

Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

www.dermatolarg.org.ar



2006

Volumen XII
Número 3

Julio - Septiembre 2006



Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

Directora

Liliana Olivares

Director Honorario

Alberto Woscoff

Secretaria de Redacción

Alejandra Abeldaño

Comité de Redacción

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

Comisión Directiva SAD

Presidente

Esteban F. Saraceno

Secretaria General

Graciela E. A. Pizzariello

Secretario Científico

Mario A. Marini

Tesorera

Nélida A. Raimondo

Secretario de Actas

Daniel O. Ballesteros

Organo de Fiscalización

Miembros titulares

Rita García Díaz
José María Cabrini
Héctor Crespi

Miembro suplente

Graciela del Carmen Vidal

Consejo Editorial

Argentina

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

Alemania

Czarnetzki, Beate
Orfanos, Constantin
Plewig, Gerard

Austria

Wolff, Klaus

Australia

Cooper, Alan

Bolivia

Sangüeza, Martín
Sangüeza, Pastor

Brasil

Rivitti, Evandro
Sampaio, Sebastiao

Canadá

Krafchik, Bernice

Colombia

Falabella, Rafael
Chalela, Juan Guillermo
Cabrera, Raúl

Honeyman, Juan

España

Camacho Martínez, Francisco
De Moragas, José María
Mascaró, José María

Estados Unidos

Bergfeld, Wilma
Eaglestein, William
Katz, Stephen
Kopf, Alfred
Price, Vera
Strauss, John
Zaias, Nardo

Francia

Belaich, Stéphane
Civatte, Jean
Ortonne, Jean
Revuz, Jean

Italia

Caputo, Ruggero
Lotti, Torello
Tosti, Antonella

México

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

Los artículos deben ser impresos con el siguiente formato: papel blanco, tamaño A4, con márgenes superior e inferior de 30 mm y laterales de 25 mm, a simple faz, doble espacio en todas las hojas (título, agradecimientos, referencias, etc.), fuente Arial tamaño 12, procesado en MS Word. Las páginas deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una. Para la revisión se deben entregar un original y dos copias de buena calidad. Se acompañará una copia en disquete de 3.5 HD (alta densidad) o CD Rom que contenga el texto y los gráficos completos.

4. Cuadros o gráficos

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

5. Fotografías

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

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

6. Clasificación o tipos de trabajo

Trabajo de investigación:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

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

Trabajo original:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

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

Caso clínico:

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

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

Otros artículos:

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

7. Referencias

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

Es de alto interés la revisión e inclusión de referencias nacionales sobre el tema presentado. Numere las citas bibliográficas ("referencias") en el orden en que las menciona por primera vez en el texto,

identifíquelas mediante números arábigos, en superíndice al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias consecutivas van separadas por un guión (p. ej., 1-5) y las no correlativas, por comas (p. ej., 1,6,9).

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

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

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

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

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

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

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

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

- Apellido e inicial del nombre del o de los autores del capítulo.
- Título del capítulo.
- Apellido e inicial del nombre del o de los autores del libro.
- Título del libro. Editorial, lugar y año. Páginas.

Ejemplo: Yaar M y Gilchrist B. Envejecimiento cutáneo, en Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ y cols. *Dermatología en Medicina General*. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2001: 1792-1802

c) Textos electrónicos: el orden en la anotación de cada referencia debe ser el siguiente:

Artículos en Revistas:

- Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, consignar los cuatro primeros más el agregado de "y cols." o "et al", según corresponda),

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

Capítulos en Libros:

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

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

Se recomienda la revisión de la bibliografía nacional y su inclusión. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

8. Autores

Ver versión on line

9. Agradecimientos

Ver versión on line

10. Publicaciones múltiples

Ver versión on line

La publicación reiterada o duplicada no es aceptable.

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

11. Envío de manuscrito y formulario de recepción del trabajo

El pedido de publicación deberá dirigirse a:

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

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



Se utilizó con buen resultado 5-fluorouracilo tópico día por medio en enfermedad de Darier, alternándolo con clobetasol para mejorar la tolerancia. Este tratamiento respondería a los nuevos conceptos sobre la bomba de calcio en esta enfermedad.

Velasco S
Ann Dermatol Venereol
2006;133:366-368

Lilian Moyano de Fossati



La posibilidad de maculopatía es menos probable con hidroxiclороquina que con cloroquina. La máxima dosis recomendada por la American Academy of Ophthalmology es de 6,5 mg/kg/día, pero debe calcularse sobre el peso ideal, no sobre el peso real.

Tripp JM
Am J Clin Dermatol
2006;7:171-175

LMdeF



Se trató liquen plano bucal con tacrolimus tópico al 0,1% y se comparó con acetónida de triamcinolona al 0,1% en 20 pacientes. La respuesta inicial fue mejor y el número de respuestas favorables fue mayor en los tratados con tacrolimus; sin embargo, en ambos casos las recidivas fueron frecuentes entre las 3 y 9 semanas de interrumpido el tratamiento.

Laeijendecker R
Acta Derm Venereol
2006;86:227-229

LMdeF

DERMATOLOGÍA ARGENTINA

Formulario de recepción de un trabajo y listado de requerimientos para los autores

(fotocopie esta página, complete los ítem y adjúntela al manuscrito)

Autor responsable:

Te:

Fax:

E-mail:

- Carta de presentación

Título del manuscrito y sección sugerida para su publicación

Explicación de cualquier conflicto de interés

Firma del autor responsable

- Declaración escrita y firmada de transferencia de derechos de autor (ver página siguiente)

- Declaración escrita y firmada de autoría, de cada autor (ver página siguiente)

- Declaración escrita y firmada de conflictos de interés, de cada autor (ver página siguiente)

- Original y 2 copias del artículo completo, incluyendo página de título y resumen

- Manuscrito impreso en papel A4, a doble espacio, márgenes superior e inferior 30 mm y laterales 25 mm

- Páginas numeradas, en el ángulo superior derecho de cada una, comenzando con el título

- Página del título

Título del artículo

Nombres completos y grados académicos y pertenencia institucional de los autores

Nombre, dirección, TE, Fax y E-mail del autor responsable

Declaración de los fondos de financiamiento para este trabajo (si no los hubiera, especificarlo)

Declaración, de difusión pública, de potenciales conflictos de interés para cada autor

- Resumen y palabras clave en español e inglés (doble espacio) en hoja separada

- Referencias (doble espacio) en hoja separada

- Abreviaciones y lista de acrónimos en hoja separada

- Tablas, cuadros o gráficos, cada uno en hoja separada

- Fotografías adecuadamente identificadas, en diapositivas, papel color brillante o en CD en formato TIF, EPS O PSD en 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

E. F. Saraceno

169

Educación Médica Continua

Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte II. Malignidad y misceláneas

M. P. La Forgia

170

Trabajos originales

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). A propósito de 17 casos con anticuerpo anti-Ro positivo 185

S. Stringa, O. Stringa, P. Troielli, C. Pascutto, D. Castelanich, C. Borroni.

Miofibromatosis infantil

195

A. B. Chico, A. M. Góngora, C. M. Saleme, C. Rodríguez, A. Laterza, G. Gallo.

Tuberculosis cutánea: formas combinadas

199

M. S. Villoldo, S. Graciano, L. Olivares, J. Anaya, G. Pizzariello.

Sección Trabajos de Investigación

Perfil de las onicomicosis basado en 2106 exámenes micológicos

205

A. Arechavala, P. Bonvehí, R. Negroni.

Caso Clínico

Necrosis de la lengua en arteritis temporal 213
A. Manzone, G. Bendek, M. Guagnini.

Síndrome de Sweet asociado a carcinoma de mama 216
S. G. Carbia, M. Marrero, E. Blasina, R. Glorio, C. Etchart, M. S. San Martín

Sección Inmunodermatología

Interferones. Parte II 220
R. Kolliker Frers, M. G. Label, A. Woscoff, P. Troielli

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?

Caso 1. Úlcera de pierna en paciente en hemodiálisis 231
M. D. Salduna, M. Kurpis, V. Saurit, E. Valente, C. Mainardi, I. Garay, A. Ruiz Lascano

Caso 2. Área blanquecina en cuello 233
O. G. Pérez, M. C. Lubrano, A. Wagner, C. A. Grosso, A. Woscoff

Sección La Piel en las Letras 236

S. Cinque, M. I. Hernández, A. Abeldaño

Sección Dermatólogos Jóvenes

Histoplasmosis diseminada 227
S. Gusso, M. Díaz

Perlas Dermatológicas

A. Woscoff, M. A. García, L. Moyano de Fossati

EDITORIAL

La Sociedad Argentina de Dermatología, junto con el Comité de Rosario, fueron los organizadores del XVIII Congreso Argentino de Dermatología que se realizó entre el 16 y el 19 de agosto en esa ciudad, considerada como la cuna de la Bandera, que honra en forma permanente a su creador Manuel Belgrano con el monumento a nuestra insignia patria inaugurado el 20 de junio de 1957.

Dado el número de profesionales que siempre han tenido gran trascendencia en nuestra especialidad, la ciudad de Rosario fue por tercera vez sede de un Congreso Argentino de Dermatología.

Nuestra aspiración es que puedan realizarse cada vez más en distintos sitios del país.

La federalización de la Sociedad Argentina de Dermatología para la formación, capacitación y participación activa de los dermatólogos del país constituye uno de los pilares fundamentales de nuestra gestión. Por tal motivo, tratamos permanentemente que en todos los eventos científicos organizados por nuestra Institución pueda participar el mayor número posible de colegas. Además, muchos de ellos lo hacen como relatores, coordinadores, presidentes o secretarios de sesiones porque deseamos la integración de la dermatología argentina.

El XVIII Congreso Argentino de Dermatología fue presidido por el Prof. Ramón Fernández Bussy y lo acompañó un nutrido Comité de profesionales de nuestra especialidad.

Contó con la presencia de destacados dermatólogos invitados del exterior, quienes jerarquizaron este evento científico: Profesores Alberto Gianetti (Italia), Jean Kanitakis (Francia), Carlos Nousari (EE.UU.), Jean Paul Ortonne (Francia) y John Stanley (EE.UU.)

El programa científico incluyó temas de real interés para el dermatólogo, donde intervinieron activamente en las distintas sesiones colegas de diversos lugares del país, como corresponde a un Congreso Argentino.

La convocatoria que ha tenido fue muy importante, ya que alcanzó a casi 1.600 inscriptos, y el nivel científico ha sido de excelencia.

Deseo destacar que fue muy satisfactorio el haber contado con la participación de numerosos colegas de todo el país, que tan generosamente nos han aportado sus conocimientos y experiencia.

Los tiempos han cambiado, la situación socioeconómica marca una diferencia y hace que hoy concurrir a un Congreso de estas características signifique un esfuerzo para todos nosotros. A pesar de ello, la nutrida presencia que se dio cita en Rosario demostró el interés de estar juntos por un mismo objetivo, el crecimiento de nuestra querida dermatología.

En nombre de la Sociedad Argentina de Dermatología quiero agradecer a todos quienes contribuyeron al éxito de este Congreso: profesores invitados del exterior, colegas que colaboraron en la organización, dermatólogos que participaron activamente en las distintas sesiones, así como a todos los asistentes, personal administrativo de nuestra Institución y a la industria farmacéutica, que permanentemente nos apoya en los distintos eventos científicos.

Dentro de dos años estaremos juntos en Tucumán, donde se realizará el XIX Congreso Argentino de Dermatología. Deseo felicitar a los colegas de la nueva sede y augurarles el mayor de los éxitos.

Esteban F. Saraceno

Presidente

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte II

Malignidad y misceláneas

Cutaneous manifestations in solid organ recipients. Part II

Malignancy and miscellaneous

Marta Patricia La Forgia*

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

Palabras clave: trasplante; malignidad; poroqueratosis; GVHD; gota.

Key words: transplant; malignancy; poroqueratosis; GVHD; gout.

Malignidad en ROS

La incidencia de cáncer se encuentra incrementada de forma importante en los receptores de órganos sólidos (ROS), especialmente la del cáncer cutáneo no melanoma (CCnM). Las causas son múltiples (Figura 1), pero el rol instigador de la infección oportunista con virus de potencial oncogénico representa una de las principales.¹ El tipo de droga en uso para inducir o mantener la inmunosupresión (IS) y la duración del tratamiento influyen también tanto sobre la incidencia como sobre el tipo de cáncer que se desarrolla.²

Las lesiones malignas de la piel constituyen la causa de morbilidad más frecuente del trasplante (Tx) a largo plazo y la frecuencia tiende a incrementarse. El aumento del número de receptores, la mejor IS y el incremento de la sobrevida en gente mayor (5% > 60 años) han sido postuladas como causas del incremento de cáncer de piel en ROS. Dicho incremento no solo se refiere al aumento de incidencia sino a la multiplicidad de lesiones.³

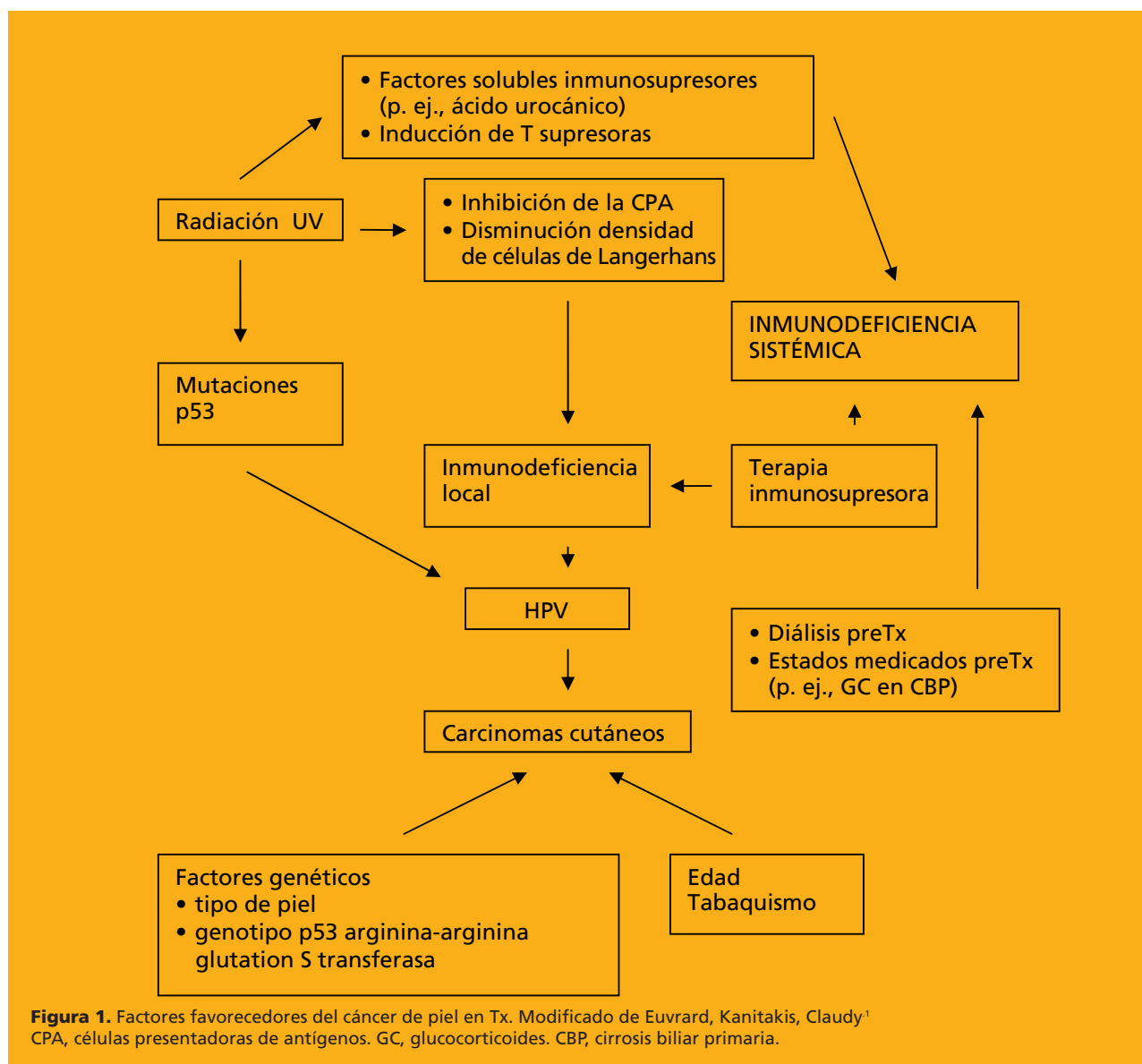
Las estrategias para el manejo de los cánceres de piel comprenden técnicas diagnósticas y terapéuticas que no difieren de las habituales, pero requieren un monitoreo diligente. El diagnóstico temprano, facilitado por la vigilancia y la fotoeducación pueden hacer una diferencia en estos pacientes.

CCnM

La incidencia del CCnM posTx se encuentra entre el 19 y el 35% a los 5 años y entre el 33 y el 72% a los 20 años; estas cifras reflejan un incremento de entre 39 a 100 veces en comparación con la población general.^{1,4-9} La biología de los tumores suele ser más agresiva y la morfología puede variar.¹⁰ Así como para la población general, el tipo de piel I o II, la historia de exposición acumulativa y la carga etaria constituyen factores de riesgo en los ROS.

El incremento de la incidencia se acompaña de la reversión de la relación carcinoma basocelular (CBC)/carcinoma espinocelular (CEC), que pasa de 3:1 a 1:2.¹¹⁻¹³ El CEC es el más frecuente y su incidencia está incrementada 65 a 250 veces (aumento exponencial), mientras que el CBC lo está en 10 veces (aumento lineal).¹⁴

No todos los ROS desarrollan CCnM y, en aquellos que lo desarrollan, el número de lesiones varía, siendo el riesgo mayor en latitudes donde se recibe mayor exposición solar.¹⁵ En Japón, por ejemplo, la incidencia es más baja, así como en Turquía.¹⁶ El rol de los distintos tipos de HLA en el desarrollo de cáncer de piel en los ROS ha sido estudiado, pero los resultados no son concluyentes: los pacientes HLA-A3, HLA-B27, HLA-DR7 y HLA-DQw2 tienen predisposición, mientras que los HLA-A11 son menos propensos. Si ocurre un *mismatch* (disparidad HLA donante/receptor) de HLA B, se incrementa incidencia de CEC, mientras que los *mismatch* A o DR no están asociados. Parece que cuanto menor es



el rol de la radiación UV, la significación del tipo de HLA se incrementa. La enzima glutatión S transferasa es importante en limitar los efectos tóxicos de las especies reactivas de oxígeno liberadas por la exposición UV, y se ha observado relación entre determinados polimorfismos de los genes de dicha enzima que podrían conferir incremento del riesgo para CEC y no para CBC.¹⁷ Se correlaciona también el aumento del riesgo con el tiempo posTx, con el género masculino, con las dosis de drogas inmunosupresoras (DIS) y con la mayor edad al momento del Tx.¹⁸⁻²²

CEC. Los carcinomas se asocian con verrugas múltiples (Foto 1) y otras lesiones premalignas y, por la apariencia lesional, a veces, no se puede distinguir entre: verruga, queratoacantoma, enfermedad

de Bowen y variantes invasivas, por lo que debe efectuarse el estudio histopatológico. El HPV actuaría como co-carcinógeno (el mecanismo no está aún bien establecido), y un posible modelo es que los virus actúen en conjunción con otros promotores, como radiación UV. El CBC se asocia al CEC en el 30 a 50% de los casos, y la gravedad está relacionada con el número de tumores. Premalignidades como queratosis actínicas (QA) tienen el mismo aspecto clínico que en la población general, si bien se presentan en mayor número y pueden progresar a lesiones hipertróficas o cuernos cutáneos. Su localización se relaciona con los sitios fotoexpuestos y con la edad del ROS al momento del Tx: en los de 40 años, el 80% ocurre en dorso de mano, antebrazo y tronco superior; mientras que en los trapiantados de 60 años el 80% ocurre en la cabeza.

Cuadro 1. Características del CEC de bajo riesgo
Modificado de Traywick C, O'Reilly F.²⁴

- Tamaño
< 0,6 cm en cara (excepto frente y mejillas)
< 1 cm en mejillas, frente cuello y cuero cabelludo
< 2 cm en tronco y extremidades
- Crecimiento lento
- Sin ulceración
- Márgenes bien definidos
- Ausencia de lesiones satélites
- Histología
in situ
tipo queratoacantoma
bien diferenciado
con invasión limitada a dermis papilar
ausencia de neurotropismo
ausencia de invasión perivascular o perineural

Cuadro 2. Características del CEC de alto riesgo.
Modificado de Traywick C, O'Reilly F.²⁴

- Lesiones múltiples
- Recurrencia
- Tamaño
> 0,6 cm en cara (excepto frente y mejillas)
> 1 cm en mejillas, frente cuello y cuero cabelludo
> 2 cm en tronco y extremidades
- Márgenes no definidos
- Crecimiento rápido
- Ulceración
- Localización en zona central de la cara, párpados, cejas, área periorbital, nariz, labio, mentón, mandíbula, áreas preauricular y retroauricular, genitales y dedos.

**Foto 1.** Carcinoma espinocelular bien diferenciado y verrugas en trasplantado renal.

El nivel de DIS, que decrece de cardíacos, renales a hepáticos, constituye un factor predisponente mayor, más que el tipo de esquema IS en uso. Los episodios de rechazo deben considerarse como antecedentes favorecedores, ya que requieren aumento del nivel de DIS. A medida que aumenta el tiempo de IS la incidencia aumenta, por lo que puede considerarse que el 50 % de los pacientes de piel blanca lo padecerá.²³

Los hombres tienen un riesgo relativo mayor para CEC que las mujeres excepto para la localización labial (Foto 2). El intervalo de aparición de las lesiones tiene relación inversa con la edad al momento del Tx: en < de 40 años aparece a los 8 años, mientras que en < de 60 años aparece 3 años después. Los intervalos son significativamente menores en la detección de una segunda lesión.¹

El comportamiento biológico del CEC demuestra un perfil más agresivo, con sustancial morbilidad y mortalidad: alta frecuencia de recurrencias, crecimiento rápido a gran tamaño (> 2 cm) y patrón histológico agresivo con invasión perineural o invasión de cartílago, hipodermis y hueso.²⁴

Con respecto a las modalidades terapéuticas se sugieren recomendaciones según el riesgo de las lesiones.²⁴ El estudio histopatológico y las características de la lesión permitirán ubicarla en alto y bajo riesgo (Cuadros 1 y 2). Electrodesecación y curetaje pueden realizarse para lesiones de bajo riesgo. Otras opciones incluyen criocirugía, excisión quirúrgica o cirugía de Mohs (CM), que debe considerarse especialmente ante lesiones de características agresivas. Son alternativas en dichos casos la excisión con evaluación por congelación de la sección o excisión con evaluación posoperatoria de márgenes. Estos últimos deben incluir el tejido graso y entre 6 a 10 mm de cualquier eritema periférico a la lesión. La radiación puede considerarse si hay invasión perineural o los márgenes no están libres, pero esta opción es controvertida, así como la terapia fotodinámica. Como la biopsia del ganglio centinela (BGC) puede identificar enfermedad ganglionar en cáncer de labio, los centros que la realizan pueden considerarla como opción en CEC de alto riesgo.

Los factores que se correlacionan con la presencia de metástasis para el CEC son tamaño del tumor, nivel de Clark, grado de diferenciación, nidos tumorales presentes, infiltración por nidos del tumor, infiltración celular solitaria, invasión perineural y recurrencia; mientras que no lo son ulceración, inflamación y profundidad según Breslow.²⁵ El CEC metastásico tiene pobre pronóstico, con sobrevida enfermedad específica de 3 años en 56% de los casos. Ante CEC metastásico confirmado por aspiración con aguja o biopsia abierta ganglionar, se debe evaluar linfadenectomía terapéutica o terapia radiante primaria. Deben considerarse quimioterapia, retinoides sistémicos y reducción de la IS ante diseminación ganglionar o lesiones satélites.

La aplicación profiláctica de retinoides tópicos o de 5 fluorouracilo episódico deben considerarse ante múltiples QA o CEC. Cuando se han diagnosticado más de 5 CCnoM, debe considerarse, además, la administración profiláctica de retinoides sistémicos (acitretina 30 mg/d).²⁴

Ante la posibilidad de efectuar cambios en el esquema IS en ROS con Ca de piel debe tenerse en cuenta que ningún estudio a largo



Foto 2. Carcinoma espinocelular labial en trasplantada renal. (Gentileza Dra Pellerano.)



