entorpecidas por la carga de la leche, la madre delante, la hija detrás. Bruscamente, ésta se detiene, deposita su carga, se sienta y rompe a llorar.

La madre, al no oír ya los pasos, se vuelve y se queda asombrada.

—¿Qué te pasa? —dice.

Y Celeste, la hija, la muchacha alta y pecosa, con los cabellos y las mejillas quemados, manchada de salvado como si le hubieran caído gotas de fuego sobre la cara, un día, cuando estaba peinándose al sol, murmuró gimiendo levemente, como hacen los niños a los que se les pega...

...—Creo que estoy preñada...

“La Confesión”

Guy de Maupassant

Henry-René Albert Guy de Maupassant nació el 15 de agosto de 1850, en Tourville-sur-Arques, Francia. Su infancia se vio entristecida por las continuas disputas entre sus padres. En 1856 nace Hervé (ambos hermanos heredaron sífilis, que les conduciría a la locura y a la muerte). La adolescencia del escritor estuvo conformada por estudios, vagabundeos y borracheras, numerosas lecturas y la presencia de Flaubert, que representaría en la imaginación del adolescente y más tarde, del escritor, el papel de padre. Fue este último quien efectuó las primeras correcciones enseñándole el arte de escribir. Maupassant fue llamado a las armas en la guerra franco-prusiana, y tras su regreso a la vida civil, en 1872, trabajó como empleado en el ministerio de Marina, inspirando una de sus obras maestras *L'Heritage*. Repartía su tiempo libre entre la creación literaria

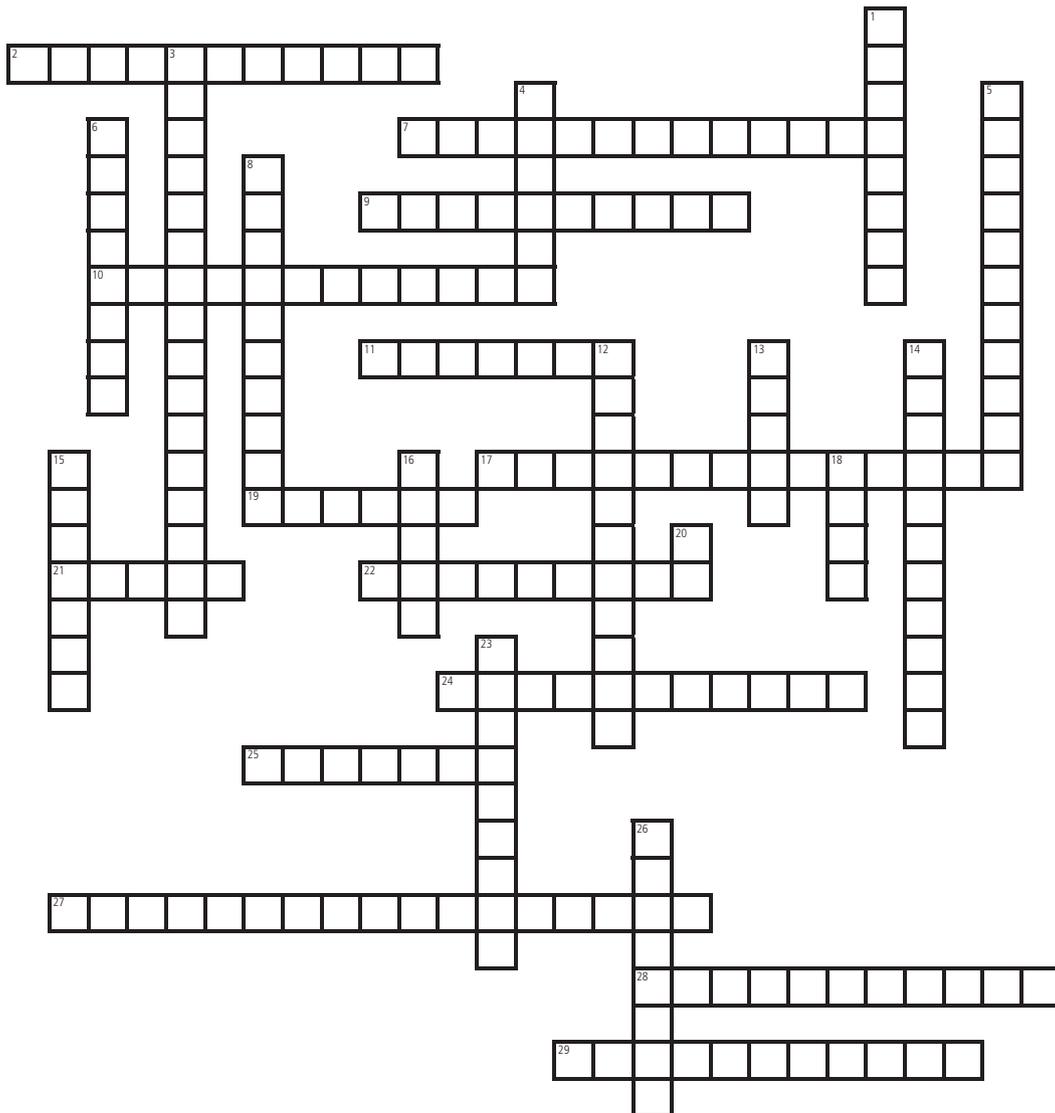
bajo la guía de Flaubert, y las excursiones a lo largo del Sena, de donde surge su relato *Mosca. Recuerdos de un remero*. En 1876 comienza a colaborar en diversos periódicos y revistas con el seudónimo de Guy de Valmont. Amigo de prostitutas y a la vez de damas de alta sociedad, Maupassant frecuentó ambos mundos indistintamente, descriptos fielmente en su literatura. Su debut literario está ligado al relato *Bola de sebo* (1880), con éxito inmediato. En 1881 se publicó su primer volumen de relatos, *La casa Tellier*, seguido por *Mademoiselle Fifif*, y luego por novelas de gran éxito: *Una vida* (1883), delicada trama narrativa centrada en un aspecto femenino de ascendencia flaubertiana, y *Bel Ami* (1885), *Mont-Oriol* (1887), *Pierre et Jean* (1888), *Fuerte como la muerte* (1889). Mientras tanto seguía una ininterrumpida producción de relatos, en la que brilla mejor la perspicacia estilística de Maupassant (merecen ser recordados: *Miss Harriet*, 1884; *Las hermanas Rondoli*, 1884; *Claro de luna*, 1884; *Tonio*, 1885; *Cuentos del día y de la noche*, 1885; *Monsieur Parent*, 1886; *El horla*, 1887; *La mano izquierda*, 1889; *Nuestro corazón*, 1890). Fallece en 1893, internado en una clínica psiquiátrica.