Foto 3. Carcinoma basocelular en trasplantado renal.

plazo ni guías están disponibles aún para justificarlos. Si se comparan las distintas DIS, puede sugerirse que AZA es más tumorogénica que CSA, y que ambos están asociados a tasas mayores de Ca de piel que MMF y TAC, pareciendo que RAPA tendría un efecto protector contra el cáncer. En nuestro medio se considera como opción el cambio a RAPA, sobre la base de su efecto antiproliferativo, a la espera de que la evaluación de los casos avale o modifique dicho proceder. También se han propuesto supresión o disminución de la medicación; en ese caso parece conveniente sugerir suprimir AZA en primer lugar y luego CSA, debiendo merecer cualquier cambio la consideración del equipo interdisciplinario a cargo del paciente.²⁶

CBC. El CBC se desarrolla en promedio 6.9 años posTx, más rápidamente en los ROS cardíacos, por los cuales tiene cierta predilección. Sus características muestran algunas diferencias con respecto a la población general. La edad promedio es menor y es más frecuente en varones. Se localiza en forma preferencial en cabeza y cuello (Foto 3), si bien las localizaciones extracéficas son más frecuentes que para la población general. Las variantes superficiales son las más halladas y el infiltrado peritumoral tiene una densidad menor que en controles.²⁷

Los factores de riesgo para diseminación subclínica incluyen tamaño >2 cm, localización en la parte central de la cara o en orejas, larga data del tumor, excisión incompleta, patrón de crecimiento histológico agresivo e infiltración perineural o perivascular. Las opciones quirúrgicas como el tratamiento excisional tienen la ventaja del estudio histopatológico. El curetaje, la electrodesecación y la criocirugía no son apropiados para los tumores recurrentes o morfeiformes. Imiquimod ha sido aprobado para lesiones menores de 2 cm primarias y superficiales en el tronco, cuello, piernas o brazos en adultos inmunocompetentes (IC) y aún no cuenta con experiencia relevante en Tx.²⁸⁻²⁹

CcnM anogenital. La localización anogenital, que comprende tumores de vulva, escroto, pene, región perianal y ano, tiene una incidencia de 2,8 % de todos los cánceres en Tx, lo que representa

un incremento de 30 a 100 veces en comparación con la población general. Dicha localización es más frecuente en la infancia y en mujeres. El intervalo medio de aparición es de 7 años posTx.

Constituyen riesgos adicionales para esta localización: múltiples compañeros sexuales, HPV, historia de herpes genital, tabaquismo, otros cánceres de piel y niveles de IS elevados. La semiología de las lesiones múltiples y extensas es, frecuentemente, de papulosis bowenoide. En un tercio de las mujeres se asocian con cáncer cervical.¹

Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK es un tumor multicéntrico compuesto de células ahusadas y hendiduras vasculares, que presentan marcadores tanto de origen endotelial como monocito-macrofágicos. El herpesvirus 8 (HHV8) ha sido involucrado en su patogenia y se ha sugerido que regularía positivamente al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y a su receptor Flk-1/KDR en las células endoteliales. In vitro, además, la infección viral provoca proliferación y sobrevivencia a largo plazo de las células endoteliales. Se ha propuesto un rastreo sistemático de la serología para HHV8 tanto en receptores como en donantes, ya que si bien la mayoría de los casos corresponde a reactivación, la transmisión viral puede provenir del órgano trasplantado.³⁰

Las manifestaciones de SK en este subgrupo de pacientes corresponden al subtipo iatrogénico: el primer caso en asociación con IS por Tx fue diagnosticado en 1969, y su frecuencia es mayor en esquemas con CSA que con AZA y GC. La incidencia se encuentra aumentada en Tx renales en 400 a 500 veces para una población del mismo origen étnico y es más frecuente en ROS de origen mediterráneo, arábigo, judíos y negros. Los varones, al igual que en los subgrupos esporádico, endémico y epidémico, están más afectados (3:1)

El tiempo de aparición promedio es de 21 meses posTx. En el 46% de los casos ocurre durante el primer año posTx y es previo al linfoma o al CEC.³¹ Estudios de prevalencia muestran que es similar luego del Tx renal y cardíaco, pero mayor luego del hepático.



Foto 4. Sarcoma de Kaposi en ROS renal masculino.

La clínica es similar a la de otros tipos de SK: la afección mucocutánea se presenta en el 90% de los casos y es conjunta en el 60% (con compromiso conjuntival y orofaríngeo). Las lesiones cutáneas eritematovioláceas se localizan predominantemente en miembros inferiores (Foto 4), tronco y miembros superiores e involucran menos el rostro (a diferencia del epidémico). Algunas lesiones pueden estar localizadas sobre cicatrices. El edema es una manifestación asociada y puede preceder a las cutáneas. El compromiso extracutáneo más frecuente es el de sistema ganglionar, tracto gastrointestinal y pulmón. Por lo antedicho, la estadificación debe incluir examen de nariz, oreja, garganta, genitales y oftalmológica; radiografía y tomografía de tórax y medición de gases en sangre; esofagoduodenoscopia y colonoscopia y tomografía computada abdominal para evaluar compromiso ganglionar. El diagnóstico es confirmado por los hallazgos histopatológicos característicos.

La primera indicación terapéutica es la reducción de la IS. Existe evidencia experimental acerca de la posibilidad de que CSA incrementa el crecimiento de células cancerosas, inhiba mecanismos de reparación de ADN, e incrementa la recurrencia de tumores hepáticos en ratas. En un modelo experimental en ratas con nefrotoxicidad por CSA, se demostró aumento de expresión de VEGF y de su receptor en células endoteliales Flk-1/KDR.³²

Si bien la reducción o la suspensión del tratamiento IS produce una tendencia a la desaparición de las lesiones cutáneas,³³ esto no se evidencia en todos los casos (para el Cincinnati Transplant Tumor Registry, sólo en 17%), por lo que se ha propuesto el uso de RAPA,³⁴ cuya acción antineoplásica resulta independiente del efecto IS.³⁵ Otras opciones terapéuticas incluyen la excisión quirúrgica, terapia radiante, quimioterapia intralesional (etopósido, bleomicina y vinblastina), interferón o quimioterapia oncológica o la combinación de varias de las modalidades mencionadas. El agregado de terapia debe ser considerado ante lesiones múltiples, difusas y rápidamente progresivas o disfunción del órgano, además del retiro de la CSA, disminución de otros IS o rotación a inhibidores mTOR.³⁶ Las lesiones generalizadas tienen el peor pronóstico,³⁷ y se ha propuesto la asociación con antivirales y doxorubicina.³⁸

Sarcomas

La casuística es escasa, por lo que la incidencia en relación con la población general no puede establecerse. Los informes incluyen angiosarcomas (masas inflamatorias violáceas, más frecuentes en el sitio de la fistula de la hemodiálisis), histiocitoma fibroso maligno y su variante fibroxantoma atípico (que pueden remedar CEC o CBC), leiomiomas y dermatofibrosarcoma protuberans (casos aislados).^{1,39-40}

Melanoma

Si bien puede apreciarse que los ROS tendrían menor riesgo para melanoma que para otros cánceres de piel, el riesgo parece aumentado en 1,6 a 3,6 en Europa y en 2 a 4 en Australia, en comparación con la población general.⁴¹ Los factores de riesgo (Cuadro 3), que han sido estudiados en grandes poblaciones de IC, probablemente afecten por igual a los ROS.

Existen comunicaciones de casos de nevus eruptivos displásicos como de nevus melanocíticos benignos en pacientes trasplantados. Si bien los estudios con gemelos demuestran que el número y tipo de nevus melanocíticos que se desarrollan está determinado genéticamente, los factores ambientales pueden también tener parte en su desarrollo. La radiación ultravioleta, por su efecto inmunosupresor (además del mutagénico y/o proliferativo), puede estar involucrada y, en el contexto de Tx (como en el caso de la infección HIV), la IS "per se" se evidenció con el aumento de nevus, comunicado en un caso de un gemelo trasplantado versus el no trasplantado. Una correlación positiva intensa ha sido hallada en niños ROS renales con respecto al conteo de nevus y la duración de la IS independiente de la edad. Similares casos control en adultos han sugerido que la IS, y probablemente otros factores ambientales, afectan a aquellos con predisposición genética para nevus. Estos estudios no fueron confirmados por otros autores. Finalmente, los casos de trasplante durante la niñez requieren una vigilancia más vigorosa en consideración de que la actividad melanocítica se encuentra en su pico.⁴²

El intervalo de aparición promedio de MM en Tx es de 5 años y las lesiones pueden ser múltiples, además de asociarse en el 35% de los casos con otros CCnM. Su incidencia se estima en el 6,2% de los cánceres cutáneos en adultos y en el 15% en niños.

Si bien los factores pronósticos relacionados con el espesor del tumor son similares en el resto de la población, a igual espesor el curso en algunos trasplantados es más grave, aunque el pronóstico de estos melanomas parece difícil de prever. Los pacientes que desarrollan MM no son capaces de montar una adecuada respuesta celular contra el tumor, lo cual permite su rápido desarrollo.¹

El tratamiento incluye excisión quirúrgica amplia y posible biopsia del ganglio centinela, dependiendo de las características histológicas del tumor. La interrupción de las DIS no parecería razonable excepto ante la presencia de metástasis, pero la disminución de la dosis puede sugerirse asociada al tratamiento quirúrgico.

Si el diagnóstico de melanoma aconteciera previo a la decisión de Tx, se debe tener presente que el riesgo de recurrencia para un ROS es alto (20%), aunque el diagnóstico previo haya ocurrido

Cuadro 3. Factores de riesgo para melanoma. Modificado de Euvrard, Kanitakis, Claudy.¹

Nevos clínicamente atípicos
 Conteo de gran número de nevos
 Historia de quemadura solar dolorosa con ampollas
 Historia familiar de melanoma en familiares de 1er o 2do grado de parentesco
 Propensión a las pecas
 Incapacidad de broncearse
 Pelo y ojos claros
 Excesiva exposición a radiación UV (tanto solar como camas solares, intensa e intermitente más que a la acumulativa)
 Síndrome familiar del nevo displásico
 Historia de melanoma o cáncer no melanoma
 Nevo congénito gigante
 Xeroderma pigmentoso
 Inmunosupresión

tanto como 10 años antes. Se exceptúa de esta consideración al melanoma "in situ". Por lo tanto, el período de espera previo debería ser prolongado en todo paciente con melanoma si bien los otros riesgos (vitales) del paciente que aguarda un Tx cardíaco, pulmonar o hepático también deben ser tenidos en cuenta. Los datos hasta el momento no permiten asegurar que el Tx altere necesariamente el pronóstico. Ante la posibilidad de inadvertida transmisión de melanoma por órganos de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral o hemorragia al momento del deceso, se ha visto remisión completa removiendo el órgano y discontinuando la IS. Aún después de suspendida la IS la vigilancia debe mantenerse.⁴³

Carcinoma cutáneo neuroendocrino (carcinoma de célula de Merkel)

Se han referido más de 50 casos de este tumor en receptores de Tx. Las lesiones de crecimiento nodular asintomático se presentan en cabeza y cuello o brazos, en pacientes con predominio masculino a edad menor que en la población IC y a un promedio de 7,5 años posTx. Se sugiere que la radiación solar es un factor precipitante. El tratamiento es quirúrgico: excisión con 2 cm de margen o Mohs, con linfadenectomía de acuerdo al estudio ganglionar (dos tercios tienen metástasis en ganglios), asociado habitualmente a radioterapia y quimioterapia. Las metástasis distantes pueden involucrar con la suspensión de IS, pero el pronóstico es peor que en IC, con mortalidad de 56% a los 2 años.¹

Linfomas

La neoplasia linfóide es una seria complicación posTx. La presentación de los linfomas no Hodgkin difiere de la población general (PG), tanto en los hallazgos histopatológicos, el aumento del compromiso extranodal, un curso más agresivo, la escasa respuesta a la terapia convencional y un peor pronóstico.⁴⁴ Los linfomas en la PG son primarios nodales en el 52 al 76% de los casos, mientras que en los pacientes trasplantados, el 75% son extranodales e involucran en los dos tercios de los casos a un solo órgano, como puede

ser cerebro (frecuente), seguido del compromiso del tracto gastrointestinal.

Los desórdenes linfoproliferativos posTx (DLPT/PTLD) son, clínica e histopatológicamente, un grupo heterogéneo de proliferaciones linfoides cuya incidencia promedio varía de 1% en ROS renales a 1,8, 2,2 y 9,4% en ROS de corazón, hígado y corazón-pulmón, respectivamente.⁴⁵

No hay evidencia para implicar un régimen particular de IS con el desarrollo de DLPT. El riesgo parece depender del proceso de Tx, lo cual incluye la antigenicidad del órgano trasplantado, la IS que produce una inadecuada citotoxicidad y el resultado de la infección (predominantemente con virus de Epstein Barr (EBV)).⁴⁶ Los DLPT se encuentran entre las más comunes complicaciones posTx y afectan a más del 5% de los receptores. Muchos están relacionados con EBV, y se ha sugerido que el HHV8 puede tener participación en los que no están relacionados con el primero. Es raro que sean cutáneos puros; éstos son más comunes en varones y de aparición más tardía que los extracutáneos, más frecuentes en población femenina.

El 70 % son de células B y se presentan como pápulas o nódulos solitarios o múltiples que pueden ulcerarse, en cara, tronco o miembros. Se ha descrito compromiso de la cavidad oral. La histopatología muestra una proliferación no epidermotropa de linfocitos con marcadores antigénicos B y a veces CD30(+). Los tratamientos que se asocian con la disminución de la dosis de DIS incluyen rituximab o combinación de quimioterapia citotóxica.¹ Los linfomas T constituyen el 30 % de los casos y se manifiestan como micosis fungoide, eritrodermia o lesiones hemorrágicas con adenopatía asociada. El infiltrado epidermotropo es CD3(+). El pronóstico es peor que para los B, y bexarotene local o sistémico y denileukin difitox se presentan como alternativas promisorias.⁴⁷ Hemos asistido a una ROS renal con linfoma extranodal con compromiso cutáneo y cerebral asociado a reactivación de Chagas con desenlace fatal.

Malignidad en ROS pediátricos

Con respecto a la aparición de malignidad en la población pediátrica (4-7% de todos los Tx en Francia y 12,5 % para Tx hepático en EE.UU.) hay pocos datos disponibles, pero el número parece escaso. La incidencia puede estar subestimada ya que, en general, los cánceres se manifiestan en la adultez temprana. La edad es un factor intrínseco predisponente en la mayoría de los carcinomas cutáneos. De los datos recogidos por Penn para el International Transplant Tumor Registry (IPITTR), las series con mayor registro de población, surge que en el período 1968 a 1997 se diagnosticó un total de 10.813 cánceres sobre 10.151 receptores de órganos. En ese grupo hubo 512 Tx a pacientes pediátricos (281 riñón, 104 hígado, 44 corazón, 9 pulmón, 7 corazón -pulmón y 63 médula ósea), en los que ocurrieron 527 tumores. El riesgo de malignidad se estima en 17% a los 25 años post primer Tx renal, lo que sería 10 veces mayor en comparación con la población general. En las series de Penn, 60% aparecía en la infancia y 40% entre los 19 y los 40 años. La mayoría (52%) correspondía a DLPT (que aparece más tempranamente después del Tx) y que ocurre en el 15 % de los adultos y se manifestaba antes de los 18 años.⁴⁸

La principal causa de muerte en esta población no son las malignidades sino las infecciones y las complicaciones cardiovasculares. De manera similar a los adultos, los niños trasplantados de riñón y corazón están bajo un régimen de tres drogas y más inmunosuprimidos que los hepáticos en régimen dual o monoterapia. Más del 80 % llega a la adolescencia y a la adultez. Debido a los problemas estaturales, los protocolos libres de esteroides están ganando aceptación y MMF es mejor tolerado por no causar problemas cosméticos.

El riesgo estandarizado para CCnM en una población pediátrica holandesa de ROS renales es 222 veces mayor que en la población general y podría ser mayor que en los adultos.¹⁴ Los CCnM serían la malignidad más frecuente en renales y la segunda después del DLPT entre todos los trasplantados. En las series más grandes se registra desarrollo 12 a 15 años después, a una edad promedio de 26-28 años.

Los cánceres de labio son más frecuentes que en adultos y la diseminación a ganglios linfáticos también. Los anogenitales constituyen la tercera malignidad más frecuente en Tx renal, ocurren a los 12 años promedio posTx, son mucho más frecuentes en mujeres que en los adultos 8,5:1 contra 2:1. Al igual que en adultos, son frecuentemente multicéntricos y precedidos por historia de verrugas genitales.⁴⁸

La proporción relativa de melanoma es mayor en población pediátrica que en adultos, si bien los melanomas ocurren a edades más tempranas que los carcinomas. Como para el resto de la población, el desarrollo de numerosos nevos es un factor de riesgo y el aumento del desarrollo de nevos melanocíticos, probablemente a causa de la IS, se observa en 7,5% de estos pacientes.

El SK se manifiesta en los niños casi exclusivamente con lesiones viscerales y representa el 4% de las neoplasias entre Tx renales a edades entre 5 y 17 años. El pronóstico es ominoso. El manejo es similar a los adultos y se impone la reconsideración del régimen IS.⁴⁸

Dada la mayor expectativa de vida de los niños trasplantados, la

adopción de un modo de vida apropiado con respecto a la protección solar mediante la educación adecuada del paciente y sus padres resulta esencial.

Miscelánea

Poroqueratosis (PQ)

El aspecto clínico puede variar. Se han descrito PQ clásica o de Mibelli, PQ lineal, PQ actínica superficial diseminada, PQ superficial, PQ palmaris plantaris et diseminata, PQ punctata.⁴⁹⁻⁵¹ Macmillan y Roberts la describieron en 1974 en un ROS renal y posteriormente fue comunicada en el contexto de inmunosupresión por malignidad hematológica, linfomas, HIV, en enfermedades inflamatorias o autoinmunes en tratamiento con DIS o quimioterapia. En muchos casos la evolución pudo ser relacionada con el nivel de IS.

La incidencia en los ROS es baja y ha sido estimada entre 0,34 a 3,4%, pero podría ser mayor.⁵¹ La demora en su aparición varía entre meses y 14 años y podría especularse que tiende a aumentar con el tiempo posTx. Se manifiesta como lesión múltiple más que única, y las formas clínicas predominantes en ROS son superficial, diseminada y punctata (Foto 5). Los tratamientos incluyen destrucción local, criocirugía, laserterapia para lesiones aisladas y queratolíticos, 5-fluorouracilo, retinoides o lubricantes, más paliativos que curativos para las más extendidas.

El potencial maligno debe considerarse, sobre todo luego de un prolongado período posTx, ya que los pacientes desarrollan más o menos concomitantemente otras lesiones malignas como CEC o CBC, o premalignas como QA. Si bien en todas las formas de PQ se ha comunicado malignización,⁵² la lineal es la más frecuente y en dicha variante se ha informado CEC en ROS renal.⁵³

Enfermedad injerto contra huésped/hospedero (graft versus host disease/GVHD)

GVHD es una frecuente complicación del Tx alogénico de médula ósea que cursa con elevada mortalidad (12 a 20%). Para su definición se requiere: 1) un órgano trasplantado con células inmunológicamente competentes; 2) antígenos tisulares diferentes en huésped y donante; 3) un receptor inmunocompetente. Se ha observado en mucha menor proporción en Tx de órganos sólidos (corazón e hígado) y en transfusión (en huésped inmunodeficiente).⁵⁴

El diagnóstico temprano puede ser dificultoso; reacciones a drogas, infecciones virales o reacciones a terapia radiante pueden presentar similitudes clínicas e histopatológicas.

La enfermedad aguda (GVHDA) ocurre en los primeros 3 meses (100 días), y afecta al 50% de los receptores. Tiene corta duración y compromete epitelios (piel, tracto digestivo, hígado, más raro en glándulas exocrinas). Se propone un modelo secuencial para explicar su patogénesis⁵⁵ (Figura 2). Se manifiesta en piel como exantema maculopapular (morbiliiforme, escarlatiniforme o variceliforme) (Foto 6) y pápulas perifoliculares de predominio acral. Puede existir compromiso mucoso y necrosis epidérmica. A nivel del aparato gastrointestinal se observa malabsorción, dolor abdominal,



Foto 5. Poroqueratosis superficial, placa única, en trasplantada renal.



Foto 6. Erupción facial maculopapular de GVHDa en trasplantada hepática.

íleo y ascitis, mientras que la afectación del hígado se expresa como incremento de bilirrubina y transaminasas. La estadificación de GVHDa figura en el Cuadro 4.

Posteriormente puede suceder GVHD crónica, entre los 100 a 500 días en el 30 a 50% de los receptores de células madre alogénicas. Su patogenia es menos conocida (Figura 3). Se manifiesta por episodios recurrente en múltiples órganos blanco. En el 25% de los casos sucede "de novo", mientras que en la mayoría sigue a la manifestación aguda. Las manifestaciones cutáneas figuran en el Cuadro 5 y la clasificación de la gravedad clínica se presenta en el Cuadro 6.

La clásica división de la patología en aguda y crónica ya mencionada plantea dificultades para la diferenciación de los problemas cutáneos que tienen incidencia por fuera de dicha cronología y, por otra parte, la clasificación de gravedad no diferencia claramente las manifestaciones liquenoides de las esclerodermiformes, que parecieran poder ocurrir independientemente y tener diferencias cualitativas en su fisiopatogenia. Además, hay escasa correlación entre manifestaciones sistémicas y cutáneas. Por lo tanto, se ha propuesto distinguir entre GVHDa, GVHDcl (crónico liquenoi-de) y GVHDce (crónico esclerodermiforme) para el abordaje terapéutico, si bien pocos estudios refieren los cambios observados en la piel con los tratamientos propuestos.⁵⁹

El manejo de la GVHD involucra al acondicionamiento (antes del Tx), a la profilaxis (luego del Tx) y a la terapéutica propiamente dicha. El tratamiento de la GVHDa consiste en la intensificación de la IS (GC solos o combinados con GAL, CSA o Atc monoclonales). La fototerapia es de valor como 2da o 3ra línea de tratamiento ante resistencia a corticoides, y PUVA es más efectivo que UVB. También se ha indicado fotoféresis extracorpórea (FEC). Los GC tópicos pueden ser un adjuvante útil. Para la GVHDcl generalizada se ha usado combinación de GC y DIS como MFM con más de 70% de respuestas favorables. Con PUVA se refieren remisiones completas o parciales del 82%, mientras que para la FEC se refiere, en dos estudios distintos, remisión de completa en el 75%

en uno y en el 27% en otro. Otros abordajes incluyen clofazimina, hidroxiclороquina, corticoides tópicos de mediana a alta potencia, tacrolimus tópico.⁶⁰ Para GVHDce se han hecho combinaciones con 3 a 5 DIS para lograr remisión. Etreinato brindó resultados favorables en 72% de los casos como segunda línea. Talidomida tiene, en esta manifestación, como en las anteriores, resultados conflictivos. PUVA no fue efectivo, mientras que PUVA *bath* y UVA1 se han mostrado efectividad en casos aislados. FEC es de utilidad en aquellos que han demostrado clonalidad del infiltrado T (sugiriéndose que debería evaluarse el rearreglo clonal del receptor T previo a su indicación). Como tratamiento local, halofungina, un alcaloide tópico que inhibe específicamente la expresión del gen del colágeno tipo α 1 y la síntesis de colágeno, se ha referido en un caso.⁶¹ Terapia física como calor, masajes, ejercicios y baños de parafina puede ser útil ante contracturas severas. Las úlceras se tratan con apósitos coloides, y para la fimosis se indican corticoides de alta potencia.

Sin tratamiento, la mortalidad se estima en 40%. La muerte sobreviene por infección, caquexia o disfunción hepática.

Gota

Entre el 5 al 84% de los ROS tiene hiperuricemia y en el 1,7 al 2,8% se desarrolla gota. A los factores de riesgo de la población general (hiperuricemia, obesidad, aumento de peso, hipertensión y uso de diuréticos), los ROS bajo ese régimen suman terapia con CSA.

Las manifestaciones clínicas inflamatorias pueden ser graves y alterar la calidad de vida. El manejo farmacológico se complica dado el potencial de interacción entre los DIS y las drogas hipouricémicas. AINE, colchicina y GC se usan en el ataque agudo: los primeros pueden afectar la hemodinamia renal por lo que ésta debe monitorearse y colchicina es miotóxica. Con respecto a los uricosúricos como el probenecid, son inefectivos ante disfunción renal. Pero benzbromarone es efectivo, con clearance de creatinina >25 ml/min, si bien debe monitorearse la hepatotoxicidad. Se indica ante pacientes con fallo renal intolerantes al allopurinol, en

Fisiopatología de GVHDa

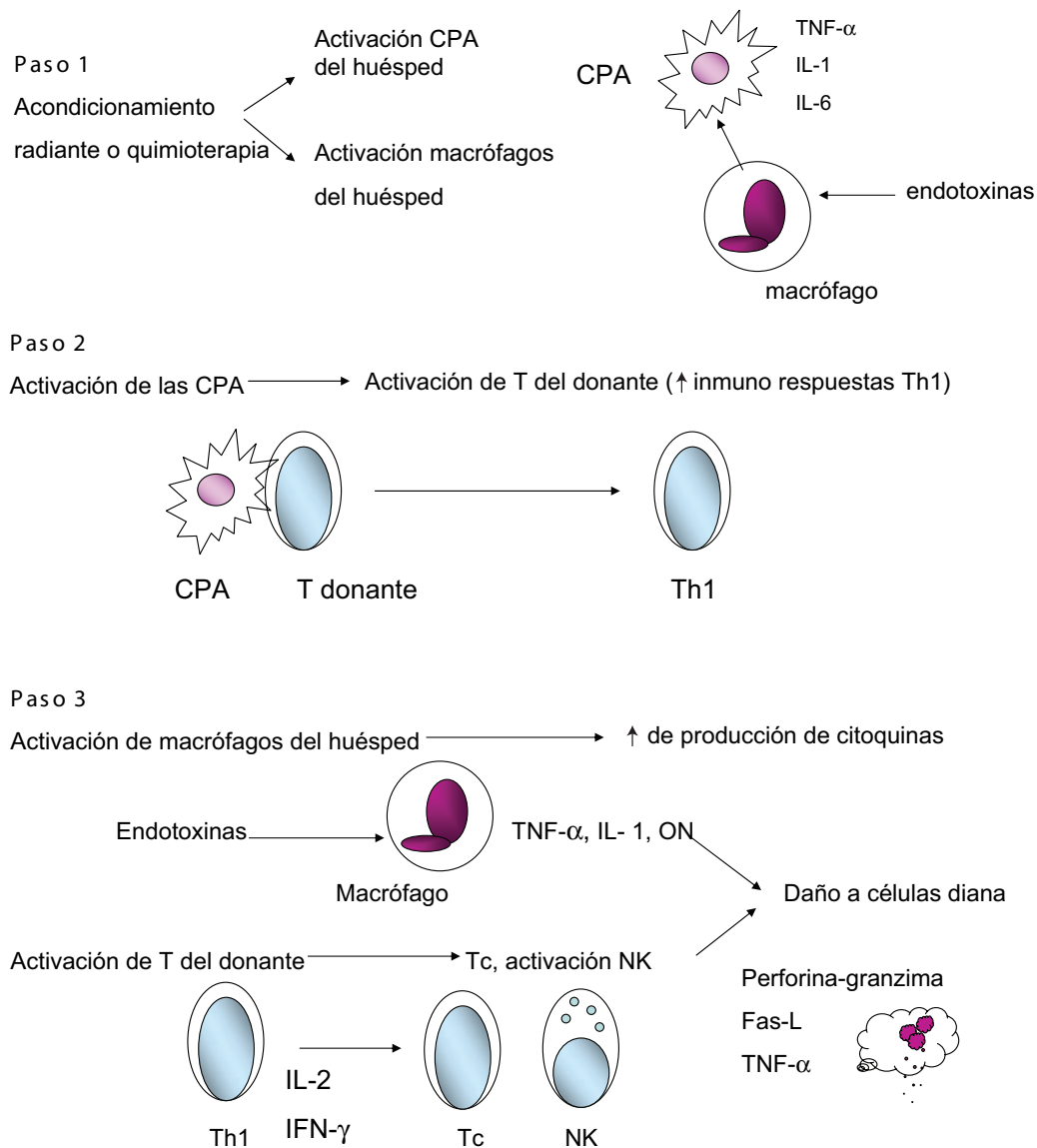


Figura 2. GVHDa. Modificada de Iwasaki T.⁵⁶

1) El acondicionamiento simultáneamente daña y activa tejidos del huésped (mucosa intestinal e hígado), amplificando la presentación antigénica a los linfocitos T alogénicos del donante. En intestino, por la injuria tisular se liberan endotoxinas de la mucosa a la circulación intestinal y éstas estimulan a macrófagos para la secreción de TNF- α , IL-1 e IL-6 que estimulan expresión de antígenos CMH y de MAC en las CPA del huésped incrementando el reconocimiento de CMH por T del donante.

2) Las células T del donante, activadas por aloantígenos del huésped proliferan.

3) Los T citotóxicos (Tc) y las NK expandidas en 2) dañan tejidos del huésped por las vías perforina-granzima y Fas-FasL y por TNF- α . Las endotoxinas amplifican la reacción activando macrófagos y llevando a la tormenta de citoquinas que caracteriza GVHDa: las células del hospedero son destruidas tanto por la actividad citotóxica directa como por las citoquinas inflamatorias.

Cuadro 4. Estadificación y gradación clínica de GVHDa. Modificado de Penas PF, Fernández-Herrera J, García-Díez A.⁵⁹

Parámetro	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Compromiso cutáneo clínico	Erupción maculopapular < 25% de superficie corporal	Erupción maculopapular del 25 al 50% de superficie corporal	Eritrodermia	Compromiso tipo necrólisis epidérmica tóxica
Compromiso hepático: niveles de bilirrubina en $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	34–51 (2–3)	51–101 (3–6)	101–256 (6–15)	>256 (>15)
Compromiso gastrointestinal: diarrea	500–1000 ml/d	1000–1500 ml/d	>1500 ml/d	Dolor abdominal grave o íleo
Compromiso cutáneo histopatológico	Vacuolización de la basal focal o difusa	Vacuolización de la basal y necrosis aislada de queratinocitos	Hendiduras supraepidérmicas y múltiples queratinocitos necróticos	Necrosis total de la epidermis y completa separación de la dermis
Grado clínico cutáneo	1 o 2+	1–3+	2–3+	2–4+
Grado clínico hepático	0	1	2–3+	2–4+
Grado clínico gastrointestinal	0	1	2–3+	2–4+

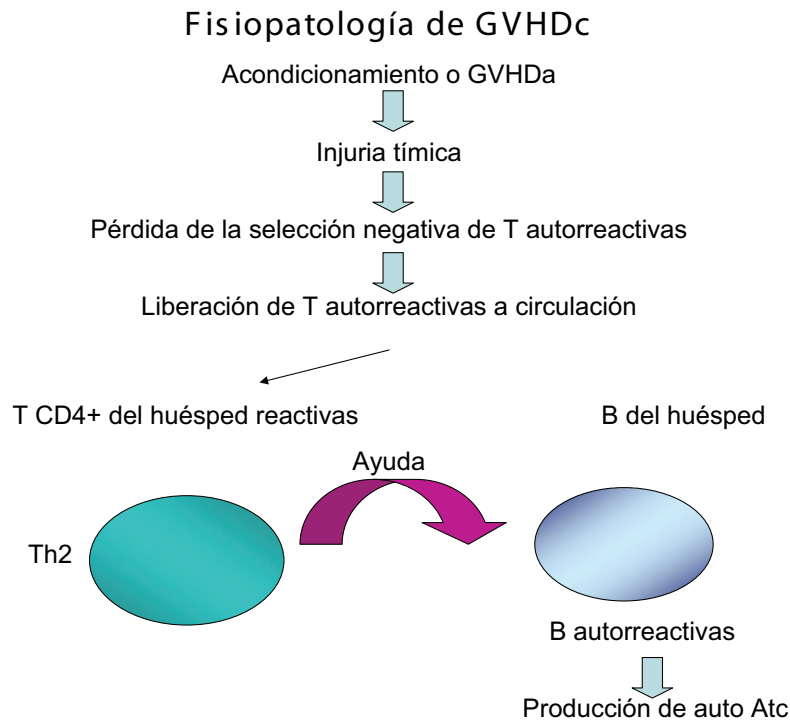
ROS y en gota tofácea o poliarticular. Allopurinol interacciona con AZA con posible mielosupresión. Si se sustituye AZA por MFM, se evita dicha interacción.

El tratamiento concomitante de otras intercorrelencias como hipertensión e hiperlipidemia merece también consideración en este contexto: los diuréticos tiazídicos incrementan los uratos séricos, mientras que amlodipina y losartán lo disminuyen. Atorvastatina, pero no simvastatina, reducen el ácido úrico, mientras que fenofibrato (que reduce el urato sérico) ha sido asociado con declinación de la función renal. El manejo dietario es importante: a pesar que la mayoría del ácido úrico deriva del metabolismo endógeno de las purinas, los alimentos que las contengan contribuyen al pool total. El consumo de carne, mariscos y alcohol debe reducirse, al igual que el tamaño de las porciones. Debe recomendarse dieta con bajo valor calórico, moderada disminución de hidratos de carbono y aumento proporcional de proteínas y grasas insaturadas. Son beneficiosos la leche y derivados de bajo contenido graso por sus efectos antihiperuricémicos, así como frutas como las cerezas.⁶²

La particularidad observada en un caso fue la de tofos intradérmicos como manifestación de gota en trasplantada renal.⁶³

Conclusiones

El trasplante salva vidas, y las múltiples variantes de compromiso cutáneo que hemos desarrollado son una parte del precio que se paga para conservarla. Las complicaciones pueden parecer muchas, pero la vida vale la pena y en general la calidad de vida de los ROS es buena. Prevención y diagnóstico precoz son las herramientas del dermatólogo para hacer la vida de los ROS más llevadera y la educación médica continua contribuye a su tarea. Una consulta que incluya examen corporal total, fotoeducación, información acerca de diagnóstico y tratamiento, así como una resolución diligente para encarar los problemas presentados, si bien generan tiempo de dedicación extra, tienen como resultado pacientes satisfechos, con mejor adherencia a la terapéutica y a los controles. Cuando los pacientes mejoran bajo nuestro cuidado se incrementa la satisfacción de quien los cuida y el círculo virtuoso se cierra: cuanto más felices somos, más lo son nuestros pacientes.⁶⁴ Y eso es bueno para los trasplantados, y para los que no lo son.

**Figura 3. GVHDc.** Modificada de Iwasaki.⁵⁶

Puede ser resultado de T autorreactivas que escapan a la selección tímica negativa por daño causado por GVHDa o el acondicionamiento al timo. Th2 autorreactivas ayudan a B del huésped para síntesis de autoanticuerpos (autoatc).

Cuadro 5. Manifestaciones GVHD crónico.

Cutáneas: poiquilodermia, lesiones liquenoides, descamación, hiperpigmentación localizada y difusa, eritema malar, leucoderma, vitiligo, ampollas, úlceras, cambios esclerodermiformes, acroesclerosis y alopecia.

Mucosas (pueden ser aisladas): placas blanquecinas símil liquen plano, erosiones, úlceras, atrofia, eritema, xerostomía, edema lingual y pérdida de los dientes.

Ungueales (en el 50% de los casos) similares a las del liquen plano.⁵⁷

Extracutáneas: Sjögren oral y ocular, queratoconjuntivitis seca, enfermedad hepática tipo cirrosis biliar primaria, diarrea con o sin malabsorción, bronquiolitis, polimiositis, neuropatía periférica.

Cuadro 6. Gradación de GVHD crónico. Modificado de Shulman HM, Sullivan KM, Welden PL, et al.⁵⁸**Limitado**

Compromiso localizado cutáneo
y/o
disfunción hepática por GVHD

Extensivo

Compromiso extensivo cutáneo
o
compromiso localizado cutáneo y/o disfunción hepática por GVHD
+ hígado con histología de hepatitis agresiva, necrosis o cirrosis
o
+ compromiso ocular: test de Shirmer con menos de 5 mm de humedecimiento
o
+ compromiso hitopatológico de las glándulas salivales menores o de la mucosa oral
o
+ compromiso de cualquier otro órgano blanco

Agradecimientos

A los Dres. Rubén Schiavelli y Alejandra Abeldaño por su lectura crítica, y a la Dra. Graciela Pellerano por su aporte iconográfico. Al Sr. Enrique Cerrutti por su aporte para las figuras 2 y 3.

Marta Patricia La Forgia: Cochabamba 774 1° "A" – (1150) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Rep. Argentina. E-mail: mlaforgia@baliens.com

Referencias

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-1691.
2. Dantal J, Soulillou J-P. Immunosuppressive Drugs and the Risk of Cancer after Organ Transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:1371-1373.
3. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004;77(4):574-579.
4. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1994:99-109.
5. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1998:147-158.
6. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):307.
7. Kyllonen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int* 2000;13:S394-S398.
8. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-519.
9. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70:1479-1484.
10. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;359:723-729.
11. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
12. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-176.
13. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, et al. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: A prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis* 2003;41:676-683.
14. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-509.
15. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993;129:242-249.
16. Haberal M, Karakayali H, Emiroglu, et al. Malignant Tumours after renal transplantation. *Artif Organs* 2002;26:778-781.
17. Wu, JJ, Orengo IF. Squamous Cell Carcinoma in Solid-Organ Transplantation. *Dermatology Online Journal* 2002;8(2):4.
18. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 177-186.
19. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
20. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: Frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:249-255.
21. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
22. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147:950-956.
23. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997;29:828-830.
24. Traywick C, O'Reilly F. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Dermatologic Therapy* 2005;18:12-18.
25. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-273.
26. Durando B, Reichel JR. The relative effects of different systemic immunosuppressives on skin cancer development in organ transplant patients. *Dermatologic Therapy* 2005;18:1-11.
27. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol* 2003;139:1133-1137.
28. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-2269.
29. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005;18:19-27.
30. Becuwe C, Euvrard S, Bosshard S, et al. Kaposi's sarcoma and organ transplantation: 22 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:839-843.
31. Samhan M, Al-Mousawi M, Donia F, et al. Malignancy in renal recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3068-3070.
32. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-1323.
33. Duman S, Toz H, Asci G, et al. Successful treatment of post-

- transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:892-896.
34. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierczak K, Klinger M. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc* 2005;37:964-966.
 35. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004;77:760-762.
 36. Ann Zmonarski SC, Boratynska M, Puziewicz-Zmonarska A, et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Transplant* 2005;10:59-65.
 37. Berber I, Altaca G, Aydin C, et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc* 2005;37:967-968.
 38. Bossini N, Sandrini S, Setti G, et al. Successful treatment with liposomal doxorubicin and foscarnet in a patient with widespread Kaposi's sarcoma and human herpes virus 8-related, serious hemophagocytic syndrome, after renal transplantation. *G Ital Nefrol* 2005;22:281-286.
 39. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:1485-1491.
 40. Ashfaq A, Haller JE, Mossey R, et al. Recurrent membranous nephropathy and leiomyosarcoma in the renal allograft of a lupus patient. *J Nephrol* 2004;17:134-138.
 41. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, et al. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 2005;104:1962-1967.
 42. Baron J, Krol A. Management of nevi in transplant patients. *Dermatologic Therapy* 2005;18:34-43.
 43. Leveque L, Dalac S, Dompnmartin A, Louvet S, Euvrard S, Catteau B, Hazan M, Schollhamer M, Aubin F, Dreno B, Daguin P, Chevrant-Breton J, Frances C, Bismuth MJ, Tanter Y, Lambert D. Melanoma in organ transplant patients *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127:160-5.
 44. Opelz G, Döhler B. Lymphomas After Solid Organ Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *American Journal of Transplantation* 2004;4:222-230.
 45. Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, et al. Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2004;8:267-272.
 46. Birkeland SA, Hamilton-Dutoit S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se? *Transplantation* 2003;76:984-988.
 47. Tsai DE, Aqui NA, Vogl DT, et al. Successful treatment of T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder with the retinoid analog bexarotene. *Am J Transplant* 2005;5:2070-2073.
 48. Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Claudy A. Skin Cancers Following Pediatric Organ Transplantation. *Dermatologic Surgery* 2004;30:616-621.
 49. Kanitakis J. Porokeratosis. In: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. John Libbey Eurotext: Paris; 1998:183-194.
 50. Macmillan AL, Roberts SO. Porokeratosis of Mibelli after renal transplantation. *Br J Dermatol* 1974;90:45-51.
 51. Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1997;136:176-179.
 52. Curnow P, Foley P, Baker C. Multiple squamous cell carcinomas complicating linear porokeratosis. *Australas J Dermatol* 2003;44:136-139.
 53. Anzai S, Takeo N, Yamaguchi T, et al. Squamous cell carcinoma in a renal transplant recipient with linear porokeratosis. *J Dermatol* 1999;26:244-247.
 54. Drolet BA, Peterson JS, Esterly NB. Graft-versus-host disease after solid organ transplantation. In: Euvrard S., Kanitakis J, Claudy A. Skin disease after organ transplantation. John Libbey Eurotext: Paris 1998:204-207.
 55. Ferrara JL. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:299-306.
 56. Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin Med Res* 2004;2:243-252.
 57. Sanli H, Arat M, Oskay T, Gürman G. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: A single-center study from Turkey. *International Journal of Dermatology* 2004;43:176-180.
 58. Shulman HM, Sullivan KM, Welden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-217.
 59. Penas PF, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:403-416.
 60. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-1206.
 61. Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs* 2005;65:2593-2611.
 62. Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation* 2005;111:113-117.
 63. La Forgia MP, Pellerano G, Portaluppi MM, et al. Tofos gotosos intradérmicos y transplante renal. *Dermatol Argent* 2002;1:34-36.
 64. Poot F. How to be a happy dermatologist. *Dermatol Phychosom* 2004;5:112-113.

Manifestaciones cutáneas en receptores de órganos sólidos. Parte II

Malignidad y miscelánea

Marta Patricia La Forgia

Cuestionario de autoevaluación

Apellido y nombre: _____

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

Horas crédito: 3 Categoría: * _____

Requisito: 70% de respuestas correctas

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

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

1. El incremento de malignidad en los ROS puede ser atribuido a:

- a) infección oportunista con virus de potencial oncogénico. ☐
- b) el tipo de droga en uso para inducir o mantener la inmunosupresión. ☐
- c) la duración del tratamiento. ☐
- d) el incremento de la sobrevida en gente mayor. ☐
- e) Todas son correctas. ☐

2. A diferencia de la población inmunocompetente, en los ROS

- a) el tipo de piel I o II, la historia de exposición acumulativa y la carga etaria no constituyen factores de riesgo. ☐
- b) la relación carcinoma basocelular (CBC) / carcinoma espinocelular (CEC) se invierte. ☐
- c) el tratamiento de la malignidad implica ☐

- aplicación de técnicas innovadoras.
- d) los CCnM se presentan en forma solitaria. ☐
- e) ninguna es correcta. ☐

3. Con respecto a CEC en ROS,

- a) se asocian con verrugas múltiples y otras lesiones premalignas. ☐
- b) los episodios de rechazo no son favorecedores de su aparición. ☐
- c) las mujeres tienen mayor riesgo relativo en todas las localizaciones. ☐
- d) las recurrencias son escasas. ☐
- e) alcanzan lentamente un tamaño < 2 cm. ☐

4. Con respecto a CBC en ROS,

- a) la edad promedio de aparición es menor que para población general, ☐

- b) es menos frecuente en varones.
- c) las localizaciones extracefálicas son menos frecuentes que para la población general.
- d) las variantes superficiales son las frecuentes.
- e) a y d son correctas.

5. La localización anogenital de CCnM en ROS

- a) es más frecuente en la infancia y en mujeres.
- b) el intervalo medio de aparición es de 7 años posTx.
- c) incrementa su riesgo cuando se asocia con HPV o historia de herpes.
- d) se asocia en 1/3 de las mujeres con cáncer cervical.
- e) Todas son correctas.

6. Las manifestaciones de sarcoma de Kaposi en ROS

- a) corresponden a tipo endémico.
- b) nunca afectan los miembros.
- c) nunca se asocian con edema.
- d) están incrementadas al doble que en la población general.
- e) Ninguna es correcta.

7. Un paciente con melanoma previo al Tx tiene

- a) alto riesgo de recurrencia.
- b) alto riesgo de recurrencia excepto en melanoma in situ.
- c) alto riesgo de recurrencia con diagnóstico 20 años antes.

- ☐ d) ningún riesgo de recurrencia con extirpación completa y cualquier espesor.
- ☐ e) Ninguna es correcta.

8. Indique cuál es la afirmación verdadera

- ☐ a) La variante de PQ más frecuente en este grupo es palmaris plantaris et disseminata.
- ☐ b) La PQ no tienen en ROS potencial maligno.
- ☐ c) La incidencia de PQ es muy elevada en ROS.
- ☐ d) La extirpación quirúrgica es de elección como tratamiento en las formas diseminadas.
- ☐ e) Ninguna es correcta.

9. Las manifestaciones de GVHD crónico

- ☐ a) no producen alopecia.
- ☐ b) no afectan las uñas.
- ☐ c) no involucran a la mucosa oral.
- ☐ d) comprometen exclusivamente hígado y aparato gastrointestinal.
- ☐ e) Ninguna es correcta.

10. La gota está aumentada en los ROS con

- ☐ a) obesidad.
- ☐ b) hipertensión.
- ☐ c) que usan diuréticos.
- ☐ d) en terapia con CSA.
- ☐ e) Todas son correctas.

Respuestas correctas volumen XII - N° 2 - 2006

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

SECCIÓN TRABAJOS ORIGINALES

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). A propósito de 17 casos con anticuerpo anti-Ro positivo

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). 17 patients with anti-Ro antibodies

Sergio Stringa*, Osvaldo Stringa**, Patricia Troielli***, Cristina Pascutto****, Desiree Castelanich*****, Cristina Borroni*****.

* Maestro de la Dermatología. ** Subjefe Servicio de Dermatología Hospital Universitario Austral. *** Jefe de la Sección Inmunología. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "José de San Martín". **** Médica de Planta. Docente adscripta UBA. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "José de San Martín". ***** Médica de Planta. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "José de San Martín". ***** Médica de planta. Sección Inmunología. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario José de San Martín.

El presente trabajo obtuvo el premio "Alejandro Cordero 2004", instituido por la Sociedad Argentina de Dermatología.

Fecha de recepción: 10/01/06

Fecha de aprobación: 23/03/06

Resumen

Se presentan, analizan y comparan con otras series los hallazgos dermatológicos, clínicos, histopatológicos e inmunológicos de 17 casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) con anticuerpos (Ac) anti-Ro positivos.

Las manifestaciones dermatológicas de nuestros pacientes fueron lesiones papuloescamosas policíclicas, más frecuentes que las psoriasiformes. Se localizaban preferentemente en miembros superiores, dorso y zonas de exposición solar. Presentaban un borde eritematovesiculoso bien delimitado. Otras lesiones adoptaron la forma de reloj de arena. Estas manifestaciones fueron recurrentes con períodos de actividad y calma. También fueron relevantes la fotosensibilidad, la hipopigmentación y, en algunos casos, discreta atrofia.

Histopatológicamente lo más destacable fue la degeneración vacuolar de la capa basal de queratinocitos y la ausencia de hiperqueratosis folicular, diferenciándose del lupus eritematoso discoide crónico (LED). Las restantes lesiones se parecían a las del lupus eritematoso sistémico (LES), pero con menor intensidad. Hubo poco engrosamiento de la membrana basal PAS positiva, y el infiltrado linfocitario subpapilar y perivascular fue escaso. En algunos casos se demostró edema dérmico alcian blue positivo, poniendo de manifiesto la presencia de mucina. A diferencia de lo relatado por otros autores, encontramos discreta atrofia en 4 pacientes.

Lo más significativo de los exámenes inmunológicos fue la presencia del Ac anti-Ro en el 100% de los enfermos y el anti-La solo en el 17,6%. Fue criterio de inclusión para esta serie tener anti-Ro positivo con anti-ADN y anti-Sm negativos.

El FAN fue positivo en el 70%.

Con respecto a las manifestaciones clínicas generales, se observaron artritis/artralgias en el 100% de los casos. Las lesiones fueron simétricas, no erosivas ni deformantes. Un solo enfermo tuvo pleuresía y glomerulonefritis crónica difusa.

Las lesiones de vasculitis se observaron en tres pacientes (17,8%), en una proporción menor que la observada en el LES.

Dos pacientes (11,8%) padecieron síndrome de Raynaud y un solo enfermo presentó paniculitis.

Se efectúa una revisión sobre el Ac anti-Ro (Dermatol Argent 2006;12(3):185-194).

Palabras clave: lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA); anticuerpo anti-Ro.

Abstract

Clinical, histopathologic, and immunological findings in 17 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) and Ro antibodies are described.

Skin manifestations consisted of recurrent, polycyclical, circumscribed papulosquamous, psoriasiform, or hourglass-like lesions with vesiculoerythematous borders, mainly on the upper limbs, back, and sun-exposed areas. Photosensitivity, hypopigmentation, and occasionally mild atrophy were also noted.