SECCIÓN DERMATOGRILLA

Nutrición y piel

Claudia Franco, María Florencia Agriello, Mariana Arias

Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"



HORIZONTALES

2. Denominación clásica de la hiperqueratosis folicular por hipovitaminosis A, B o déficit de ácido linoleico.
7. Sitio de localización típica de las lesiones cutáneas en la acrodermatitis enteropática además de la acral.
9. Forma de curación característica de las lesiones cutáneas con persistencia de la línea de demarcación periférica en los pacientes con pelagra.
10. Tipo de ácido ascórbico que se dosa para la confirmación del diagnóstico en el escorbuto.
11. Manifestación dermatológica más importante del déficit de vitamina K.
17. Enfermedad sistémica en la que puede darse la carotenodermia.
19. Alteración laboratorial presente en más del 75% de los pacientes con déficit de ácido ascórbico.
21. Distribución anatómica de la hiperpigmentación en el déficit de vitamina B₁₂.
22. Distribución característica de la púrpura en el escorbuto.
24. Hallazgo dermatológico que presentan los pacientes con carencia de ácido fólico, además de glositis.
25. Déficit nutricional que se presenta con facies de mono.
27. Principal manifestación cutánea del déficit de cianocobalamina.
28. Localización típicamente respetada en la carotenodermia que permite diferenciarla de la ictericia.
29. Deformidad ungueal por déficit de hierro.

VERTICALES

1. Nombre que se le da a la queilitis angular producida por déficit de vitamina B₂.
3. Denominación clásica del síndrome provocado por el déficit de riboflavina.
4. Sobrecarga nutricional que interviene en el desarrollo de la porfiria cutánea tarda.
5. Característica del pelo en los pacientes con absorción deficiente de cobre.
6. Enfermedad dermatológica que puede asociarse a déficit de vitamina B₁₂ además de alopecia areata y encanecimiento prematuro.
8. Manifestación cutánea característica de la hipovitaminosis A.
12. Factor predisponente para el déficit de ácido nicotínico y su amida.
13. Sitio anatómico de miembros inferiores que suele estar respetado en la pelagra.
14. Forma de desnutrición grave y prevalente en la cual puede observarse el "signo de la bandera".
15. Enfermedad conocida por las "3 D": diarrea, demencia y dermatitis.
16. Viscera de origen animal rica en vitamina C.
18. Característica del edema a nivel de miembros inferiores en los pacientes con déficit de vitamina C.
20. Modo de transmisión de la enfermedad hereditaria con déficit en la absorción de zinc de la dieta. (Sigla)
23. Síndrome que refleja en piel y mucosas la inestabilidad y debilidad del colágeno no hidroxilado secundario al déficit corporal de vitamina C.
26. Componente de la tríada clínica que caracteriza a la acrodermatitis enteropática.