Histopathologic features included vacuolar degenerative changes involving keratinocyte basement membrane. Unlike chronic discoid lupus erythematosus lesions, follicular hyperkeratosis was absent. Although other characteristics were similar to those seen in systemic lupus erythematosus patients, specimens from SCLE showed less basement membrane thickening and inflammatory cell infiltrates. A few samples revealed positive alcian blue staining for dermal mucin. Only four patients had moderate atrophy.

Since only Ro-positive, and DNA- and Sm-negative patients were assessed, immunological studies showed Ro antibodies in 100% of cases and La antibodies in 17.6%. FAN measurements using rat liver and Hep-2 cells were positive in 70% of patients.

SCLE was associated with symmetrical, non-erosive, and non-deforming arthritis/arthralgia in all patients, vasculitis in three (17.8%), Raynaud's syndrome in two (11.8%), pleuritis and chronic glomerulonephritis in one, and panniculitis in one.

Ro antibody screening tests were reviewed (Dermatol Argent 2006;12(3):185-194).

Key words: subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE); anti-Ro antibodies.

Introducción

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) se incorpora, en el año 1979, como una forma clínica dentro de la nueva clasificación de Guillian y Sontheimer del lupus eritematoso cutáneo.¹ Se ubica entre el lupus eritematoso discoide crónico (LEDC) y el lupus eritematoso sistémico (LES).

La aparición de esta forma clínica fue precedida y avalada por varias investigaciones: en el año 1969 Clark y cols.² descubren un anticuerpo (Ac) precipitante en un paciente con lupus eritematoso (LE) que denominan anti-Ro utilizando la primera sílaba de su apellido (Robaire). Posteriormente, en 1974, Mattioli y Reichlin³ describen otro Ac que llaman anti-La, por la primera sílaba del apellido del enfermo estudiado (Lapière).

En el año 1977, Provost y cols. presentan 7 pacientes con LE que tenían Ac anti-Ro en títulos altos, pero con Ac antinúcleo (FAN) negativos y gran fotosensibilidad; ésta es la primera vez que se describe tal asociación.^{4,5}

Posteriormente, Sontheimer y cols. relatan las características dermatológicas, clínicas e inmunológicas de este tipo de LE con anti-Ro positivo y algunos con FAN negativo en 27 enfermos.^{6,7}

Otros autores completaron la descripción de este subtipo de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). Desde el punto de vista cutáneo, describieron dos tipos de lesiones: lesiones anulares de aspecto eritematopapuloso policíclico y lesiones de aspecto psoriasiforme eritematoescamoso. Estas lesiones dejaban como secuela hipopigmentación residual no cicatrizal y en ocasiones telangiectasias. En más de la mitad (52%) la fotosensibilidad fue acentuada. Ellos observaron artralgiás en el 74% de los casos y fiebre en el 37%. Fueron poco frecuentes y no severas las manifestaciones renales y del sistema nervioso central (11 y 19%, respectivamente). Describieron serositis y fenómeno de Raynaud en el 7% de sus pacientes, y lesiones orales lúpicas en el 37%. El 19% de los pacientes estudiados presentaba lesiones previas de LEDC en cara y cuero cabelludo y el 48% reunía criterios de la Asociación

Americana de Reumatología (ARA) para LES.⁸⁻¹⁰

El presente trabajo compara nuestra serie, la más numerosa presentada en la Argentina, con las de otros autores y países.

Materiales y métodos

Se estudiaron 17 pacientes, todos de sexo femenino; la edad promedio de fue 47 años, con un rango de 21 a 73 años. El criterio de inclusión fue tener Ac anti-Ro positivo con Ac anti-ADN y anti-Sm negativos.

El FAN fue detectado por medio de la técnica indirecta de inmunofluorescencia, usando como base antigénica nuclear hígado de rata y células Hep2.

Los Ac anti-Ro y anti-La fueron estudiados por la técnica de doble difusión en agar (DDA) utilizando como fuente antigénica bazo bovino y timo de conejo, y también por ensayo inmunoenzimático (ELISA). Los Ac anti-ADN, anti-SM y anti-RNP fueron determinados por técnicas estándar y el factor reumatoideo (FR) por el método del látex.

Los exámenes de laboratorio de rutina (hemograma, eritrosedimentación, glucemia, uremia, complemento sérico total, etc.) no serán consignados en el texto salvo que tengan valor patológico.

Las biopsias se realizaron por "punch" sobre lesiones activas recientes y se efectuó tinción con hematoxilina-eosina (H-E), PAS y alcian blue.

Resultados

Las manifestaciones dermatológicas, histopatológicas e inmunológicas halladas están consignadas en los Cuadros 1, 2 y 3.

Dejando de lado el eritema malar, que se puede ver en todas las formas de LE, las formas anulares policíclicas se destacaron sobre las psoriasiformes, y la fotosensibilidad y la hipopigmentación resi-

dual fueron elementos relevantes; en cambio, no se observaron en gran proporción las telangiectasias encontradas frecuentemente en otras series.

Las lesiones anulares policíclicas se localizaron con preferencia en miembros superiores, dorso y en zonas de exposición solar. Estas formas presentaban un borde eritematovesiculoso bien delimitado en zona torácica anterior, respetando la piel de las mamas. En ciertos sectores, las lesiones de algunos pacientes con formas psoriasiformes o mixtas también estaban limitadas por ese borde característico y otras adoptaron una típica forma de reloj de arena (Fotos 1, 2, 3, 4 y 5).

Las manifestaciones dermatológicas fueron recurrentes, con períodos de exacerbación y calma; y en algunos pacientes con brotes frecuentes, observamos discreta atrofia cutánea.

En el Cuadro 2 se destaca, en primer lugar, que el LECSA no presenta hiperqueratosis folicular como aparece en el LEDC. Las restantes manifestaciones histopatológicas se parecen más a las del LES, pero son menos intensas. Hay poco engrosamiento de la membrana basal PAS positivo y el infiltrado linfocitario subpapilar y perivascular es escaso. En algunos casos, el edema dérmico, alcian blue positivo, demostró la presencia de mucinas.

La degeneración hidrópica de la capa basal fue frecuente e importante (Foto 6).

A diferencia de lo relatado por otros autores, encontramos en 4 casos (23,5%) discreta atrofia, corroborada clínicamente en 1 paciente (5,8%) (Fotos 3 y 4). La histopatología estaría a mitad de camino entre el LEDC y el LES y depende de si el estudio se realizó en la etapa aguda o posterior de la evolución del LECSA.

El Ac anti-La fue positivo en el 17,6% de nuestra casuística, porcentaje inferior al hallado en la bibliografía con relación a los pacientes anti-Ro positivos. El FAN fue positivo en el 11,7% de los casos cuando se utilizó hígado de rata como fuente antigénica y en el 58,8% cuando se usó Hep2, aunque se puede observar en el Cuadro 3 que no en todos los pacientes se realizaron ambos métodos. De la sumatoria de ambos métodos se desprende que el FAN resultó positivo en el 70% de los casos. Dos de los enfermos tenían FR positivo (Cuadro 3).

En cuanto a las manifestaciones generales, todos los pacientes presentaron artralgias o artritis no erosivas ni deformantes. Un solo paciente tuvo pleuresía y glomerulonefritis crónica difusa y fue el que cumplía con los criterios de LES. Otro caso tuvo lesiones de LEDC previo a los brotes de LECSA. Tres casos presentaron lesiones de vasculitis (17,5%) y otro de paniculitis (5,8%).

Comentarios

Desde el punto de vista dermatológico, para Provost la dermatitis malar no cicatrizal sería la más frecuente de las lesiones cutáneas del LECSA. Nosotros la encontramos en el 100% de nuestros casos, pero no la comentaremos en forma preferencial porque no se diferencia clínicamente de la forma sistémica del lupus, aunque en éste no se encuentra en tan alta frecuencia.

En nuestros pacientes, la forma anular policíclica fue la más notable del LECSA; las lesiones se ubicaron en los lugares de exposi-

ción solar, pero especialmente en tórax, respetando las mamas (Foto 2) y la superficie lateroexterna de los brazos y antebrazos (Foto 1). Los elementos anulares poseían un borde neto eritematovesiculoso y a veces vesiculoso y secretante que dejaban como secuela hipopigmentación central con o sin telangiectasias. También se visualizó dicho borde tan llamativo en la forma psoriasiforme, constituyendo una forma mixta (Foto 5). En otro de los enfermos las lesiones del dorso tenían aspecto en reloj de arena (Foto 4).

Algunos autores encontraron lesiones poiquilodermiformes, pitiriasiformes y eritrodérmicas exfoliativas.

En una paciente (N° 2) encontramos lesiones de aspecto psoriasiformes parecidas al LEDC y en su histopatología se demostró importante atrofia, contrariamente a lo descripto tradicionalmente en los pacientes con LECSA. Esto se puede interpretar de dos maneras:

- 1) Hay pacientes con LEDC que evolucionan o tienen simultáneamente LECSA sin que esto sea una contradicción.
- 2) En escasas proporciones los LECSA pueden presentar atrofia, como la encontrada histológicamente en el 23,5% y clínicamente en el 5,8% de nuestros pacientes.

El LE con aspecto de eritema polimorfo descrito por Rowell y cols.¹¹ en 1963 con positividad para Ac anti-La sería, según Provost y William, una forma anular de LECSA. También, según estos autores, corresponderían a la forma anular del LECSA los eritemas centrífugos que Brocq y cols. describieron en el LE en el año 1920. Por la secuencia histórica de estos Ac, adherimos a esa opinión sin descartar la posibilidad de que pueda existir asociación fortuita de

Cuadro 1. Manifestaciones dermatológicas en 17 pacientes con LECSA.

Manifestaciones dermatológicas	%
Eritema malar	100%
Fotosensibilidad	76,5%
Hipopigmentación residual	58,85%
Forma anular policíclica	88,5%
Forma psoriasiforme	44,2%
Vasculitis	17,5%
Telangiectasias	11,8%
Hiperpigmentación residual	11,8%
Raynaud	11,8%
Atrofia cutánea	5,8%
Paniculitis	5,8%



Foto 1. Lesiones eritematovesiculosas y anulares en el brazo de una paciente con LECSA.



Foto 2. Lesiones eritematosas y vesiculosas circinadas que bordean la zona fotoexpuesta del escote.

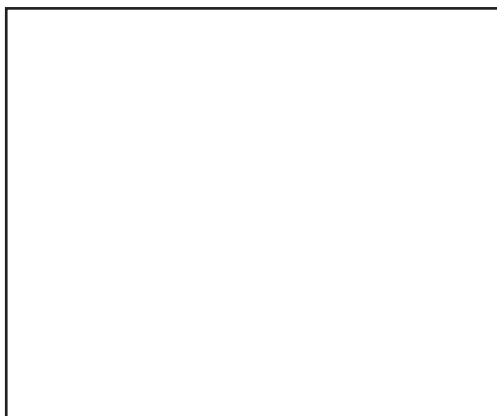


Foto 3. Lesiones eritematoescamosas que dibujan el escote, correspondientes a una de las pacientes en que se demuestra atrofia clínica e histológica.



Foto 4. Lesiones eritematoescamosas con forma de reloj de arena en la espalda.

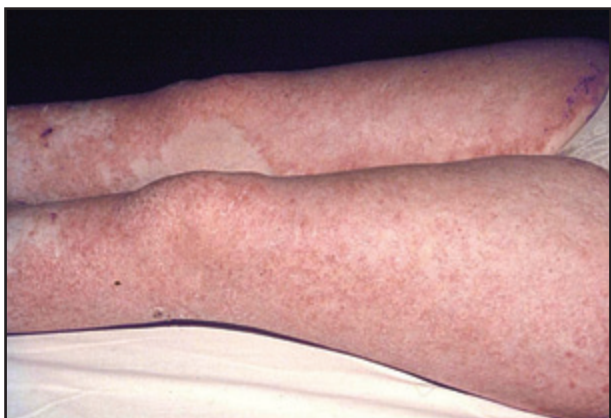


Foto 5. Forma eritematoescamosa del LECSA; nótese la coexistencia de lesiones arciformes en la rodilla y pliegue inguinal derecho.

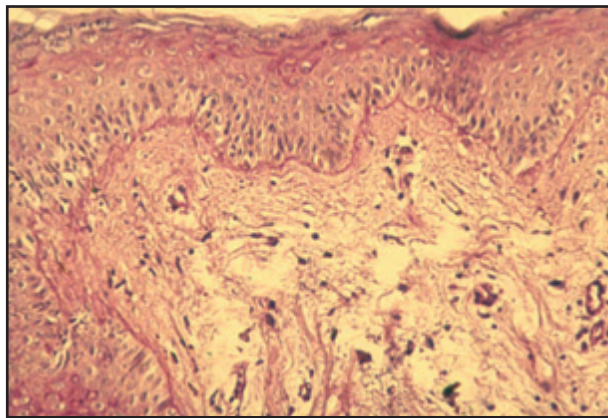


Foto 6. Histopatología con la técnica de PAS que muestra prominente dermatitis de interfase (degeneración hidrópica), engrosamiento de la MB e infiltrados mononucleares.

Cuadro 2. Hallazgos histopatológicos en 17 pacientes con LECSA.

Caso	Hiperqueratosis folicular	Degeneración hidrópica de la c. basal	Membrana basal PAS +	Atrofia epidérmica	Edema*	Infiltrados linfocitarios**
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	(-)	(++++)	(++)	(++)	(+++)	(++)
3	(-)	(+ -)	(+++)	(+)	(++++)	(+++)
4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(+)	(+ -)	(+ -)	(+)	(-)
6	(-)	(++++)	(+ -)	(+ -)	(++)	(+)
7	(-)	(++)	(+)	(+)	(++)	(+ -)
8	(-)	(++)	(+)	(+ -)	(++)	(++)
9	(-)	(++)	(+)	(-)	(+)	(+)
10	(-)	(++)	(+)	(-)	(++)	(+)
11	(-)	(++)	(+)	(-)	(++)	(++)
12	(-)	(++++)	(+)	(+)	(+++)	(++)
13	(-)	(+ -)	(+)	(-)	(++)	(+)
14	(-)	(++)	(+)	(-)	(++++)	(++)
15	NR	NR	NR	NR	NR	NR
16	(-)	(++++)	(+)	(-)	(++)	(+)
17	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(++)

* Algunos casos con alcian blue (+)

** Perivascular y perianexial

NR: no realizados

lupus y eritema polimorfo (Cuadro 4).

Con respecto a las manifestaciones clínicas generales, todos los pacientes presentaron artritis/artralgias. Las lesiones eran simétricas, no erosivas ni deformantes. Un solo enfermo tuvo pleuresía y glomerulonefritis crónica difusa. Se debe tener en cuenta que ese único caso cumplía los criterios necesarios para LES. Otro de los pacientes tuvo lesiones de LEDC previo a los brotes cutáneos de LECSA. Ambos porcentajes tanto el de LES (5,8%) como el de LEDC (5,8%) son inferiores a los relatados en la literatura (50 y 20%, respectivamente). Se debe considerar la posibilidad de un resultado sesgado, ya que no se permitió el ingreso de los pacientes portadores de Ac anti-ADN y Ac anti-SM positivos o Ac anti-Ro negativos.

Las lesiones de vasculitis cutánea se observaron en 3 de los 17 pacientes (17,55%), en menor proporción que en el LES. Son

menos frecuentes en estos pacientes aún en momentos de brote.¹² Esto coincidiría desde el punto de vista teórico con el concepto de que el mayor generador de daño vascular sería el complejo ADN-antiADN con consumo del complemento, prácticamente ausente en nuestros pacientes y frecuentes en el LES. De la misma manera se explicaría el menor porcentaje de alteración renal y del sistema nervioso central en nuestros casos. Dos pacientes (11,8%) padecieron síndrome de Raynaud, porcentaje superior al 7% relatado en la literatura.

Es necesario aclarar que en nuestra estadística un solo enfermo presentó paniculitis lúpica (5,8%), hallazgo que no encontramos en nuestra búsqueda bibliográfica del LECSA.

Es relevante señalar el gran número de pacientes estudiados para nuestro medio. Otras series importantes han sido publicadas en otros medios.⁹⁻¹³

Cuadro 3. Hallazgos inmunológicos en 17 pacientes de LECSA.

	FAN H. rata	FAN Hep2	SM	RO	LA	FR	DNA	Glob	RNP
1	(-)	NR	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	N	(-)
2	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
3	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
4	(+)	NR	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	4,12gr%	(-)
5	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	N	(-)
6	(-)	NR	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
7	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	N	(-)
8	(+)	NR	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
9	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
10	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
11	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
12	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
13	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(+)
14	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
15	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
16	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
17	NR	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	N	(-)
	11,7%	58,8%	0%	100 %	17,6%	11,7%	0%	5,8%	5,8 %

N: normal

NR: no realizado

El pronóstico del LECSA es en general benigno. De 47 casos estudiados por Sontheimer en un período de 16 años, solo uno falleció por vasculitis pancreática. El comportamiento evolutivo de nuestros casos fue excelente, casi todos viven con alternancia de brotes exclusivamente cutáneos.

La fotosensibilidad en nuestros pacientes fue muy elevada (76,5%) a diferencia de lo consignado por otros autores,^{6,7} que la observaron en el 52%. En general, esta manifestación de LECSA oscila entre 60 y 90%, pero ese porcentaje tiene variaciones de acuerdo con la región geográfica donde se realice el estudio.

Se debe tener en cuenta que a través de los vidrios de una ventana la acción del sol puede activar un LECSA, como también una persona con Ac anti-Ro y expuesta a PUVA puede desarrollar la enfermedad.¹⁴

El rol de la irradiación ultravioleta (UV) en la patogenia del LE ha sido motivo de muchos estudios. La reproducción de las lesiones utilizando distintas fuentes de irradiación han dado resultados conflictivos.¹⁶

Epstein y cols.,¹⁵ en 21 casos de LES y LEDC, reprodujeron clínica e histológicamente lesiones compatibles usando lámparas de cuarzo que emiten rayos UV de tipo B, después de tres meses. No pudieron inducir las con irradiación de más de 320 nm de longitud de onda.

Baer y cols.,¹⁶ en 28 enfermos de LES y solo uno de LECSA consiguieron también alteraciones patológicas con dosis de eritema mínimo. Cripps y cols.,¹⁷ empleando luz monocromática y solo longitud de onda de entre 250 y 320 nm, también de UVB, provocaron lesiones similares al LES en el dorso de un paciente.

Cuadro 4. Secuencia histórica del anticuerpo anti-Ro.**Anti-Ro**

1961 Anderson y cols. SS2 -Ac SjT y SjD

1969 Clark y cols. Descubren un Ac precipitante en un LE con FAN (-): lo denominan anti-Ro

1974 Mattioli y cols. Descubren otro Ac precipitante anti-La junto al anti-Ro

1975 Alspaugh y cols. Identifican el anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) en el síndrome de Sjögren

1977 Provost y col 7 pacientes con LE + fotosensibilidad con anti-Ro ↑ y FAN (-)

Anti-Ro = SS-A = SjT

Anti-La = SS-B = SjD

Kind y cols.,¹⁸ en el año 1993, realizaron un estudio completo con fototest empleando luz UV de entre 320 y 460 nm y solo respondieron áreas no expuestas como la superficie interna de los brazos y el dorso; las lesiones se observaron a las 24-48-72 horas y/o después de tres meses. Se detectó positividad en el LECSA en el 64%, en el LEDC en el 42% y en el LES en el 25%. Las lesiones son inducidas tanto con UVB como con UVA, aunque en menor grado con esta última.

Las biopsias realizadas en distintos intervalos de la irradiación demuestran: paraqueratosis, necrosis de queratinocitos basales,

las que se producen en otras dermatosis sensibles al sol, como la dermatosis polimorfa solar, hidroa vacciniforme o urticaria solar.^{19,20}

Con respecto a la patogenia del LECSA, existiría gran susceptibilidad a la radiación UV para inducir un aumento de citoquinas que producen la translocación del antígeno Ro desde el espacio intracelular a la superficie del queratinocito. Estos Ag en la superficie de los queratinocitos quedan expuestos al reconocimiento por el Ac, facilitando la citotoxicidad mediada por los linfocitos CD4 que se unen al Fc del Ac anti-Ro y su antígeno y generan el daño epidérmico ("amplificación de la respuesta T").²¹⁻²³

La histopatología del LECSA en el período inflamatorio demuestra en nuestros casos la ausencia de hiperqueratosis folicular a diferencia del LEDC, además poco engrosamiento de la membrana basal PAS positiva e infiltrados linfocitarios subpapilares y perivasculares. Fue destacable el edema y la degeneración hidrópica de la capa basal de células epidérmicas. En períodos tardíos observamos, contrariamente a otros autores, discreta atrofia en algunos pacientes.

La inmunofluorescencia demuestra depósitos de partículas de IgG en epidermis de zonas lesionadas; este hallazgo es muy característico del LECSA y no se encuentra en los otros tipos de lupus. En zonas no expuestas muestra en la banda lúpica dermoepidérmica (band-test) IgG, IgM y C3, nunca IgA.

La observación de partículas de IgG en la epidermis significaría que los Ac anti-Ro estarían depositados sobre los Ag Ro expresados en ella e inician el probable mecanismo patogénico que habíamos mencionado anteriormente.²⁴⁻²⁷

Con relación a los hallazgos de laboratorio, debemos destacar que en nuestros enfermos el FAN fue positivo en el 70%: 11,7% de los casos utilizando hígado de rata y 58,8 % usando células Hep2. El anti-Ro lo fue en el 100% de los pacientes y el anti-La solo en el 17,6%.

Cuadro 5. Composición del anticuerpo anti Ro.**Ro**

Anti-Ro	P60 kD + ARN (precipita) (LECSA)
	P46 kD + ARN (calreticulina)-(LEN)
	P52 kD + SRN (Sjögren-LEN)

degeneración vacuolar en células de zona dermoepidérmica e infiltrados linfocitarios perivasculares CD4 en zona papilar si la lesión es temprana, y linfocitos T supresores (CD8) en lesiones tardías.

La inmunofluorescencia es típica y se ve recién a los 12-16 días de la inducción. Se debe recordar que esta técnica no debe realizarse cuando se utiliza medicación corticoidea, ya que altera los resultados. Las lesiones provocadas en el LES persisten más tiempo que

Cuadro 6. Presencia del anticuerpo anti-Ro.**Anti-Ro**

LE subagudo	70%	Síndrome de Sjögren	95%
LES	25-35%	Síndrome de Sjögren	100% (LECSA)
LEDC	3%	Vasculitis (UV)	3-4%
LEN (LECSA)	100%	Deficiencia de C2 y C4	50-75% (LECSA)
LE tardío (+55ª) (LECSA)	75%	Normales jóvenes	0.5-1%
LE oriental (LECSA)	50-60%	Gerontes sanos	7%

En el LECSA, salvo que presente criterios para LES, los Ac anti-ADN, anti-SM y anti-U1RNP son negativos, como lo fueron en nuestros casos.

Respecto de la historia del Ac anti-Ro (Cuadro 4), se le ha asignado diferentes nomenclaturas.²⁸⁻³¹

En síntesis, el anti-Ro es igual a SSA y SjT, y el anti-La es igual a SSB y SSD.³²

Las técnicas que se usan para determinar el Ac anti-Ro son las de doble difusión en gel de agar (DDA), el enzimoimmunoensayo (ELISA) y el inmunoblot (IB).

Se aumenta la positividad del Ac anti-Ro cuando se utiliza como fuente antigénica el bazo humano, pero actualmente, debido al riesgo de contagio con HIV y el virus de la hepatitis, se usa bazo bovino. Las dos técnicas DDA y ELISA tienen casi el mismo nivel de positividad, mientras el del IB es menor. Para la determinación del anti-Ro nosotros empleamos DDA y ELISA, y como fuente antigénica bazo humano o bovino.³³

La naturaleza del Ag Ro estudiado por IB está expresada en el Cuadro 5.

El Ag Ro estaría formado por proteínas que se unen al ácido ribonucleico constituyendo una ribonucleoproteína.³³

Los patrones 52 kD y 60 kD son diferentes en el LECSA que en el síndrome de Sjögren primario.

El anti-52kD se encuentra más en el Sjögren; mientras que el anti-60kD predomina en el LECSA.³⁴⁻³⁷

El LECSA se asocia en ocasiones con distintos procesos patológicos como artritis reumatoidea (AR),^{38,39} porfiria cutánea tarda, síndrome de malabsorción, síndrome de Sweet, enteropatía sensible al gluten, cánceres de pulmón, gástrico, mama y melanoma, y deficiencias congénitas de C2, C3, C4 y del inhibidor de C1 (angioedema hereditario).

La deficiencia de C2 homocigota es la más frecuente en la población general (0,01%), pero es significativamente alta en pacientes con LE, variando de 0,4 a 2%.

Del estudio de 11 pacientes con deficiencia de C2 homocigotas y

heterocigotas, ocho padecían LES, dos LECSA y uno LEDC.^{40,41,46} Conviene recordar que el Ac anti-Ro puede ser positivo en el 5% de la población normal, aparece en el 4% de las AR y en estos casos se relaciona preferentemente con HLA D2 y D3, contrariamente al HLA D4 que se encuentra en las AR que no tienen anti-Ro.^{38,39}

La más importante de las asociaciones se verifica con el síndrome de Sjögren (SS). Del 3 al 18% de los SS presentan LECSA y poseen el mismo marcador inmunológico (anti-Ro) en una proporción que oscila entre el 30 y el 95%.

Steimberg y cols.⁴² y Alarcón Segovia y cols.⁴³ fueron los primeros en demostrar la asociación de LES y SS, pero Alexander y Provost^{44,45} describieron la asociación de LECSA y SS en 10 pacientes con Ac anti-Ro considerando la existencia de un síndrome de superposición.

El SS puede ser primario o secundario a diversos procesos pero en especial a colagenopatías y presenta, como manifestaciones clínicas, alteraciones de las glándulas salivales como xerostomía, más xeroftalmia, poliartritis y queratoconjuntivitis, y extraglandulares como neumonía intersticial, bronquiolitis, disfunción pancreática, anemia perniciosa, glomerulonefritis y miositis; estos últimos tienen mayor incidencia de Ac anti-Ro.

Las vasculitis son las más importantes de las lesiones extraglandulares del SS, y en ocasiones marcan el pronóstico de la enfermedad. Se pueden expresar como púrpura palpable, que fue visible en tres de nuestros casos de LECSA, o bien como urticaria vasculitis, hipergammaglobulinemia (Waldestrom) y crioglobulinemia.^{47,48}

Por otra parte, estas vasculitis con anti-Ro pueden producir importantes alteraciones del sistema nervioso central y periférico (psiquiátricas, meningitis, mielitis, etc.) y glomerulonefritis capaces de provocar la muerte del enfermo.

Por estudios inmunogenéticos se demostró que la respuesta del anti-Ro y anti-La era controlada por genes específicos localizados en el brazo corto del cromosoma 6 en el complejo mayor de histocompatibilidad, en especial en el HLA 3 y en el HLA 2.

Según el estudio de Provost, cuando el anti-Ro se une al HLA 3, presente en mujeres asintomáticas, éstas tienen el riesgo de desarrollar LECSA, SS o el síndrome de superposición LECSA/SS. Esta eventualidad puede ocurrir en el lapso de 40 años de vida o más. Si ello ocurre durante el embarazo, la mujer puede tener un hijo con LE neonatal (LEN). Ésta es la primera y más clara evidencia que mostraría una relación etiopatogénica del Ac anti-Ro en asociación con el LE y el SS. Cabe recordar que las lesiones cutáneas de lupus neonatal desaparecen a los 6 meses coincidiendo con el catabolismo de los Ac anti-Ro.

En el Cuadro 6 se muestra el porcentaje de hallazgos del Ac anti-Ro en los distintos tipos de LE, SS, deficiencias de C2, C3, C4 y el inhibidor de C1 y pacientes normales.

Probablemente los datos consignados difieran de los encontrados por otros autores; no obstante, ello demuestra la importancia que tiene este Ac como marcador y/o generador en este tipo de enfermedades.

En el LEN, las lesiones cutáneas mayoritarias son de tipo LECSA

anular y demuestran la transferencia del anti-Ro de la madre al niño.

El LE en personas de más de 50 a 55 años presenta el tipo LECSA con fotosensibilidad, manifestaciones neuropsiquiátricas, enfermedad pulmonar intersticial con Ac anti-Ro y Ac anti-La y en ocasiones con SS. Pocas lesiones renales.⁴⁹

En el síndrome de superposición, el LE más frecuente es el LECSA unido a todos los trastornos del SS (vasculitis).⁵⁰

En el LE oriental que tiene anti-Ro, entre el 50 y el 60% presentan lesiones anulares con edema (mucina).⁵¹

En las deficiencias congénitas de complemento que hemos mencionado, las lesiones lúpicas son del tipo LECSA y sin Ac anti-ADN.

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

Referencias

1. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:409-1415.
2. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB Jr. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969;102:117-122.
3. Mattioli M, Reichlin M. Heterogeneity of RNA protein antigen reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1974;17:421-429.
4. Provost TT, Ahmed AR, Maddison PJ, et al. Antibodies to cytoplasmic antigens in lupus erythematosus; serologic marker for systemic disease. *Arthritis Rheum* 1977;20:1457-1461.
5. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serologic findings in patients with "ANA negative" SLE. *Medicine* 1981;60:87-94.
6. Guillian JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:471-475.
7. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073-1090.
8. Wechsler HL, Stavrides A. Systemic lupus erythematosus with anti-Ro antibodies: clinical, histologic, and immunologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:73-83.
9. Callen JP, Klein J. Subacute lupus erythematosus: clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic consideration in 72 patients. *Arthritis Rheum* 1988;31:1007-1013.
10. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stonstny P, Guillian JN. Serologic and HLA associations of subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988;97:664-671.
11. Rowel MR, Swanson-Beck J, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiform-like lesions. *Arch Dermatol* 1963;88:176-180.
12. Sanchez Perez J, Penas PF, Rios Buceta L, Fernández Herrera J, Fraga Y, García Diaz A. Leukocytoclastic vasculitis in subacute cutaneous lupus erythematosus clinico-pathologic study of three cases and review of the literature. *Dermatology* 1996;193:230-235.
13. Parodi A, Caproni M, Cardinali C, Bernacchi E, Fuligni A, De Panjilis G, Zane C, Papini M, Veller F, Vaccaro M, Fabbri P. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000;200:6-10.
14. McGrath H Jr, Scopelitis E, Nesbitt LT Jr. Subacute cutaneous lupus erythematosus during psoralen ultraviolet-A therapy. *Arthritis Rheum* 1990;33:302.
15. Epstein JH, Tuffanelli DL, Dubois EL. Light sensitivity and lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1965;91:483-485.
16. Baer RL, Harber LC. Photobiology of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1965;92:124-128.
17. Cripps DJ, Raukin J. Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1973; 107:563- 567.
18. Kind P, Lehmann P, Plewig G. Phototesting in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100 Suppl:535-575.
19. David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1994;130:1262-1268.
20. Sontheimer RD, Provost TT. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In: *Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996:1-71.
21. Mond CB, Peterson MGE, Rothfield NF. Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1989;32:202-204.
22. Norris D. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100 Suppl: 585-685.
23. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, et. al. Experimental reproduction of skin lesion in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:181-187.
24. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee L.

- Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992;99:251-257.
25. Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gillian JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus: comparative histopathologic changes. *Arch Dermatol* 1984;120:332-338.
 26. Valeski JE, Kumar V, Forman AB, et al. A characteristic cutaneous direct immunofluorescent pattern associated with Ro (SS-A) antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 194-198.
 27. David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100 Suppl :255-325.
 28. Anderson Jr, Gray KG, Beck JS. Precipitating autoantibody in Sjögren's disease. *Lancet* 1961;2:456-460.
 29. Anderson Jr, Gray KG, Beck JS. Precipitating autoantibody in connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1962;21:360-370.
 30. Alsbaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren syndrome. *J Clin Invest* 1975;5:1067-1073.
 31. Alsbaugh MA, Maddison P. Relation of the identity of certain antigen/antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arth Rheum* 1979;22:796-798.
 32. Bloch KH, Buchanan W, Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serologic study of 62 patients. *Medicine* 1965;44:187-200.
 33. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. 100 anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a ten year follow-up. *Medicine* 1995; 74:109-130.
 34. Provost TT, Levin LS, Watson RM, et. al. Detection of anti-Ro (SS-A) antibodies by gel double diffusion and a sandwich ELISA in systemic and subacute cutaneous lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1991;4:87-96.
 35. McCauliffe DP, Sontheimer RD. Molecular characterization of the Ro (SS-A) autoantigens. *J Invest Dermatol* 1993;100 Suppl:735-795.
 36. Ben-Chetrit E, Gandy BJ, Tan EM, et al. Isolation and characterization of a cDNA clone encoding the 60 kD component of the human SS-A/Ro ribonuclear protein autoantigen. *J Clin Invest* 1989;83:1284-1292.
 37. Ben-Chetrit E, Fox RI, Tan EM. Disassociation of immune response to the SS-A (Ro) 52 kD and 60 kD polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:349-355.
 38. Cohen S, Stasrny P, Sontheimer RD. Concurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:421-425.
 39. Boire G, Menard HA. Clinical significance of anti-Ro antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:391-394.
 40. Tappeiner G, Hintner H, Scholz S, et al. Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the fourth component of complement. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:66-79.
 41. Gudat W, Bork K. Hereditary angioedema associated with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica* 1989;179:211-213.
 42. Steinberg A, Talal N. The coexistence of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1971;74: 55-61.
 43. Alarcon Segovia D, Ibáñez G, Velásquez Forero F, et al. Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: clinical and subclinical manifestations. *Ann Inter Med* 1974;81:577-578.
 44. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, et al. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-159.
 45. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *J Invest Dermatol* 1983;80:386-391.
 46. Provost TT, Arnett FC, Reichlin M. C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-cytoplasmic Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1983;26:1279-1282.
 47. Teramoto N, Katayama I, Arai H, et al. Annular erythema: a possible association with primary Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:596-601.
 48. Callen JP. In subacute cutaneous lupus erythematosus a subset of systemic lupus erythematosus a distinct entity. *Br J Dermatol* 2001;144:449-451.
 49. Font J, Pallares L, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991;50:702-705.
 50. Ruas e Sereijo M, Tellechea A, Paires Baplista A. Síndrome de Sjögren/Lupus erythematosus ("overlap syndrome"). *Trab Soc Port Derm Ven Liv* (1) 1993;57-61.
 51. Nishikawa T, Provost TT. Differences in clinical, serologic, and immunogenetic features of white versus oriental anti-Ro/SS-A positive patients (editorial). *J Am Acad Dermatol* 1991;25:563-564.



Descrito por Bean (1976), el penfigoide ampollar prodrómico o en estadio temprano no se presenta con lesiones ampollares o vesiculares. En un estudio retrospectivo de 53 pacientes, las manifestaciones clínicas fueron: placas urticarias 67,9%, tipo eccema 11,3%, dermatitis herpetiforme símil 9,4%, placas eritematosas 3,8%, y eritema multiforme, alopecia cicatrizal, vegetaciones, máculas solitarias. La histopatología demostró ausencia de separación dermo-epidérmica, dermatitis esponjiótica eosinofílica de grado variable. Por IF se observaron depósitos de IgG y C3 en forma lineal en la zona de membrana basal. No está precisado si es una entidad nosológica o una forma subdiagnosticada de penfigoide ampollar.

Lamb PM, Abell E, Tharp M, et al.
Int J Dermat
 2006;45:209

Alberto Woscoff

Miofibromatosis infantil

Infantile myofibromatosis

Ana B. Chico*, Ada M. Góngora**, César M. Saleme***, Carlos Rodríguez****, Amelia Laterza*****, Guillermo Gallo*****

* Médica Dermatóloga. ** Cirujana infantil. *** Médico Neonatólogo. **** Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Instituto de Maternidad y Ginecología "Ntra. Sra. de las Mercedes", S. M. de Tucumán, Rep. Argentina. ***** Médica Dermatopatóloga. ***** Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital "Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha recepción: 06/02/06

Fecha aprobación: 27/04/06

Resumen

La miofibromatosis infantil es una enfermedad del período neonatal o de la infancia temprana; consiste en la aparición de uno o múltiples tumores fibrosos que afectan piel, tejido celular subcutáneo, músculos, huesos y/o vísceras. Son tumores con tendencia a la involución espontánea, y su pronóstico está condicionado por la presencia o no de compromiso visceral.

Se presenta el caso de un recién nacido de 48 horas de vida, con una tumoración en miembro superior derecho, sin compromiso visceral, que presentó involución espontánea en un plazo de 8 meses (Dermatol Argent 2006;12(3):195-198).

Palabras clave: miofibromatosis infantil; fibromatosis infantil; miofibroblastos.

Abstract

Infantile myofibromatosis is an illness of the neonatal period or early childhood. It consists of the appearance of one or more fibrous tumors which affect the skin, subcutaneous tissue, muscles, bones and/or viscera. These tumors tend to undergo spontaneous involution, and the prognosis is conditioned by the presence or absence of visceral liability.

The case of a 48-hour newborn is described. The infant presented a tumour in the upper right member, which did not revealed visceral liability and which resulted in spontaneous involution over an eight month span (Dermatol Argent 2006;12(3):195-198).

Key words: infantile myofibromatosis; infantile fibromatosis; myofibroblast.

Introducción

La miofibromatosis infantil fue descripta por Stout en 1954 como "fibromatosis generalizada congénita".¹

En 1981 Chung y Enzinger propusieron la denominación de miofibromatosis infantil por la similitud microscópica de la lesión al tejido muscular liso, así como su frecuente aparición en neonatos y niños.²

Es la forma de fibromatosis infantil más común; consiste en la aparición de uno o múltiples tumores fibrosos que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo, los músculos, los huesos y/o las vísceras. Suele aparecer antes de los dos años de vida, y en muchas ocasiones está presente en el nacimiento.

Describimos un caso de miofibromatosis solitaria de aparición en el período neonatal en la que se descartó compromiso visceral.



Foto 1. Paciente de 10 días de vida con lesión tumoral congénita.

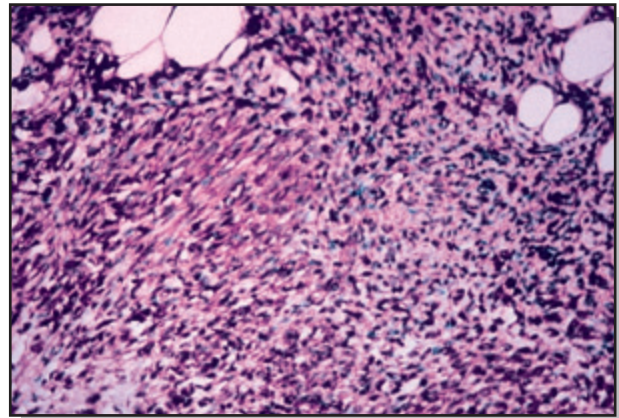


Foto 2. Proliferación fusocelular en dermis (H-E x10).

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 48 horas de vida, que presenta lesión tumoral congénita en cara anterior de codo derecho, de aproximadamente 5 x 7 cm, rojo-violácea, dura, infiltrante, adherida a los planos profundos, de límites netos y con un área ulcerada en el margen interno. Presenta también compromiso funcional del miembro afectado (limitación de la flexoextensión) (Foto 1).

Antecedentes perinatales. Edad gestacional: 40 semanas. Peso: 3200 gramos. Apgar: 8-9.

Antecedentes maternos. Edad: 15 años. Gesta: 2. Para: 1. Abo: 1. Embarazo controlado. Parto vaginal. Presentación cefálica. Antecedentes familiares. Sin particularidades.

Métodos complementarios de diagnóstico. Ecografía de la tumoración: lesión tumoral heterogénea, sólida, con pequeñas áreas anecoicas tabicadas.

Examen oftalmológico. Ojo derecho, lesión hemorrágica traumática en retina inferior, con buena evolución.

Exámenes histopatológicos.

Biopsia inicial: diagnóstico presuntivo de Schwannoma.

En un control posterior se observa leve reducción de la tumoración, por lo que se decide realizar una segunda biopsia.

Segunda biopsia: proliferación fusocelular, con escasa producción de colágeno que infiltra la dermis profunda y la hipodermis, donde engloba grupos de células adiposas y glomérulos sudorales. No se ve actividad mitótica significativa ni pleomorfismo nuclear (Fotos 2, 3, 4).

Inmunomarcaciones. Actina músculo específica focal positiva en bajo porcentaje de células proliferantes. Desmina positiva focal. Vimentina fuertemente positiva en la proliferación fusocelular (Foto 5).

Diagnóstico. Fibromatosis infantil (no se ven áreas hemangiopericitoides, características de la miofibromatosis, lo que se debe a que la biopsia se tomó de un área periférica).

Resto de exámenes complementarios, normales.

Evolución. La tumoración experimentó crecimiento progresivo los

primeros diez días de vida y luego lenta regresión espontánea, hasta alcanzar su completa remisión a los ocho meses de edad, dejando una fibrosis residual con limitación de la flexoextensión (Foto 6).

Comentario

La miofibromatosis infantil es el tumor fibroso más frecuente de la infancia.³ Representa el 12% de los tumores de partes blandas y ocupa el segundo lugar en frecuencia después de los tumores vasculares.⁴ El 60% de estos tumores se presenta en los recién nacidos, con un promedio del 88% antes de los 2 años de edad.^{2,5}

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se reconocen en la literatura casos familiares con herencia autosómica dominante y penetrancia reducida.⁶

Existen dos variantes de miofibromatosis infantil:

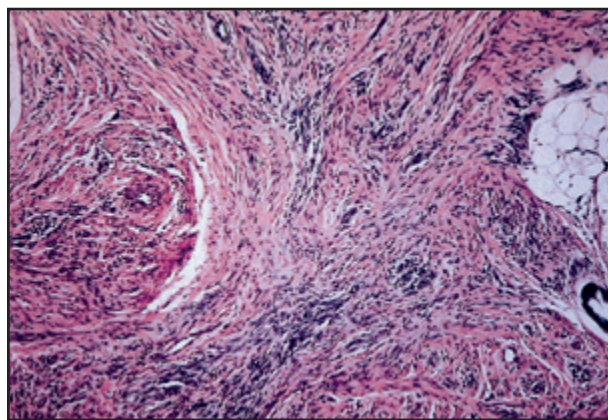
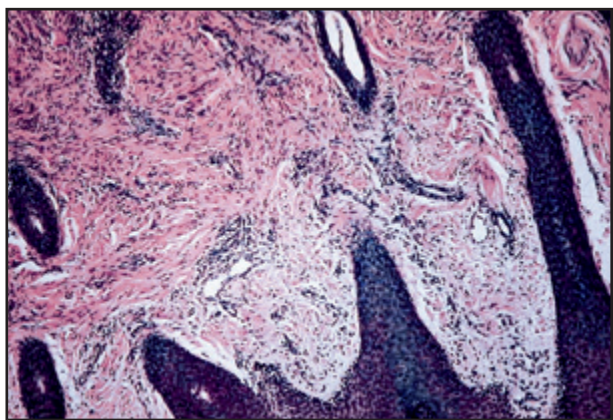
- 1) Miofibromatosis solitaria, caracterizada por la presencia de un nódulo en piel, músculo, hueso o tejido subcutáneo.
- 2) Tipo multicéntrico, que puede dividirse en dos subtipos. En el primer subtipo las lesiones son multicéntricas, pero sin compromiso visceral; en el segundo, el compromiso visceral está presente y se ha comunicado un 35% de los pacientes con esta forma.^{3,7,9}

Los órganos más comúnmente afectados son hueso, pulmones, aparato gastrointestinal y corazón. Menos frecuentemente se afectan hígado, páncreas, serosa, lengua, ganglios, riñones y vías biliares. Es rara la presentación en sistema nervioso.¹⁰

Clínica

Son tumores o nódulos firmes y elásticos, de forma esférica u ovoides, de tamaño variable (pueden alcanzar hasta 10 cm) y presentación solitaria o múltiple. Pueden recordar a hemangiomas cuando son superficiales, debido a su abundante vascularización. Otros son de color piel, sin cambios en la superficie. En ocasiones, pueden ser purpúricos o ulcerados.^{3,10}

Cuando existe compromiso visceral, la mortalidad es elevada (hasta



Fotos 3 y 4. Proliferación de células fusiformes con citoplasmas acidófilos, amplios, que infiltra la dermis profunda y la hipodermis englobando grupos de células adiposas y glomérulos sudorales (H-E x20).

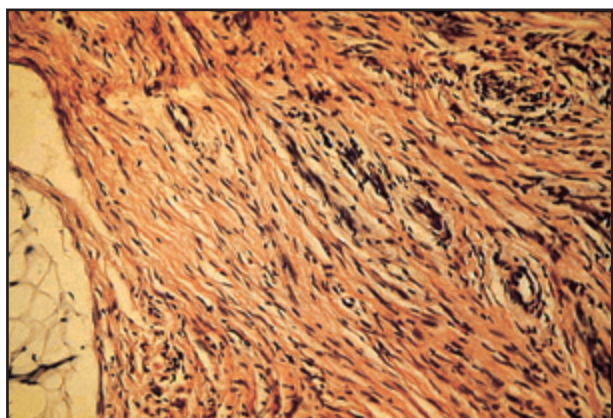


Foto 5. Vimentina fuertemente positiva (x20).



Foto 6. Reducción parcial de la tumoración a los 5 meses de vida.

73% en los primeros meses de vida) debido a complicaciones asociadas con obstrucción de órganos vitales. A nivel respiratorio puede causar distrés, y esta presentación es la de peor pronóstico. Otras manifestaciones de compromiso visceral son obstrucción intestinal, diarrea, arritmias y paresias.^{3,5,11} A nivel óseo se pueden ver lesiones tanto solitarias como múltiples, que se localizan en cualquier hueso del organismo; su frecuencia es mayor en metáfisis de huesos largos y menor en clavícula, costillas, vértebras, cráneo, pelvis y mandíbula. Pueden provocar fracturas (patológicas o por compresión) o ser simplemente asintomáticas.^{4,11}

El pronóstico de la miofibromatosis infantil es excelente en caso de no haber compromiso visceral, con involución espontánea en un plazo variable de meses o en los primeros años de vida; la observación es la conducta de elección.¹²

Patrón histopatológico

Nódulos bien delimitados en piel, no encapsulados, confinados a

la dermis o al tejido celular subcutáneo, con un patrón bifásico característico. En la periferia se componen de fascículos de células fusiformes, con amplios citoplasmas eosinófilos de bordes bien definidos y núcleos alargados de extremos romos. En la parte central se evidencian células menos diferenciadas, redondeadas o poligonales, con escaso citoplasma pálido de bordes mal definidos, y núcleos hipercromáticos, que se disponen en agregados sólidos o, con más frecuencia, delimitan espacios vasculares interconectados, con un patrón en “astas de ciervo”, muy similar al del hemangiopericitoma. Esta zona a veces presenta hemorragia, hialinización, necrosis y/o calcificación. Ocasionalmente este patrón se invierte de manera que la zona hemangiopericitoma símil es periférica. En algunos casos las zonas de necrosis central son extensas, de forma tal que queda solamente un anillo periférico del tumor, con un patrón pseudoquistico. Puede existir infiltración focal de la hipodermis o del músculo subyacente, pero no de forma extensa.¹³

Patrón inmunohistoquímico

Positividad para vimentina y actina alfa del músculo liso y negatividad para desmina y proteína S 100. Fletcher y cols. encontraron positividad para desmina en 6 de 8 casos estudiados de miofibromatosis infantil;¹⁴ ellos consideran que se trata de un tumor de células musculares lisas, por lo que proponen la denominación de leiomioblastoma.

El mecanismo por el cual la mayoría de las lesiones de miofibromatosis infantil involucionan no se conoce, aunque se ha propuesto que se debe a una diferenciación progresiva de las células neoplásicas hacia células fusiformes, las que presentan luego vacuolización citoplasmática progresiva que conduce a la rotura celular. Fukasawa y cols.¹⁵ postulan la apoptosis masiva.

Conclusiones

Ante un paciente con miofibromatosis infantil, es necesario realizar exámenes complementarios para descartar afectación visceral.

Estos incluyen: examen físico completo, estudio histopatológico, ecografía abdominal y cardíaca, TAC o RM tóraco-abdominal, y radiografías óseas y de tórax.³

El pronóstico es excelente si no hay compromiso visceral, siendo el cuadro benigno y autolimitado, con regresión en meses o en los primeros años de vida.