 **Referencias**

- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General, 6° ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2005.
- Cordero A, Cobreros M, Allevato M, Donatti L. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Buenos Aires, Ed. Med. Panamericana, 1997.
- Heath ML, Sidbury R. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:417-422.
- Schneider JB, Norman RA. Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin* 2004;22:23-31.

SECCIÓN CARTAS DE LECTORES

Carta abierta a la Dermatología: "Un Congreso Mundial a 80 centavos"

"¿Esto es una maravilla, estoy en un Mundial a sólo \$0,80 de colectivo de mi casa, sin pagar avión ni hotel!"

Esto nos dijo una joven dermatóloga al Dr. Norberto Grinspan y a mí en el 21º Congreso Mundial de Dermatología de Buenos Aires, Argentina. Efectivamente, aquello que parecía una hermosa utopía, resultó una brillante realidad creada por un puñado de valientes.

Hace 40 años, en 1967, hubo otra inolvidable realidad, fue el 5º Congreso Ibero Latinoamericano de Buenos Aires-Mar del Plata (L. Pierini, D. Grinspan y A. Casalá, éste último en la presentación de enfermos). Desde entonces, nuestra Dermatología mucho creció. Aquella tímida y respetuosa Dermatología latinoamericana muestra hoy su sólido desarrollo. Los alumnos de aquel entonces son los maestros que formaron a los maestros de ahora y así es como el equipo encabezado por R. Galimberti, A. Pierini, O. Stringa, F. Stengel, P. Della Giovanna, Carlos. F. Gatti, P. Troielli, A. Abeldano y H. Cabrera, con distinguidos miembros del Comité Local y de Consejeros Latinoamericanos, pusieron en marcha una aceptada maquinaria que dejará su huella en la historia de la Dermatología. ¡Más de 18.000 inscriptos avalan nuestras palabras!

Programa

Reuniones previas (Ancillary)

Se efectuaron en el Sheraton Buenos Aires and Convention Center, el 29 y el 30 de septiembre, y fueron una verdadera muestra de la globalización en la Dermatología. Basta para ello observar las numerosas sociedades de diferentes países que estuvieron presentes con sus ponencias:

Comunidad Internacional Dermatológica (CDI, San Gallicano Institute), Asociación Argentina de Dermatología Pediátrica, Cosmetic Center de la Universidad de Miami, Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORT/ISCL), Sociedad Internacional para los Linfomas Cutáneos (ISCL), Asociación Civil para el Paciente de Psoriasis (AEPSO), Academia Internacional de Dermatología Cosmética (IACD), Asociación Argentina de Dermatología, la Sociedad Argentina de Dermatología, Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología, Departamento de Dermatología de la Universidad de Miami (L. Miller School of Medicine), Sociedad Euro-

pea de Dermatología Laser (ESDL), Federación Internacional de Asociaciones de Psoriasis (IFPA), Sociedades Europeas y Americanas de Historia de la Dermatología, Sociedad Internacional de Dermatología (ISD), Sociedad Latinoamericana de Dermatología, Sociedades Coreana, Latinoamericana, Japonesa y Estadounidense de Fotodermatología (I-PDT Y EURO-PDT), Grupo Internacional del Cuidado de la Piel, Asociaciones Europea y Americana de Medicina Psicocutánea (APMNA/ESDaP), reuniones conjuntas de Sociedades para el Estudio de las Uñas, Escuela de Medicina de San Pablo y Sociedad Internacional de Hiperhidrosis (IHHS).

Reuniones del 21 Congreso Mundial

Se desarrollaron en la Sociedad Rural de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 1 y el 5 de octubre. Como ocurrió en las reuniones previas, la temática abordada abarcó todas las inquietudes posibles: clínica, alergología, fisiopatología, patología, dermatoscopia, pediatria, flebología, enfermedades tropicales, oncología, genodermatosis. Se hizo especial hincapié en psoriasis, atopía y estética. La terapéutica mostró desde progresos en los métodos convencionales hasta la inmunomodulación y terapia genética. Cirugía especializada: bisturí, Mohs, láser y criocirugía. Fotodermatología. Investigación en nivel molecular, alergología, barrera cutánea, investigación animal. Epidemiología. La computación, la teleconsulta y teledocencia. Crítica de la literatura y tendencias en la enseñanza. El medioambiente y su influencia en la patología. Asuntos político-sociales, como la interacción entre laboratorios y la Dermatología académica.