A nivel terapéutico, se recomienda cirugía en los casos en que las funciones vitales estén afectadas; en los tumores especialmente agresivos e irrecesables, puede realizarse quimioterapia o interferón alfa, con o sin terapia radiante.¹²

Los diagnósticos diferenciales a plantear incluyen: hemangiopericitoma, angiosarcoma, leiomioma, dermatofibromas, y sarcoma miofibroblástico, entre otros.¹⁶

Ana Beatriz Chico: Bolivia 135 - San Miguel de Tucumán - Provincia de Tucumán - Rep. Argentina. Tel: 0381- 4221678. E-mail: anachico@arnet.com.ar

Referencias

1. Stout AP. Juvenile fibromatosis. *Cancer* 1954;7:953-978.
2. Chung EB, Enzinger FM. Infantile myofibromatosis. *Cancer* 1981;48:1807-1818.
3. Wiswell TE, Davis J, Cunningham BE, et al. Infantile myofibromatosis: the most common fibrous tumor of infancy. *J Pediatric Surg* 1988;23:314-318.
4. Spraker MK, Stack C, Esterly NB. Congenital generalized fibromatosis: a review of the literature and report of a case associated with porencephaly, hemiatrophy and cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:365-371.
5. Álvarez Fernández JG, Pinedo Moraleda F, Gómez de la Fuente E, et al. Miofibromatosis infantil solitaria. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93(6):401-403.
6. Jennings TA, Duray PH, Collins FS, et al. Infantile myofibromatosis. Evidence for an autosomal-dominant disorder. *Am J Surg Pathol* 1984;8(7):529-538.
7. Wiswell TE, Sakas EL, Stephenson SR, et al. Infantile myofibromatosis. *Pediatrics* 1985;16: 981-984.
8. Giannakopoulou Ch, Hatzidaki E, Giannakopoulos K, et al. Infantile myofibromatosis: a case study and review of literature. *J Dermatol* 1999;26:595-598.
9. Hatzidaki E, Korakaki E, Voloudaki A, et al. Infantile myofibromatosis with visceral involvement and complete spontaneous regression. *J Dermatol* 2001;28:379-382.
10. Gallego Valdés MA, Aguilar Martín A, González E, Burgos Lázaro F. Miofibromatosis infantil. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:79-83.
11. Fretzin DF, Esterly NB. The fibromatoses. Moschella SL. *Dermatology update*; New York Elsevier 1982:253-284.
12. Dimson OG, Drolet BA, Southern JF, et al. Congenital generalized myofibromatosis in a neonate. *Arch Dermatol* 2000;136:597-600.
13. Requena Caballero C, Requena Caballero L. Histopatología de las fibromatosis infantiles. *Piel* 2002;17:323-329.
14. Fletcher CD, Achu P, Van Noorden S, McKee PH. Infantile myofibromatosis: a light microscopic, histochemical and immunohistochemical study suggesting true smooth muscle differentiation. *Histopathology* 1987;11: 245-258.
15. Fukasawa Y, Ishikura H, Takada A, et al. Massive apoptosis in infantile myofibromatosis, a putative mechanism of tumor regression. *Am J Pathol* 1994;144:480-485.
16. Mentzel T, Katenkamp D. Myofibroblastic tumors. Brief review of clinical aspects, diagnosis and differential diagnosis. *Pathology* 1998;19:176-186.

Tuberculosis cutánea: formas combinadas

Cutaneous tuberculosis: mixed forms

María Soledad Villoldo*, Soledad Graciano**, Liliana Olivares***, Javier Anaya****, Graciela Pizzariello*****

*Residente de 3er año de Dermatología. **Jefa de Residentes de la Unidad de Dermatología. ***Jefa de Sección Lepra de la Unidad de Dermatología. ****Dermatólogo de la Unidad de Dermatología. *****Jefa de la Unidad de Dermatología. Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha recepción: 5/12/05
Fecha aprobación: 31/1/06

Resumen

Se describen 12 pacientes con diagnóstico de tuberculosis cutánea de formas combinadas, estudiados en el Servicio de Dermatología del Hospital "Francisco J. Muñiz". A propósito de ello, se realiza una revisión del tema, con especial interés en esta particular variedad que combina diversas formas clínicas, así como se destaca la singular concomitancia de formas de alta y baja resistencia en un mismo paciente. Se menciona también la importancia del diagnóstico dermatológico, ya que muchas veces el compromiso cutáneo conduce al hallazgo de la afectación visceral (Dermatol Argent 2006;12(3):199-204).

Palabras clave: tuberculosis cutánea; tuberculosis combinadas; *Mycobacterium tuberculosis*.

Abstract

We report 12 cases of cutaneous tuberculosis studied at our service. There are among them different clinical outcomes a variety of clinical forms in the same cases. That shows a combination of high and low resistance.

We highlight the importance of the dermatologist in making the correct diagnosis because many times the cutaneous disease drives to the diagnosis of visceral compromise. (Dermatol Argent 2006;12(3):199-204).

Key words: cutaneous tuberculosis; mixed tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis* o, más raramente, por *Mycobacterium bovis* y el bacilo de Calmette-Guerin (bacilo atenuado por calor).

La incidencia de TBC, tanto pulmonar como extrapulmonar, se encuentra en aumento y sigue siendo un problema de salud pública en los países subdesarrollados.

Este incremento está vinculado a múltiples factores, entre los que se mencionan: 1) el aumento de la pobreza; 2) las migraciones de poblaciones rurales a centros urbanos, con el consiguiente incremento en la tasa de crecimiento poblacional, lo que conduce a un mayor número de casos de TBC; 3) el aumento del SIDA, en el cual la inmunodepresión puede favorecer tanto la reactivación de una TBC antigua como la adquisición de una nueva infección,¹ y 4) la aparición de cepas multirresistentes.

Es interesante destacar que el 75% de los casos afectan a la población



Foto 1. Escrofuloderma ganglionar cervical.



Foto 2. Goma.



Foto 3. Escrofuloderma óseo.



Foto 4. Escrofuloderma epididimario.



Foto 5. Pseudomicetoma.



Foto 6. TBC verrugosa.

económicamente activa (15-50 años).²

Existen 8 millones de casos nuevos de TBC por año en el mundo. La forma extrapulmonar representa el 15% en pacientes HIV negativos, pero asciende al 20-70% en los HIV positivos. El compromiso cutáneo se observa en menos del 1% de los casos.

En cuanto a las formas cutáneas, y debido a la gran variabilidad morfológica en la presentación,¹ la sospecha clínica muchas veces es dificultosa y en consecuencia existen demoras en el diagnóstico. Los pilares diagnósticos son: 1) bacteriología; 2) examen histopatológico con granuloma tuberculoide con o sin caseosis; 3) sensibilidad a la tuberculina; 4) TBC concomitante en otro órgano; 5) respuesta al tratamiento.

De acuerdo con la clasificación realizada por K. Wolff, diversas son las formas clínicas de presentación^{3,4} (Cuadro 1). Algunas de éstas pueden presentarse simultáneamente en un paciente, dando lugar así a las variedades combinadas⁵⁻⁷ que han motivado la presente publicación.

Casos clínicos

Se revisan las historias clínicas de 12 pacientes con TBC cutánea de formas combinadas, que fueron atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital "Francisco J. Muñiz" entre los años 1973 y 2003. Se evalúa la edad, sexo, respuesta a la prueba de tuberculina, examen bacteriológico, estudio histopatológico, presencia de TBC visceral, forma clínica de presentación y respuesta al tratamiento (Cuadro 2).

Discusión

Los casos presentados muestran ligero predominio del sexo masculino (7 hombres vs. 5 mujeres). El rango de edad abarca de los 3 a

los 69 años, con preferencia por los jóvenes y los adultos.

Con respecto a los pilares diagnósticos, la PPD 2 UT fue positiva en nueve de los casos, la PPD 20 UT en 2 de los casos, y ambas negativas en el caso restante.

El examen bacteriológico directo de piel resultó siempre negativo, mientras que 6 de los cultivos de piel fueron positivos.

El estudio histopatológico siempre fue compatible con TBC, pero no patognomónico, ya que en los casos en que la histología no es típica no se descarta el diagnóstico.

Excepto en uno de los pacientes (caso 5), todos los demás presentaron TBC concomitante en otros órganos, y el compromiso óseo, pulmonar y ganglionar cervical fue el más frecuente. En 10 de los 12 casos se arribó al diagnóstico de TBC visceral a partir del compromiso cutáneo. El caso 1 tenía como antecedente el diagnóstico de TBC ósea, por la que había recibido tratamiento adecuado pero en tiempo insuficiente.

Todos tuvieron buena respuesta al tratamiento tuberculostático con 4 drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y evolución favorable.

La mayoría de los pacientes presentó asociación de 2 formas clínicas de TBC cutánea, mientras que solamente 1 asoció 3 variedades (caso 11) y otro, 4 (caso 4). Se destaca que las formas colicuativas son las más frecuentemente combinadas entre sí, señalándose el escrofuloderma, el goma y pseudomicetoma. Este último fue descrito por el Prof. Hugo Cabrera.⁸

En nuestra casuística, la variedad más hallada es el escrofuloderma (10 de los casos), siendo el de origen óseo el más comúnmente encontrado (8 de los casos), seguido por el ganglionar (5 de los casos). En orden decreciente: TBC gomosa (7 de los casos), pseudomicetoma, lupus vulgar, TBC verrugosa y complejo primario.

En relación con el origen de la infección, encontramos en 4 pacientes asociación de goma y escrofuloderma (casos 1, 2, 7 y 12); el primero representa un mecanismo hematógeno y el segundo uno endógeno por contigüidad. En otros 2, además de presentar las dos

Cuadro 1. Clasificación según formas clínicas (de K. Wolff, modificada por Gatti y Cardama).³

A) TBC primaria: Complejo primario

B) TBC extraprimaria:

1. Colicuativas: goma – escrofuloderma
2. Verrugosa
3. Lupus vulgar
4. Orificial
5. Miliar diseminada

C) Tuberculosis consecutiva a BCG

D) Tuberculides:

1. Eritema indurado de Bazin
2. Eritema nudoso
3. Tuberculide papulonecrótica
4. Liquen escrofuloso

Cuadro 2. Casuística.

N°	Sexo	Edad (años)	PPD 2 UT (mm)	Examen bacteriológico	Examen histopatológico	Otros exámenes complementarios	TBC visceral	Localización cutánea	Forma clínica
1	F	3	20	(-)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: s/p Rx mano: espina ventosa metacarpiana	Ósea	Cervical Mano	Goma + Escrofuloderma óseo
2	F	18	13	Piel: directo (-) cultivo (+)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: engrosamiento pleural parietal izquierdo e imagen dudosa en vértice izquierdo Biopsia ósea: TBC ósea	Pulmonar Ósea	Muñeca Pierna	Goma + Escrofuloderma óseo
3	F	18	22	(-)	Granuloma tuberculoide	RxTx: s/p RMN cervical: compromiso de C1 y C2	Ósea Ganglionar	Cervical	Escrofuloderma óseo + Escrofuloderma ganglionar
4	F	25	14	Piel: directo (-) cultivo (+)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: imagen algodonosa en lóbulo superior Rx mano: lesión osteolítica	Pulmonar Ósea	Antebrazo Mano Pie	Goma + Escrofuloderma óseo + Pseudomicetoma + Lupus vulgar
5	F	49	50	Piel: directo (-) cultivo (+)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: s/p Urograma: s/p	No	Tobillo Antebrazo	Complejo primario + Goma
6	M	18	30	(-)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: s/p Rx pie: s/p	Ganglionar	Cervical preesternal Pie	Escrofuloderma ganglionar + Pseudomicetoma
7	M	42	(-) 20 UT 16	Ósea: (+)	Granuloma tuberculoide	RxTx: s/p Rx pierna: secuestro óseo	Ósea	Brazo Pierna	Goma + Escrofuloderma óseo
8	M	57	25	(-)	Infiltrado linfohistiocitario Z.N (-)	Rx Tx: s/p	Ósea Ganglionar	Cervical Cadera	Escrofuloderma ganglionar y óseo + Lupus vulgar diseminado
9	M	57	22	Piel: directo (-) cultivo (+)	Infiltrado linfohistiocitario Z.N(-)	Rx Tx: hilios proclidentes	Pulmonar Ganglionar	Cervical Pie	Escrofuloderma ganglionar + Pseudomicetoma
10	M	64	(-)	Espuito (+)	Granuloma gigantocelular	Rx Tx: infiltr. biapical TAC Tx: caverna vértice derecho Rx mano: s/p Rx cadera: s/p Fistulografía: compatible con TBC	Pulmonar	Mano Perianal	Verrugosa + Colicuativa (con fistula perianal)
11	M	69	13	Piel: directo (-) cultivo (+) Espuito (+)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: cavidad lóbulo derecho Rx mano: osteolisis de metacarpianos Rx pierna: inespecífico	Pulmonar Ósea	Pierna Mano Nasal e interglúteo	Goma + Escrofuloderma óseo + Lupus vulgar

Cuadro 2. Casuística (continuación).

N°	Sexo	Edad (años)	PPD 2 UT (mm)	Examen bacteriológico	Examen histopatológico	Otros exámenes complementarios	TBC visceral	Localización cutánea	Forma clínica
12	M	23	(-) 20 UT 15	Piel: directo (-) cultivo (+) Orina (+)	Granuloma tuberculoide	Rx Tx: s/p Rx pie: osteólisis 4° metatarsiano Ecografía renal: s/p	Ganglionar Ósea	Cervical Axilar Pie Escroto Antebrazo	Escrofuloderma ganglionar, óseo y epididimario + Goma

Rx, radiografía. Tx, tórax. RMN, resonancia magnética nuclear. TAC, tomografía axial computarizada. s/p, sin particularidades. ZN, Ziehl-Neelsen.

Cuadro 3. Clasificación según su origen (de Byet, modificada por Savin y Wilkinson).¹⁴**Exógeno:**

- Complejo primario
- TBC verrugosa
- Lupus vulgar (por BCG)

Endógeno:Por contigüidad

- Lupus vulgar (raro)
- Escrofuloderma

Por autoinoculación

- TBC orificial

Hematógeno:

- Lupus vulgar (raro)
- Goma
- TBC miliar diseminada

formas recién mencionadas, se asociaron pseudomicetoma y lupus vulgar (casos 4 y 11), que respondían a un mecanismo exógeno el primero y hematógeno o endógeno el segundo.

En otros 3 pacientes hubo asociación de escrofuloderma con diferente foco subyacente (casos 3, 8 y 12). Y, finalmente, resultó muy llamativa la asociación del complejo primario con gomas, a partir de la diseminación hematógena (caso 5). Esto refleja la combinación no sólo de diferentes respuestas inmunitarias sino también de distintos mecanismos fisiopatogénicos involucrados (Cuadro 3).

A fines de 1940 se demostró que la respuesta inmune en la TBC era mediada por células, y años más tarde se observó que la especificidad estaba dada por el linfocito T.

Es decir que el *M. tuberculosis*, luego de ingresar al organismo, es fagocitado por los macrófagos, procesado y presentado a los linfocitos T. Éstos se activan, inician su proliferación clonal y liberan linfoquinas.^{3,9} Pero los linfocitos T, además de ser requeridos para la resistencia a la infección, también contribuyen al daño tisular. La reacción de hipersensibilidad conduce a la formación de un granuloma que rodea a la micobacteria y trata de impedir su diseminación. La intensidad de esta respuesta puede variar de un individuo a otro¹⁰ y condicionar, así, las diferentes manifestaciones.

Según el estado inmunológico del huésped, se presentarán diversas formas clínicas.

De manera similar a lo que ocurre en la lepra y en la leishmaniasis, existe un espectro que va de un polo de alta resistencia a otro de baja resistencia, y entre ellos, formas intermedias o moderadas (Cuadro 4).

La relación entre el estado inmune y el patrón de respuesta histológico condiciona un polo reactivo con presencia de granulomas conformados por células epitelioides, sin necrosis ni bacilos y prueba de tuberculina positiva. En el otro extremo, no reactivo, hay necrosis con abundantes bacilos y prueba de tuberculina negativa. Y entre ambos polos, granulomas con células epitelioides, necrosis, moderada cantidad de bacilos y prueba de tuberculina usualmente reactiva.¹¹

El control de la infección por *M. tuberculosis* depende del reconocimiento del patógeno y de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Actualmente, se sabe que los "toll-like receptors"

Cuadro 4. Clasificación según resistencia.**Alta resistencia:**

1. Complejo primario
2. TBC verrugosa

Moderada resistencia:

1. Lupus vulgar
2. Escrofuloderma
3. Pseudomicetoma

Baja resistencia:

1. TBC orificial
2. Goma
3. TBC miliar diseminada

(TLR) han mostrado jugar un rol crítico en el reconocimiento de varios patógenos.¹²

En función de las secuencias de aminoácidos y de la estructura química, los TLR se clasifican en subfamilias.¹³ Los componentes micobacterianos son reconocidos por el TLR2, en asociación con los TLR1/TLR6 o con el TLR4. La activación de los TLR facilitaría la transcripción de genes que regulan la respuesta inmune, incluyendo quimioquinas, citoquinas y moléculas coestimuladoras.¹²

En resumen, los TLR son receptores clave en el reconocimiento de antígenos micobacterianos y en la activación de los macrófagos y células dendríticas así como de otras células de la respuesta innata. De este modo, los TLR modularían a la respuesta adaptativa.

El reconocimiento de estos patrones moleculares asociados al patógeno significa la apertura de una nueva dimensión y quizás la respuesta posible a muchos de nuestros interrogantes.

Conclusión

Se presentan 12 casos con TBC cutáneas combinadas, siendo las formas colicuativas las más frecuentemente asociadas entre sí, principalmente el escrofuloderma (óseo y ganglionar) y la TBC gomo-sa. Se destaca la concomitancia de variedades con diferente nivel inmunológico de resistencia, así como distintos mecanismos de origen en un mismo paciente. Y finalmente, se resalta el rol del dermatólogo en el diagnóstico clínico precoz de esta patología y la importancia que implica a nivel epidemiológico en cuanto a la detección de casos.

María Soledad Villoldo: Ladislao Martínez 160 1° A – Martínez - Pcia. de Buenos Aires – Rep. Argentina.
E-mail: soledadvilloldo@yahoo.com.ar



Referencias

1. Fariña Sabaris M, García-Patos P, Soriano Pérez M. Tuberculosis cutáneas. Actualización clínico-patológica y terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:509-519.
2. Harries A, Maher D. TB/VIH: Manual Clínico para América Latina. OMS. 1997; cap 1:18.
3. Gatti JC, Cardama J, Pizzariello G. A propósito de las tuberculosis cutáneas. Ed. P. Cassará. Buenos Aires; 1984:1-40.
4. Gatti JC, Cardama J, Pizzariello G. Formas infrecuentes de tuberculosis cutáneas. *Arch Argent Dermat* 1982; T. XXXII; 211-222.
5. Lasa MF, Sturno M, Alonso R y cols. Tuberculosis cutánea: revisión de diez años. *Dermatol Argent* 2000;6:375-384.
6. Arena G, Pazos A, Chiavassa A. Tuberculosis cutánea: a propósito de un caso con presentación de dos formas clínicas. *Arch Argent Dermatol* 2004;54:21-24.
7. Caus Marcoval J, Bellosta Allue L, Bonilla Pagerols X y cols. Escrofuloderma y lupus vulgar. Presentación simultánea en un mismo paciente. *Actas Dermosifiliogr* 1990;81:443-445.
8. Cabrera HN, Gatti JC, Avila JJ, Bianchi O. Tuberculosis exóticas. *Rev Arg Derm* 1972;56:17.
9. Bravo G, Retamar R, Abeldaño A. Tuberculosis cutánea e inmunosupresión. *Dermatol Argent* 1997;3:305-308.
10. Faimboim L, Satz M. Inmunidad frente a antígenos microbianos. Introducción a la Inmunología humana. Buenos Aires; marzo, 1995:238-239.
11. Faizal G Michel. Diagnóstico de la tuberculosis cutánea utilizando técnicas de biología molecular. *Rev Sociedad Colombiana de Dermatología* 1996;5:164-170.
12. Quesniaux V, Fremond C, Jacobs M, et al. Toll-like receptor pathways in the responses to mycobacteria. *Microbes Infect* 2004;6:946-959.
13. Woscoff A, Troielli P, Label M, y cols. Receptores toll-like: receptores tipo peaje. El peaje que debe pagar la bacteria para entrar al organismo. *Dermatol Argent* 2004;10:229-234.
14. Savin JA. Mycobacterial infections. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992:1033-1063.

SECCIÓN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Perfil de las onicomycosis basado en 2106 exámenes micológicos

Onychomycoses profile based on 2106 mycological studies

Alicia Arechavala*, Pablo Bonvehí**, Ricardo Negroni***

* Bioquímica de la Unidad Micología del Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz". ** Jefe de Infectología de CEMIC. *** Jefe de la Unidad Micología del Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz".

Fecha recepción: 30/03/06

Fecha aprobación: 11/04/06

Resumen

Introducción. Las onicomycosis representan el 50% de las patologías ungueales, su incidencia se calcula en el 4% de la población mundial y es aún más elevada en las personas mayores de 50 años. Son causadas por tres grupos de hongos: dermatofitos, levaduras y hongos miceliales no dermatofitos (HFND).

Objetivos. El objetivo es dar a conocer los resultados de exámenes micológicos de uñas en una muestra significativa de una parte de la población de la ciudad de Buenos Aires, donde se consignan además las características clínicas de las lesiones observadas, los agentes causales, los factores predisponentes y los principales diagnósticos diferenciales.

Resultados. Se estudiaron 1753 lesiones en los pies y 353 onicodistrofias de manos. En las manos la alteración ungueal más frecuente fue la onicolisis (75%); en los pies, las más comunes fueron onicolisis (42%) y compromiso distal subungueal (37,7%). El 50,3% de los exámenes micológicos fue negativo. La correlación entre los exámenes microscópicos directos y los cultivos fue de 79,3%; el 31% de los exámenes directos evidenciaron dermatofitos o hifas hialinas que tuvieron cultivos negativos. Los aislamientos más frecuentes fueron: *Trichophyton rubrum* (419), *Candida* spp (140), HFND (94: *Acremonium* spp y *Fusarium* spp fueron responsables del 70%) y *Trichophyton mentagrophytes* (50).

Conclusiones. La mitad de los exámenes micológicos de uñas fueron negativos. La mayor parte de las onicomycosis de los pies fue ocasionada por *T. rubrum*, en tanto que en las manos predominó *Candida* sp. El papel desempeñado por *Candida* y los HFND en la producción de onicodistrofias no es claro. No hubo ninguna lesión patognomónica de onicomycosis (Dermatol Argent 2006;12(3):205-212).

Palabras clave: onicomycosis; hongos levaduriformes; dermatofitos; hongos miceliales no dermatofitos.

Abstract

Introduction. Approximately 50% of nail diseases are fungal infections, its incidence is 4% of human population and it is higher in persons older than 50 years old. Onychomycoses are caused by three groups of fungi: Dermatophytes, yeasts and nondermatophytes mycelial fungi (NDMF).

Objectives. To report the results of mycological examinations of the nails of a representative sample of Buenos Aires city population; etiologic agents, clinical characteristics, risk factors and differential diagnosis were considered.

Results. 1753 toenails studies and 353 fingernails examinations were performed. Onycholysis was the most frequent fingernail

alteration, 75% of the cases, while onycholysis 42% and distal or lateral subungueal dystrophies were the most common lesions in the toenails. Negative mycological studies were detected in 50,3% of the studies and in 79,3% of the exams, the microscopic observation agreed with the cultures results; 31% of the cases which presented dermatophytes or hyaline hyphae in the direct microscopic study, did not show any fungal growth in cultures. The fungal species more frequently identified were *Trichophyton rubrum* 419 cases, *Candida* spp 140, NDMF 94 and *Trichophyton mentagrophytes* in 50 patients. *Acremonium* spp and *Fusarium* spp were the etiologic agents of 70% of onychomycoses due to NDMF.

Conclusions. 50% of mycologic studies were negative. The majority of toenails onychomycoses was due to *T. rubrum* and the most frequent etiologic agent of fingernails onychomycosis was *Candida* sp. The role of *Candida* sp and NDMF in the production of onychodystrophies is not clear. There was not any typical nail alteration of onychomycosis (Dermatol Argent 2006;12(3):205-212).

Key words: onychomycoses; dermatophytes; yeast-like fungi; non-dermatophyte mycelial fungi.

Introducción

Las infecciones fúngicas de las uñas representan el 50% de las patologías ungueales.¹⁻⁴ Se calcula que el 4% de la población del mundo padece onicomiosis y el problema es aún más frecuente en personas mayores de 50 años de edad.⁴⁻⁸

Los agentes causales de estas infecciones pertenecen a tres grandes grupos de hongos: los dermatofitos, las levaduras y los hongos miceliales no dermatofitos.^{1,2,4,6,9} Las manifestaciones clínicas de las onicomiosis no son totalmente características y un mismo agente causal puede ocasionar más de un tipo de alteración ungueal, dependiendo de la forma en que haya invadido la uña.^{1,10} Debe

hacerse el diagnóstico diferencial con onicodistrofias traumáticas o producidas por afecciones cutáneas, tales como la psoriasis, liquen plano, eccemas, etc. Por este motivo el examen micológico suele ser indispensable, especialmente si se tiene en cuenta que la mayor parte de los casos requiere un tratamiento oral que es prolongado y costoso.^{3,11-13}

En nuestra Institución, las onicopatías son la causa más frecuente de consulta y los pacientes concurren por decisión propia o derivados por médicos dermatólogos o de otras especialidades. El propósito de esta presentación es dar a conocer los resultados de los estudios micológicos realizados a 1993 personas que consultaron por problemas ungueales durante el año 2004.

Cuadro 1. Resultados de los exámenes microscópicos directos según el tipo de lesión ungueal en uñas de los pies.

Tipo de lesión*	Dermatofitos o hifas hialinas	Levaduras y pseudohifas	Negativo	Total
DSU y LSU	447	2	211	660
BS	65	0	24	89
PP	6	0	1	7
Mixta	118	0	19	137
Onicolisis	200	9	528	737
Otras distrofias	21	1	101	123
Total	857	12	884	1753

*Referencias: DSU: distal subungueal. LSU: lateral subungueal. BS: blanco superficial. PP: proximal profunda. Mixta: combinación de los tipos anteriores de lesión

Cuadro 2. Resultados de los exámenes microscópicos directos según el tipo de lesión ungueal en las uñas de las manos.

Tipo de lesión	Dermatofitos o hifas hialinas	Levaduras y pseudohifas	Negativo	Total
DSU y LSU	7	0	5	12
BS	3	0	6	9
PP	1	0	0	1
Mixtos	3	3	0	6
Onicosis	24	76	165*	265
Otras distrofias	5	7	48	60
Total	43	86	224	353

*: En tres pacientes se observaron bacterias filamentosas, grampositivas y ácidorresistentes compatibles con *Nocardia minutissima*

Materiales y métodos

Para cada enfermo se confeccionó una ficha donde se consignaron los siguientes datos: iniciales del nombre y número de estudio, edad, sexo, número de uñas afectadas, localización en los pies o en las manos, tipo de lesión, factores predisponentes tales como traumatismos, contacto con sustancias químicas irritantes, psoriasis, etc., resultados de los exámenes microscópicos directos y de los cultivos y si era derivado por un dermatólogo, un médico no especializado o consultaba por decisión propia. No se tuvo en cuenta ningún criterio de exclusión.

Para mejorar el rendimiento del examen micológico se les indicó a los pacientes, previo a la extracción de la muestra clínica, la supresión de todo tratamiento antifúngico, local o sistémico, por un lapso mínimo de 10 días, la realización de al menos dos cepillados diarios con agua y jabón de las uñas afectadas, la abstención de polvos o cremas cosméticas en la zona y, cuando las lesiones se situaron en las uñas de los pies, se solicitó que concurrieran con calzado cerrado y medias.

Los exámenes microscópicos directos se llevaron a cabo entre porta y cubreobjetos con una solución de hidróxido de potasio al 40% en caliente y fueron observados con microscopio óptico a 400X. Los resultados fueron informados como dermatofitos, hifas hialinas, elementos levaduriformes con o sin pseudohifas o no se observaron hongos. En algunos casos, en los que se observaron bacterias filamentosas en este estudio, se extrajo el cubreobjetos, se lavó el material restante con agua destilada y fue recogido en un tubo de centrifuga. Seguidamente se procedió a su centrifugación a 2000 r.p.m. durante 5 minutos, se descartó el sobrenadante y con el sedimento se efectuaron extendidos sobre portaobjetos que fueron

teñidos por las técnicas de Gram y Kinyoun de acuerdo con procedimientos ya publicados.¹⁴

Los materiales clínicos fueron sembrados en medios de agar-miel de Sabouraud con antibióticos, de acuerdo con la siguiente fórmula (hidrolizado de caseína 10 g, extracto de levadura 5 g, miel 40 g, agar 18 g, colistin-cloranfenicol 10 mg, agua destilada csp 1000 ml), lactrimel de Borelli (leche 200 ml, harina de trigo 10 g, miel 10 g, colistin-cloranfenicol 10 mg, agar 18 g, agua destilada csp 1000 ml) y Mycosel[®] (BBL, Becton Dickinson, EE.UU.).

La siembra de cada material se llevó a cabo en 3 tubos, uno en cada uno de los medios expuestos anteriormente, inoculando con gancho a 0,5 cm de cada toque. La incubación se realizó a 28 °C durante 3 semanas.

Los dermatofitos fueron identificados de acuerdo con textos de hongos de interés médico,¹⁵⁻¹⁸ los hongos levaduriformes con pseudohifas fueron informados como *Candida* sp y los miceliales no dermatofitos se identificaron a nivel de género de acuerdo con textos de micología médica.^{16,17}

Se consideró que la onicomycosis era producida por un hongo micelial no dermatofito cuando se cumplieron las siguientes condiciones: observación de hifas, con o sin esporos, en el examen microscópico directo; desarrollo de numerosas colonias de la misma especie fúngica en cultivo puro, y ausencia del desarrollo de dermatofitos.

Las alteraciones clínicas fueron denominadas y tabuladas según las descripciones de textos sobre enfermedades de las uñas.^{10,19,20}

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante pruebas para datos categóricos²¹ con el programa informático Statistix 7.0.

Los pacientes que concurren a nuestra Institución son, en su mayor parte, asociados a sistemas médicos prepagos, pertenecen a

Cuadro 3. Resultados de los cultivos de las lesiones de uñas de las manos y los pies.

Tipo de lesión	<i>T. r</i>	<i>T. m</i>	<i>T. t</i>	<i>T. sp</i>	HFND	<i>Ca</i>	Cont.	Neg.
DSU y LSU	239	20	5	1	29	8	25	347
BS	29	13	2	0	3	0	1	49
PP	4	1	0	0	1	0	0	2
Mixta	61	7	0	2	14	1	6	47
Onicosis	77	8	0	3	43	123	10	743
Otras distrofias	9	1	0	0	4	9	2	158
Total	419 (19,9%)	50 (2,4%)	7 (0,3%)	6 (0,3%)	94 (4,5%)	140 (6,6%)	44 (2,1%)	1346 (63,9%)

Referencias:*T. r:* *Trichophyton rubrum*.*T. m:* *Trichophyton mentagrophytes**T. t:* *Trichophyton tonsurans**T. sp:* otras especies del género *Trichophyton*

HFND: hongos filamentosos no dermatofitos

Ca: *Candida sp.*

Cont: contaminado

Neg: sin desarrollo de hongos.

una clase socioeconómica media o alta y el Centro de Estudios Micológicos está situado en el barrio de Recoleta de la Ciudad de Buenos Aires, en general habitado por personas de buenos recursos económicos.

Resultados

De los 1993 pacientes, 1317 eran mujeres (edad promedio 49,2 años) y 676 eran varones (edad promedio 47 años). Consultaron por lesiones en las uñas de los pies 1125 mujeres y 628 varones y por problemas en las uñas de las manos 280 mujeres y 73 varones (113 pacientes tenían lesiones en pies y manos). En cuanto al número de uñas afectadas, 795 pacientes (37,7%) sólo tuvieron 1 uña, 678 (32,2%) 2 uñas, 355 (16,9%) 3 o 4, 212 (10,1%) 5 a 9 y 65 (3,1%) 10 o más uñas. Se observaron las siguientes alteraciones ungueales: invasión distal subungueal (DSU), lateral subungueal (LSU), blanco superficial (BS), proximal profunda o proximal subungueal (PP), mixtas (fueron casos con más de un tipo de lesión), onicosis y otros tipos de distrofias ungueales.

En los Cuadros 1 y 2 se consignan los resultados de los estudios microscópicos directos de los materiales obtenidos de cada uno de estos tipos de alteraciones ungueales en las uñas de los pies y de las manos respectivamente.

En el Cuadro 3 se resumen los resultados de los cultivos y los hongos

identificados según el tipo de lesión clínica.

En los Cuadros 4 y 5 se presenta la relación entre los resultados del examen microscópico y los cultivos en uñas de manos y de pies, respectivamente.

Veinticuatro pacientes presentaron paroniquias, 20 del sexo femenino y 4 varones, en 21 casos se ubicaron en las uñas de las manos y en 3 en las de los pies; los exámenes microscópicos directos no acusaron la presencia de hongos en 14 casos, se observaron levaduras con o sin pseudohifas en 9, e hifas hialinas en 1 paciente; los cultivos presentaron el desarrollo de *Candida sp* en 11 casos (45,8%) y fueron negativos en los restantes ($p = 0,8383$).

Los hongos miceliales no dermatofitos aislados fueron los siguientes: *Acremonium sp* 39 (41,5%) ($p = 0,0000$), *Fusarium sp* 27 (28,7%) ($p = 0,0471$), *Aspergillus sp* 9 (9,6%), *Scopulariopsis sp* 9 (9,6%), *Scedosporium sp* 2 (2,1%) y otros géneros 8 (8,5%); estos datos muestran que los géneros *Acremonium* y *Fusarium* fueron significativamente más frecuentes que los restantes.

En cuanto a las diferencias de los agentes etiológicos de onicomicosis de las manos, observadas según el sexo, comprobamos que las debidas a dermatofitos eran más frecuentes en el sexo masculino (12,5% vs 1,4%; $p = 0,00000$) y las debidas a *Candida* en el sexo femenino (37,3% vs 18,1%; $p = 0,0032$). En cuanto a las uñas de los pies, nuevamente se comprobó que las debidas a dermatofitos eran más frecuentes entre los varones (42,4% vs 18,1%; $p = 0,0000$) y los resultados negativos fueron más comunes entre las

Cuadro 4. Relación entre los resultados de los exámenes microscópicos directos y los cultivos de muestras de uñas de manos.

Exámenes microscópicos directos			
Cultivos	Negativos	Dermatofitos o hifas hialinas	Levaduras
Negativos	197 (87,9%)	16 (37,2%)	2 (2,4%)
Dermatofitos	3 (1,3%)	10 (23,3%)	0
Candida sp	24 (10,7%)	12 (27,9%)	81 (97,6%)
HFND	0	5 (11,6%)	0
Contaminados	0	0	0

Cuadro 5. Relación entre los resultados de los exámenes microscópicos directos y los cultivos de muestras de uñas de pies.

Exámenes microscópicos directos			
Cultivos	Negativos	Dermatofitos o hifas hialinas	Levaduras
Negativos	858 (97,5%)	266 (31%)	0
Dermatofitos	15 (1,7%)	454 (53%)	0
Candida sp	3	8 (5%)	12 (100%)
HFND	3	86 (10%)	0
Contaminados	1	43 (5%)	0

mujeres (73,4% vs 47,8%; $p = 0,0000$).

En las micosis debidas a hongos miceliales no dermatofitos no se observaron diferencias entre ambos sexos.

De los 36 pacientes con psoriasis que consultaron por lesiones de las uñas de las manos, 24 (66,7%) tuvieron estudios micológicos negativos, 11 (30,6%) presentaron desarrollo de *Candida sp* y 1 de un HFND. Hay diferencia estadísticamente significativa a favor de los estudios micológicos con resultado negativo en este grupo de pacientes ($p = 0,0001$). De los 24 enfermos de psoriasis con onicodistrofias en las uñas de los pies, 18 (75%) fueron micológicamente negativos, 5 presentaron un dermatofito y 1 un HFND.

Se detectaron evidencias de traumatismos o irritantes químicos en 118 enfermos que consultaron por alteraciones ungueales de las manos, los estudios micológicos fueron negativos en 62 (52,8%), presentaron el desarrollo de *Candida sp* 49 (41,5%; $p = 0,0803$, estadísticamente no significativa), 6 tuvieron crecimiento de un dermatofito y 1 de un HFND. En las lesiones de las uñas de los pies, 946 pacientes registraron evidencia de traumatismos, el examen micológico fue negativo en 689 (72,8 %; $p = 0,0000$), en 177 (18,7%) presentaron el desarrollo de un dermatofito, 46 (4,9%) tuvieron cultivos positivos para un HFND y 14 (1,4%) exhibieron desarrollo de *Candida sp*.

Ocho enfermos tuvieron antecedentes de diabetes y sólo 2 de ellos presentaron micosis ungueales.

No se comprobaron diferencias significativas en la proporción de exámenes micológicos positivos entre los pacientes derivados por dermatólogos, por médicos no especializados en dermatología y aquellos que concurren al estudio por su propia cuenta.

Discusión

La incidencia de las onicomycosis resulta muy difícil de calcular, aún para sistemas nacionales de salud unificados. Las estimaciones varían entre el 2 y el 13% y es mayor en los países tropicales.^{1,3-5,7,8,22-28} Representan aproximadamente el 1,5% de las consultas dermatológicas^{4,5} y alrededor del 30% de las dermatomycosis.⁴ En este estudio no pudo calcularse la incidencia por tratarse de una población seleccionada que consultaba por problemas ungueales. La edad promedio de los pacientes que estudiamos fue de 49,2 años para las mujeres y de 47 años para los hombres, lo que coincide con los informes de muchos autores que encontraron que la incidencia de onicomycosis es de hasta un 15% en las personas de entre 40 y 60 años de edad.^{3,4,8}

Según varios estudios, las onicomycosis representan alrededor de la mitad de las consultas por patologías ungueales;^{1,2,6,24} ello concuerda con el 50,3% de estudios micológicos negativos encontrados en nuestro estudio.

En las uñas de los pies, las lesiones más comunes fueron las onicolisis (42%), seguidas por las de tipo distal o lateral subungueal (37,7%); en tanto, en las uñas de las manos lo fueron la onicolisis (75%) y las paroniquias (6,7%). Salvo en ese último hallazgo, lo encontrado en este estudio es similar a lo observado en otras investigaciones.^{2,13,23} La baja incidencia de paroniquia puede deberse a que la mayor parte de los dermatólogos las tratan sin requerir examen micológico, aunque la mitad de los casos examinados presentaron estudios micológicos negativos. Es importante consignar que todos los tipos de alteraciones ungueales pueden o no ser ocasionados por hongos, incluyendo aquellas consideradas típicas desde el punto de vista clínico.

Las especies fúngicas y grupos de hongos más frecuentemente identificados fueron: *T. rubrum* en 419 casos ($p = 0,0000$), *Candida* sp en 140, HFND en 94, *T. mentagrophytes* en 50 y *T. tonsurans* en 7 enfermos, datos que en general coinciden con lo comprobado en otros trabajos.^{4,5,11}

El 96,3% de las onicomycosis producidas por dermatofitos u HFND se ubicaron en las uñas de los pies, en tanto que el 88,4% de las debidas a *Candida* sp se situaron en las manos ($p = 0,0000$). Las infecciones ungueales por dermatofitos fueron significativamente más frecuentes entre los varones y las ocasionadas por hongos levaduriformes, entre las mujeres, lo cual concuerda con otros estudios.^{5,11,12,24,29,30}

En las onicomycosis de tipo blanco superficial se encontraron 29/48 casos (60,4%) debidos a *T. rubrum*; esto contrasta con lo afirmado en otros textos y trabajos, en los que se afirma que esta lesión es ocasionada siempre por *T. mentagrophytes* u HFND.^{2,13,20}

La correlación global entre los exámenes microscópicos directos y los cultivos fue del 79,3%. La mayoría de las discrepancias correspondieron a los casos en los que fueron observados dermatofitos o hifas hialinas en el examen microscópico, de los cuales el 31% no presentaron desarrollo, en el 5% crecieron hongos contaminantes y en el 2,2% *Candida* sp. El fracaso de los cultivos en las lesiones ungueales es un hecho conocido y motivo de preocupación, pero hasta ahora no ha sido solucionado.^{9,15,31} Por el contrario 97,8% de los casos que presentaron elementos levaduriformes o pseudohifas en el examen microscópico directo tuvieron cultivos positivos para *Candida* sp.

La incidencia de onicomycosis debidas a HFND es extremadamente variable según los trabajos y oscila entre 1,6 y el 22%. Parece estar vinculada a dos factores: los criterios para considerar que un HFND es el agente causal de la lesión y la existencia, en zonas tropicales, de *Scytalidium dimidiatum* como una infección endémica.^{1,4,12,19,32,33} Este último es un hongo queratófilo, patógeno primitivo de la piel y las uñas, que produce lesiones similares a las ocasionadas por *T. rubrum*, pero presenta una marcada resistencia a los tratamientos antifúngicos.^{3,4,13,23}

El criterio de inclusión de las onicomycosis por HFND, seguido en nuestro estudio, no fue el más exigente. Éste es un tema aún muy controvertido y difícil de satisfacer en la práctica.^{34,35} En general, se requiere la observación de hifas en el examen microscópico directo, el desarrollo de numerosas colonias de una sola especie fúngica en, por lo menos, dos muestras clínicas obtenidas en días diferentes, la ausencia de desarrollo de dermatofitos y la comprobación de la invasión de la lámina ungueal por las hifas, mediante el estudio histopatológico de recortes de uñas.^{1,2,4,8,9} Como puede observarse, este último requisito no fue satisfecho en este estudio y tampoco fue tomada una segunda muestra. Sin embargo, estamos llevando a cabo un estudio cuyos resultados aún no han sido publicados, en el cual las segundas muestras sistemáticamente confirman los resultados del primer estudio. Por lo tanto, consideramos que los resultados encontrados en este trabajo se aproximan mucho a la realidad. La incidencia de 9,4% de onicomycosis por HFND es ligeramente más alta que la habitual en regiones templadas, sin endemia de *Scytalidium dimidiatum*.^{3,4,8,13} En nuestro estudio, la mayor parte de estas micosis ungueales se debió a *Acremonium* sp o *Fusarium* sp; ambos géneros representaron el 70% de los casos y, como puntualizamos en resultados, resultaron estadísticamente más frecuentes que el resto de los agentes de este tipo de onicomycosis. Este hallazgo contrasta con los encontrados en la mayoría de los estudios, que presentaron neto predominio de *Scopulariopsis* sp.^{1,3,4,8,11,22} Sin embargo, en Colombia, el 50% de las onicomycosis por HFND se debió a *Fusarium* sp (32), algo similar a lo encontrado en otros estudios llevados a cabo en la República Argentina.^{28,33,36}

Sobre 94 casos de infecciones ungueales por HFND, 43 (45,7%) presentaron onicolisis y 29 (30,8%) lesiones de tipo distal o lateral subungueal.

Los hongos del género *Candida* son aislados de diversas alteraciones ungueales, en especial en las uñas de las manos. En general, las lesiones son de tres tipos: onicolisis, paroniquia y distrofia ungueal total.^{29,30} Sólo en esta última el papel de los hongos levaduriformes

en la producción de la patología ungueal no es discutido, se presenta en la candidiasis mucocutánea crónica y la invasión de la lámina ungueal ha sido reiteradamente confirmada.^{2,3,20,29} En las otras dos alteraciones ungueales, la importancia de *Candida* sp como productor de la distrofia ungueal es muy controvertida; se lo considera como un invasor secundario de las lesiones producidas por traumatismos, irritantes químicos, eccemas de contacto, etc.^{20,29} En estas onicodistrofias la invasión fúngica de la lámina ungueal no es habitualmente confirmada. En este estudio, el 42,6% de los pacientes que presentaron desarrollo de *Candida* sp en las uñas de las manos tenía antecedentes claros de traumatismos o contacto con irritantes químicos, en tanto que lo mismo fue observado en sólo el 1,5% de las lesiones ungueales de los pies. También el 30,6% de los enfermos con psoriasis tuvo cultivos positivos para *Candida* sp en las uñas de las manos y ninguno en las uñas de los pies. La casi totalidad de las paroniquias se ubicaron en las uñas de las manos; pero en esta lesión, considerada una típica candidiasis superficial, sólo el 45,8% de los estudios micológicos fueron positivos. En nuestra opinión, los hongos de género *Candida* son invasores secundarios de alteraciones ungueales, tales como la onicolisis o la paroniquia, que serían inicialmente ocasionadas por otros agentes (traumatismos, sustancias químicas, psoriasis, etc.). Ingresarían a la uña y los tejidos vecinos procedentes del reservorio digestivo o vaginal y están frecuentemente acompañados de una biota bacteriana similar a la existente en la parte terminal del tubo digestivo.³⁷ No existe, por lo tanto, ninguna lesión que pueda considerarse patognomónica de onicomycosis. Los traumatismos por problemas ortopédicos, uso de calzados inadecuados o prácticas deportivas fueron más frecuentes entre los que consultaron por lesiones en las uñas de los pies, en total 946 casos. De ellos, el 72,8% presentó estudio micológico negativo, en su mayor parte pacientes del sexo femenino. Se constituyó así en el diagnóstico diferencial más importante de las onicomycosis. Sin embargo, los traumatismos también pueden facilitar la implantación de infecciones debidas a dermatofitos, hongos levaduriformes y HFND, hecho también comprobado en nuestro estudio. La ausencia de una diferencia significativa en la proporción de exámenes micológicos positivos entre los pacientes derivados por der-

matólogos y los restantes puede explicarse por dos razones probables: la falta de lesiones clínicamente típicas en las onicomycosis y la posibilidad de dar la satisfacción al paciente de haber hecho una investigación completa.

Este trabajo no es representativo de la realidad del problema de las onicomycosis en la Argentina, sino apenas una muestra de la realidad de una parte de la población de la Ciudad de Buenos Aires; deberá ser complementado, por ende, con estudios similares en otras partes del país.

Conclusiones

La mitad de los estudios micológicos realizados dieron resultados negativos.

La causa más frecuente de onicomycosis fue *T. rubrum*, seguido por *Candida* sp.

Las onicomycosis por dermatofitos fueron significativamente más frecuentes en las uñas de los pies y en el sexo masculino; por el contrario, en las onicomycosis de las manos se observó un predominio de mujeres y la mayoría se debió a *Candida* sp.

Las infecciones por HFND representaron el 9,4% del total de las onicomycosis y fueron producidas principalmente por *Acremonium* sp y *Fusarium* sp.

El 31% de los pacientes cuyo examen micológico presentó dermatofitos o hifas hialinas no acusaron el desarrollo de hongos en los cultivos y 2,1% exhibieron desarrollo de hongos contaminantes. Esto demuestra que aproximadamente la tercera parte de los pacientes con onicomycosis debidas a hongos miceliales tiene resultados de cultivos no concluyentes.

La onicomycosis blanco superficial puede obedecer en nuestro medio a *T. rubrum* y presentarse unida a otras formas clínicas de onicomycosis por este agente.

.....
Centro de Estudio Micológicos. J. E. Uriburu 1252. 1º Piso. "C" - (1184) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina. Fax: 54 11 4822-8150. Email: ricardonegroni@intramed.net
.....

Referencias

1. André J, Achten G. Onychomycosis. In: Gatti F, de Vroey C, editors. Human Mycoses in Tropical Countries. 2nd ed. Health Cooperation Papers; 1991:83-90.
2. Clayton YM. Clinical and mycological diagnostics aspects of onychomycosis and dermatophytosis. Clin Exp Dermatol 1992;17 Suppl 1:37-40.
3. Cohen JL, Gupta AK, Scher RK, Pappert AS. The nail and fungus infections. In: Elewski B, editor. Cutaneous Fungal Infections. 2nd ed. Blackwellscience. Massachusetts, Oxford, London. 1998:119-153.
4. Del Palacio-Hernanz A, García-Bravo M. Onicomycosis. En: Torres Rodríguez JM, Del Palacio Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni Briz R, Pereiro Miguens M, editores. Micología Médica. Editorial Masson: Barcelona; 1993:65-73.