Las ponencias se expusieron en los horarios establecidos en el programa.

Pósteres

Se observaron por este medio 3.051 exhibiciones. Naturalmente, era obligatoria, como en todo el programa, la selección personal exhaustiva.

Libros

Libros distribuidos. *Libro de oro. Historia Ilustrada del CILAD.* Editores: C. F. Gatti y D. A. Chinchilla; e *Historia de la Dermatología latinoamericana.* Dirigido por R. Galimberti, A. M. Pierini y A. B. Cervini.

Libros presentados por el CILAD. R. D. Azulay y cols.: "Dermatología". A. Guzmán, G. Fernández Blanco y cols.: "Manual de Biopsias de la Mucosa Oral". J. Ferrando: "Alopecias. Guía de

Diagnóstico y Tratamiento". M. I. Herane, J. Piquero-Martín: "Rosácea y Afecciones Relacionadas". A. Kaminsky y cols.: "Acné: un enfoque global".

Patrocinantes

Más de 120 entre laboratorios farmacéuticos, librerías, editoriales y casas de insumos y aparatología médica, todos ellos prolijamente ubicados en amplios salones y distribuidos ordenadamente.

Representaciones

RADLA, Brasil 2008 (Curitiba), Sociedad Argentina de Dermatología, Asociación Argentina de Dermatología, Asociación Civil para el Enfermo de Psoriasis (AEPSo), Colegio Íbero Latinoamericano de Dermatología, American Academy of Dermatology (AAD), International League of Dermatological Societies (ILDS), Internacional Foundation for Dermatology (IFD), International Society of Dermatology (ISD), (Bidding Comitee

for 22 WCD de Italia, Londres y Korea). Este país, Corea, sería el elegido para el próximo Congreso Mundial.

Debemos destacar la gentil y adecuada atención de los numerosos empleados del salón de inscripción, los salones de camaradería de varios laboratorios, y la necesaria presencia de Internet y del Banco Nación. Muy útil el servicio de ómnibus de La Rural a los diferentes hoteles (*shuttle*).

Agradecemos fervorosamente a aquellos que hicieron posible tener un Congreso de tan enorme envergadura humana y científica en nuestra propia casa.

Colofón para los jóvenes de hoy

¡De pié sobre el planeta! ¡Recojamos la antorcha que nos brindan los maestros y sigamos adelante en pro del progreso de la Dermatología!

Oscar Bianchi

Respuestas Dermatogrilla

Horizontales

2. Frinodermia 7. Periorifical 9. Centrífuga 10. Leucocitario 11. Púrpura 17. Hipotiroidismo 19. Anemia 21. Acral 22. Folicular 24. Estomatitis 25. Marasmo 27. Hiperpigmentación 28. Esclerótica 29. Coiloniquia

Verticales

1. Perleche 3. Oculobucogenital 4. Hierro 5. Ensortijado 6. Vitiligo 8. Xerodermia 12. Alcoholismo 13. Talón 14. Kwashiorkor 15. Pelagra 16. Riñón 18. Duro 20. AR 23. Escorbuto 26. Alopecia



Se combinan calcipotriol y betametasona dipropionato en vehículo no acuoso para el tratamiento de la psoriasis. El primero actúa sobre el marcador de proliferación Ki-67 y el de diferenciación K-10, y reduce los linfocitos T CD45RO(+) y CD8(+). El segundo aumenta la expresión K10+ en la superficie epidérmica, con reducción de receptores CD94 y CD161 (receptores epidérmicos cell to cell naturales). El empleo de ambos tiene efecto sobre todas las subpoblaciones de células T, en forma aparentemente sinérgica. El estudio fue conducido sobre 634 pacientes desde 2002 a 2004 (52 semanas) en Europa y Canadá, y sugiere que el corticoide, además, reduce la irritación producida por el calcipotriol.

Toole JW
Skin Therapy Lett 2007;12(4):1-3

ACC



La dimetilarginina sérica asimétrica (ADMA) elevada está fuertemente asociada con antiADN de doble cadena, disminución del complemento y uso de prednisona, todos ellos factores que marcan mal pronóstico en LES. No se asocia con hiperlipidemia, pero sí con calcificación de las coronarias. La ADMA elevada, por lo tanto, identificaría un subtipo de pacientes con LES que tienen niveles normales de lípidos, pero riesgo aumentado de arteriosclerosis.

Kiani AN y cols.
J Rheumatol 2007;34:1502-1505

LMdeF