5. Elewski B, Charif MA. Prevalence of onychomycosis in patients attending at dermatologic clinic in northeast Ohio for other conditions. *Arch Dermatol* 1997;133:1172-1173.
6. English MP. Nail and fungi [comment]. *Br J Dermatol* 1976;94:697-701.
7. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycoses in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *Brit J Dermatol* 1992;126 Suppl 39:23-27.
8. Torres Rodriguez JM, López-Jodra O. Epidermiology of nail infection due to keratinophilic fungi. In: Kushnawa RKS, Guarro J. *Biology of Dermatophytes and keratonophilic Fungi*. Rev Iberoam Micol Bilbao. 2000:122-135.
9. Grigoriu D, Grigoriu A. Les onychomycoses. *Rev Med Suisse Romande* 1975;95:839-849.
10. Baran R, Hay R, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;139:567-571.
11. Daniel CR III, Sams WM, Scher RK. Fungal infections. In: Scher RK, Daniel CR III, editors. *Nail: therapy, diagnosis surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:219-250.
12. Elewski B. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:415-429.
13. Vander Straten MR, Hossain MA, Ghanmoun MA. Cutaneous infections, dermatophytosis, onychomycosis and tinea versicolor. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:87-112.
14. Negroni P. Onicosis pseudomicótica. *Bol Acad Nac Medicina (B.A.)* 1976;54:97-100.
15. Kane J, Summerbell R, Sigler L, Krajden S, Land G. *Laboratory handbook of Dermatophytes*. Star Publishing Co: Belmont, USA; 1997.
16. Lacaz C. da S, Porto E, Heins-Vaccari E, Takahasi de Melo N. *Guia para identificação Fungus. Actinomicetos e Algas de interesse médico*. Sarvier FAPESP: Sao Paulo, Brasil; 1998.
17. Larone DH. *Medically Important Fungi. A Guide to Identification*. 4th ed. ASM Press: Washington D.C.; 2002.
18. Rebell G, Tapli D. *Dermatophytes. Their recognition and identification*. University of Miami Press: Florida; 1979.
19. Baran R, Barth J, Dawber R. *Nail Disorders*. London, Martin Dunitz: U.K.; 1991.
20. Zaías N. Onicomycosis. *Dermatol Clin* 1985;3:445-460.
21. Norman GR, Streiner DL. *Bioestadística*. Harcourt Brace de España S.A.; 1998.
22. Arrese JE, Valverde JC, Pierard JE. Un nuevo enfoque sobre la epidermiología de las onicomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:163-166.
23. Ghanmoun M, Hajjeh R, Scher R et al. A large -scale North American Study of fungal isolates from nail: the frequency of onychomycosis, fungal distribution and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:641-648.
24. Madrenys-Brunet N, Torres-Rodriguez JM, Urrea-Arbelde A. Estudios epidemiológicos de las lesiones ungueales en Barcelona. *Rev Iberoam Micol* 1996;13:14-17.
25. Perea S, Ramos M, Garan M, et al. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population of Spain. *J Clin Microbiol* 2000;38:3226-3230.
26. Rubio-Calvo C, Rezusta López A, Grasa MP, et al. Micopatología ungueal. Estudio micológico de onicomycosis y tinea unguium. *Rev Iberoam Micol* 1988;5:90-99.
27. Sais G, Jueglá A, Peyri J. Prevalence of dermatophytes, onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995;132:757-761.
28. Luque AG, Ramos LL, Amigot SL, Riccomi AE. Estudio micológico de 100 casos de lesiones ungueales de la ciudad de Rosario, República Argentina. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:164-167.
29. Clayton YM. Superficial candidosis. In: Gatti F, de Vroey C, editors. *Human Mycoses in Tropical Countries*. 2nd ed. Health cooperation Papers. 1991:91-95.
30. Negroni R. Estudio de la flora micótica de 100 casos de onicolisis. *Rev Dermatol Iberoamericana* 1971;13:353-367.
31. English MP, Atkinson R. An improve method for the isolation of fungi in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1973;88:237-241.
32. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomycosis por hongos ambientales no dermatofitos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:610.
33. Luque AG, Ramos LL, Amigot SL. Onicomycosis producida por *Fusarium solani*. *Rev Arg Micología* 1989;13:22-24.
34. Summerbell RC, Cooper E, Bunn U, Jamieson F, Gupta A. Onychomycosis: a critical study of technique and criteria for confirming the etiologic significance of nondermatophytes. *Med Mycol* 2005;43:39-59.
35. Summerbell RC, Kane J, Krajden S. Onychomycosis. Tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytes filamentous fungi. *Mycoses*. 1989;32:609-619.
36. Negroni P, Briz de Negroni C. Agentes oportunistas de las micosis de las uñas. *Rev Arg Micología* 1984;7:2-4.
37. Robles AM, Negroni R, de Hardie NM. Estudio de la flora aerobia bacteriana de las onicolisis y perionixis por *Candida*. *Med Cut I.L.A.* 1976;5:371-374.



Se evaluó la eficacia de la terapia de finasteride oral con anticoncepción oral con drospiridona y etinilestradiol en mujeres premenopáusicas con pérdida de pelo con patrón femenino. El 62% de los pacientes mostraron mejoría de la pérdida de pelo con el uso de finasteride 2,5 mg junto con la toma oral del anticonceptivo. No es claro si el éxito se debió a la dosis mayor de finasteride (2,5 mg/d en vez de 1 mg/d) o a la asociación con anticonceptivos orales con drospiridona, que tiene efecto antiandrogénico. Se necesitan más estudios para evaluar este tratamiento de la alopecia en mujeres premenopáusicas.

Iorizzo M, Vicenzi C, Voudouris S, et al.
Arch Dermatol
2006;142:298-302

María Amelia García



Existe un marcado descenso de pérdidas de embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en los últimos 40 años y de partos prematuros en los últimos 20, en comparación con la población general, debido a los progresos en el manejo de la enfermedad y al monitoreo perinatal. Estos adelantos ponen de manifiesto la importancia del trabajo conjunto con reumatólogos y neonatólogos para lograr un mejor pronóstico tanto para la madre como para el feto.

Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA
J Reumatol
2005;32:1941-1942

MAG

CASOS CLÍNICOS

Necrosis de la lengua en arteritis temporal

Tongue necrosis in temporal arteritis

Anabel Manzone*, Georgina Bendek**, Marcelo Guagnini***

*Médica residente de tercer año de Dermatología. **Médica residente de tercer año de Clínica Médica. ***Médico de planta del Servicio de Patología.

Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha recepción: 25/08/05

Fecha aprobación: 27/10/05

Resumen

La arteritis temporal es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos. Las complicaciones menos frecuentes comprenden disfagia, vértigo, tos seca, infarto cerebral y necrosis de cuero cabelludo, labios y lengua. Una mujer de 76 años se presenta a la consulta con intensa cefalea y ardor en la lengua, con posterior necrosis de la hemilengua izquierda (Dermatol Argent 2006;12(2):213-215).

Palabras clave: arteritis de la temporal; necrosis de la lengua.

Abstract

Temporal arteritis is the most common systemic vasculitis in adults. The less frequent complications include dysphagia, vertigo, dry cough, stroke and necrosis of the scalp, lips and tongue. A 76 years old woman presented with strong headache and tongue tenderness, developing later on necrosis of the left half of her tongue (Dermatol Argent 2006;12(2):213-215).

Key words: temporal arteritis; tongue necrosis.

Introducción

La arteritis temporal es una vasculitis sistémica que afecta vasos de mediano y gran calibre, principalmente las ramas supraaórticas y en especial las extracraneales.

Fue descrita por Hutchinson en 1890, y en 1932 Horton determinó las características clínicas y signos histopatológicos específicos.

Afecta predominantemente a mujeres mayores de cincuenta años y está íntimamente relacionada con la polimialgia reumática.¹

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología estableció que se

clasificaba a una vasculitis como arteritis de la temporal si reunía tres de los siguientes criterios: edad mayor de 50 años, cefalea nueva, anormalidad de la arteria temporal al examen clínico (disminución del pulso o dolor a la palpación), velocidad de sedimentación globular elevada o biopsia de la arteria temporal anormal.²

Caso clínico

Mujer de 76 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo, que comenzó con cefalea intensa holocraneana, sin respuesta a analgésicos, con examen neurológico

normal y tomografía axial computada de cráneo sin signos patológicos.

Tres meses después agregó ardor en la lengua, seguido del desprendimiento de colgajos negruzcos en hemilengua izquierda, odinofagia y leve disartria.

Cuando se presentó a la consulta, el examen de la cavidad bucal evidenció pérdida de la masa muscular de la lengua con disminución de la motilidad; el paladar y las encías no mostraban alteraciones. Negaba síntomas oculares y claudicación mandibular. El resto del examen físico no arrojó datos positivos.

El laboratorio mostró una velocidad de sedimentación globular de 89 mm en la primera hora. El hemograma y el hepatograma fueron normales.

Con el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Horton se le realizó una biopsia de la arteria temporal izquierda, que fue informada como arteritis granulomatosa (arteritis temporal) (Fotos 1 y 2). Luego de efectuada la biopsia, la paciente comenzó con meprednisona 60 mg día por vía oral. A los 15 días los síntomas habían desaparecido, la VSG disminuyó a 29 mm en la primera hora y la le-

sión de la lengua evolucionó con fibrosis cicatrizal (Fotos 3 y 4).

Discusión

La arteritis temporal es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos.

Hallazgos recientes sobre la patogenia sostienen que las lesiones vasculares son consecuencia de la activación de linfocitos T CD4 y macrófagos que penetran en la pared arterial a través de los *vasa vasorum* de la adventicia; en ella los linfocitos T CD4 interactúan con células dendríticas presentadoras de antígenos y secretan interferón γ que recluta y estimula a los macrófagos, los cuales producen metaloproteinasas que fragmentan la lámina elástica interna, e intermediarios reactivos de O_2 que inducen apoptosis de las células del músculo liso. Además, los macrófagos liberan factores de crecimiento y angiogénicos que regulan la respuesta hiperproliferativa de la íntima, causando estenosis luminal e isquemia.³ Los factores desencadenantes aún no han sido establecidos, por lo que la etiología permanece desconocida.

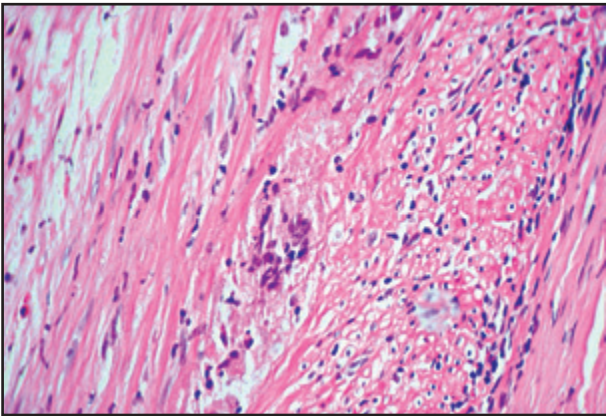


Foto 1. Pared vascular que presenta un discreto infiltrado inflamatorio. Se destaca a nivel de la lámina elástica interna la presencia de una célula gigante multinucleada (HyE x40).

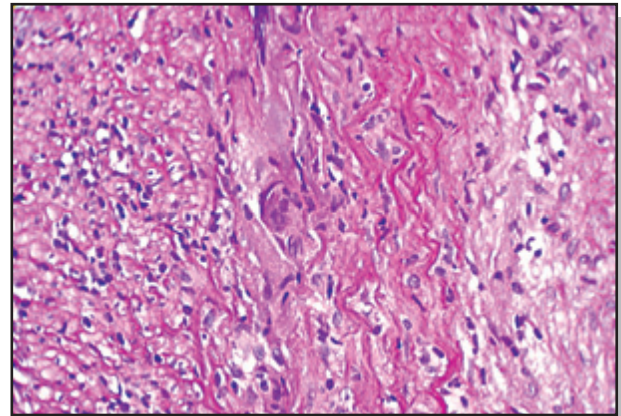


Foto 2. Imagen similar a la anterior con técnica para fibras elásticas (fucsina aldehído, x40).



Foto 3. Cicatrización con fibrosis luego de iniciado el tratamiento.



Foto 4. Deformidad de la lengua como secuela de la necrosis.

Los signos histopatológicos consisten en panarteritis con infiltración mononuclear y de células gigantes multinucleadas con fragmentación de la lámina elástica interna, y frecuente hiperplasia de la íntima que lleva a la oclusión de la luz arterial.^{4,5}

Clásicamente se manifiesta con cefalea intensa y de aparición reciente (70% de los casos),⁶ claudicación mandibular y síntomas visuales⁷ (disminución de la agudeza visual, diplopía, ceguera).⁸ Otras manifestaciones comunes son la pérdida de peso, fiebre y artralgias.

Alrededor del 40% de los pacientes se presentan con manifestaciones atípicas⁶ de la enfermedad que incluyen síntomas del tracto respiratorio superior (tos seca, odinofagia), disfagia, ACV isquémico, parálisis del nervio facial, vértigo, hipoacusia y necrosis de la lengua, labio superior y cuero cabelludo. De éstas el compromiso de la lengua es la complicación más común (65,8%).⁹

Dentro de las complicaciones sistémicas fatales se describen la insuficiencia renal, infarto de miocardio, ruptura de aneurisma de aorta, embolismo pulmonar e infarto intestinal.¹⁰

La necrosis de la lengua es una entidad poco frecuente debido a su rico aporte sanguíneo.¹¹ A pesar de ser la arteritis temporal su causa principal, deben descartarse otras condiciones como carcinoma, linfoma, causas infecciosas (TBC, sífilis, abscesos) y embolismo.

El grado de compromiso de las arterias linguales se manifiesta con síntomas que gradualmente aumentan de intensidad, como: dolor, parestesias, hipomotilidad, cianosis, edema y finalmente la necrosis.¹² Si se

pide al paciente que efectúe movimientos de protrusión lingual recurrente, pueden ponerse en evidencia los síntomas previamente descritos.^{13,14} Han sido referidos factores desencadenantes tales como la ergotamina y el frío.^{9,15,16}

Es importante el diagnóstico temprano para poder instituir rápidamente el tratamiento, cuyo objetivo principal es prevenir el infarto de la lengua y la ceguera. Se debe comenzar con prednisona a altas dosis⁴ (40 a 80 mg/día) durante un mes y luego dejar dosis bajas de mantenimiento durante dos años con controles clínicos y de velocidad de sedimentación globular en forma periódica.

Una vez instaurada la necrosis lingual, y a pesar del tratamiento, se produce una deformidad de la lengua secundaria a la pérdida de masa muscular y a la cicatrización con fibrosis.⁴

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Miguel Maxit, médico de planta del Servicio de Clínica Médica y jefe del Departamento de Docencia e Investigación, y al Dr. José Brusco, jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital Privado de Comunidad: Córdoba 4545 - (7600)
Mar del Plata - Pcia. de Buenos Aires – Rep. Argentina.

Referencias

- Weyand C, Goronzy J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
- Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-340.
- Weyand C, Goronzy J. Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-169.
- Marcos O, Cebrecos AI, Prieto A, et al. Tongue necrosis in a patient with temporal arteritis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:1203-1206.
- Rockey JC, Anand R. Tongue necrosis secondary to temporal arteritis: A case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:471-473.
- Hellmann DB. Temporal arteritis: A cough, toothache, and tongue infarction. *JAMA* 2002; 287(22):2996-3000.
- Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies, Inc. 2005. pp. 2002-2015.
- Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2003;16:25-30.
- Vazquez Doval J, Martinez Vila E, Legarda I, et al. Tongue necrosis secondary to ergotamine tartrate in a patient with temporal arteritis. *Arch Dermatol* 1994; 130:261-262.
- Biehl MO, Hugl B, Posch L, et al. Subtotal tongue necrosis in delayed diagnosed giant-cell arteritis: A case report. *Am J Otolaryngol* 2004;25:438-441.
- Llorente Pendás S, De Vicente Rodríguez JC, González García M, et al. Tongue necrosis as a complication of temporal arteritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;8:448-451.
- Obermoser G, Posch L, Zelger B. Spitting out the tongue. *Br J Dermatol* 2004;151:721-722.
- Maxit MJ, Moreno C, Brusco JE. Gangrena de lengua. Modo de presentación de la arteritis temporal. *Medicina* 1988;48:186-188.
- Storm TL, Jorgensen F. Lingual infarction and sudden blindness due to giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1983;214:85-86.
- Wolpaw JR, Brottem JL, Martin HL. Tongue necrosis attributed to ergotamine in temporal arteritis. *JAMA* 1973; 225(5):514-515.
- Siemssen SJ, Larsen OD, McNair A. Necrotising tongue and skin lesions in temporal arteritis: follow up of a case with a possible iatrogenic factor. *Br Med J* 1985;290:819-820.

Síndrome de Sweet asociado a carcinoma de mama

Sweet's Syndrome associated with breast carcinoma

Sergio Gabriel Carbia*, Marcela Marrero*, Elena Blasina*, Roberto Glorio*, Cristina Etchart**, María Sara San Martín***

* Médicos Dermatólogos. ** Médica de Planta. Servicio de Patología. *** Jefa de Servicio. Servicio de Dermatología. Hospital General de Agudos "José María Penna". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Fecha de recepción: 22/12/05

Fecha de aprobación: 23/03/06

Resumen

El síndrome de Sweet es una entidad infrecuente definida como una dermatosis neutrofílica febril aguda. Puede asociarse a diferentes patologías, entre ellas, aunque escasamente, a tumores sólidos. Describimos un caso de síndrome de Sweet asociado a carcinoma de mama. Enfatizamos las características distintivas que presenta el síndrome de Sweet cuando se asocia a malignidad. Se realiza una revisión de esta asociación en la literatura nacional (Dermatol Argent 2006;12(3):216-219).

Palabras clave: síndrome de Sweet; dermatosis neutrofílica febril aguda; carcinoma de mama; neoplasias; malignidad.

Abstract

Sweet's Syndrome is an uncommon entity defined as acute febrile neutrophilic dermatosis. This syndrome can be associated with different diseases, among them and in few cases, solid tumors. We describe a case of Sweet's syndrome associated with breast carcinoma. We emphasize the distinctive clues of Sweet's syndrome in the context of malignancy. A review of this association in the national literature is done (Dermatol Argent 2006;12(3):216-219).

Key words: Sweet's syndrome; acute febrile neutrophilic dermatosis; breast carcinoma; solid tumors; malignancy.

Introducción

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda está asociado con varias enfermedades sistémicas.^{1,2} Entre las oncológicas, usualmente está asociada a leucemia aguda, y rara vez a tumores sólidos.^{3,4}

Describimos una paciente de 63 años con síndrome de Sweet desarrollado un año después del diagnóstico de cáncer de mama.

Caso clínico

Mujer de 63 años, internada en el Servicio de Clínica Médica, por

presentar fiebre, poliartralgias y múltiples lesiones cutáneas dolorosas en extremidades, de 5 días de evolución. Refería haber sido tratada con antiinflamatorios no esteroideos y cefalexina, sin mejoría.

Antecedentes personales: mastectomía radical derecha con vaciamiento ganglionar debido a carcinoma ductal infiltrante de mama, hacía 1 año. Realizó radio y quimioterapia (último ciclo hacía 2 meses). Por inmunohistoquímica el tumor era hormono independiente, por lo que no realizaba tratamiento con hormonoterapia.

Examen físico: placas eritemato-edematosas, flogósicas, dolorosas, no pruriginosas y de bordes netos. Algunas con pseudovesículas, medían hasta 10 cm de diámetro y estaban localizadas en manos, brazos, muslos y piernas (Fotos 1, 2 y 3). Conjuntivitis bilateral.



Foto 1. Placas eritematosas en manos.

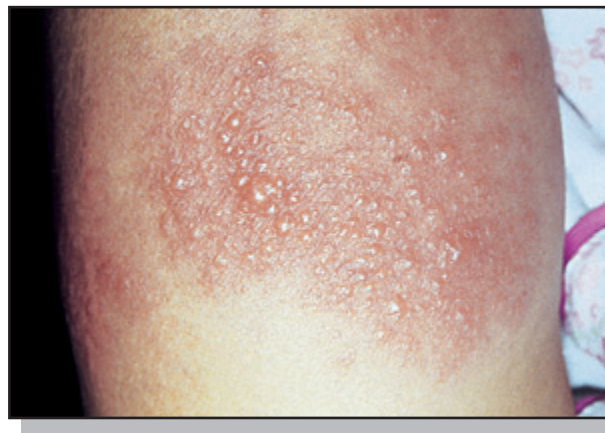


Foto 2. Placa eritematosa con pseudovesículas en antebrazo.



Foto 3. Placas eritematosas en cara anterior de pierna derecha (eritema nodoso similar).

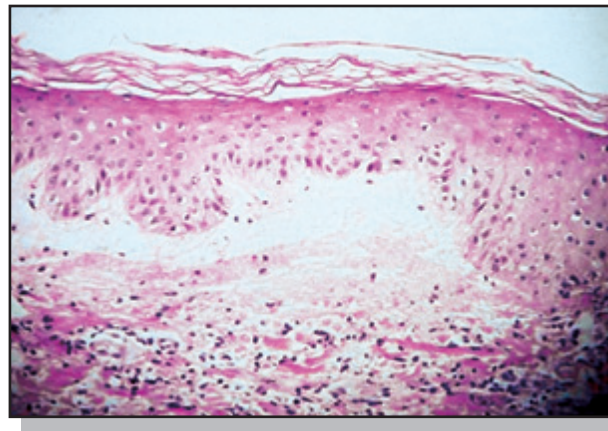


Foto 4. Dermis edematosa con infiltrado inflamatorio, a predominio polimorfonuclear (H-E x40).

Laboratorio: eritrosedimentación 125 mm/h; hemograma: hematocrito 33, leucocitos 14400 (neutrófilos 65%, linfocitos 28%, eosinófilos 6%), plaquetas 340000.

Histopatología (lesión de pierna): epidermis sin cambios significativos. Dermis con intenso edema, vasodilatación e infiltrado inflamatorio mixto perivascular, a predominio polimorfonuclear neutrófilo, sin signos de vasculitis.

Diagnóstico: síndrome de Sweet (Foto 4).

Evolucionó favorablemente, con remisión espontánea del cuadro clínico a los 14 días de su inicio.

Comentario

El síndrome de Sweet está caracterizado por la aparición aguda y usualmente recurrente de pápulas y/o placas eritematosas (a veces pseudovesiculosas), dolorosas, asociada a fiebre, leucocitosis en sangre periférica y un denso infiltrado dérmico a predominio neu-

trófilico.⁴ Otros hallazgos importantes son ausencia de infección y rápida respuesta al tratamiento con corticoides.^{4,5} En 1988, Su y Liu, sobre la base de estos datos, determinaron los criterios diagnósticos, que cumple el caso que nos ocupa.⁶

Más frecuente en mujeres (pico máximo: quinta década) y en las estaciones de otoño-primavera, las lesiones cutáneas son habitualmente múltiples y se localizan preferentemente en cara, cuello, miembros superiores y tronco.^{1,4} En piernas es común que las lesiones simulen eritema nodoso. También puede presentar fenómeno de Koebner y afectación mucosa (aftas orales y/o genitales).¹

Puede haber compromiso articular (artralgias, artritis), muscular (mialgias) y ocular (conjuntivitis, epiescleritis, iritis, glaucoma); esta última manifestación está presente en más del 25% de los pacientes.^{1,4} También puede haber compromiso a nivel ganglionar (adenopatías), gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, aumento de transaminasas), renal (proteinuria, hematuria, insuficiencia renal), pulmonar (infiltrados pulmonares, pleuritis), cardíaco (pericarditis) y neurológico (cefaleas, síntomas meníngeos y/o psiquiá-

Cuadro 1. Neoplasias asociadas a síndrome de Sweet.**A.- Hemoproliferativas**

Leucemia aguda (mieloide - linfoide)
Leucemia crónica (mielocítica - linfocítica)
Linfoma (Hodgkin - no Hodgkin)
Mieloma múltiple
Policitemia rubra vera

B.- Carcinomas sólidos

Mama
Pulmón
Amígdala
Laringe
Tiroides
Próstata
Testículo
Útero
Vagina
Estómago
Esófago
Intestino
Melanoma

tricos),^{1,2,4}

Histológicamente, el síndrome de Sweet se caracteriza por la presencia de un importante edema e infiltrado polimorfonuclear (a predominio neutrofílico) en dermis, sin signos de vasculitis leucocitoclástica.^{1,2}

Tiene numerosas asociaciones, destacándose la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones virales, los fármacos, el embarazo y las inmunizaciones.^{1,2} También puede ser una entidad asociada a neoplasias, principalmente hemoproliferativas (especialmente leucemia mieloide aguda), y en menor medida a tumores sólidos, entre los cuales el carcinoma de mama es el más frecuente.¹⁻¹²

El síndrome de Sweet asociado a neoplasias típicamente precede al desarrollo de malignidad pero puede aparecer, como el caso que comunicamos, posterior al tratamiento del carcinoma. Presenta varias características diferentes a los casos de Sweet no asociados a neoplasias,^{1-5,11} tales como:

1. Infrecuente asociación con infecciones del tracto respiratorio superior o con otras condiciones asociadas.
2. Mayor frecuencia de desarrollar aftas, vesicoampollas, ulceración y necrosis.
3. Ausencia de neutrofilia en el 50% de los pacientes.

Cuadro 2. Casos de síndrome de Sweet en la literatura nacional.

Autor	Edad sexo	Estación	Localización	Aparición Ca mama	Leucocitos	Tratamiento
Magnin 1984	57 F	Otoño	Cara, espalda, extremidades	Coincidente	Elevados	Resolución espontánea
Magnin 1986	62 F	NE	Espalda, extremidades	2 años antes	Normales	Resolución espontánea
Magnin 1991	44 F	NE	Cuello, tórax, extremidades	5 años antes	Normales	Resolución espontánea
Brea 1995	72 F	Otoño	Espalda, extremidades	8 años antes	Normales	Corticoides
Brea 1995	62 F	Primavera	Mano	3 años antes	Elevados	Resolución espontánea
F Berro 1999	71 F	NE	Tronco, extremidades	NE	NE	Resolución espontánea
Nuestro caso	63 F	Otoño	Extremidades	1 año antes	Elevados	Resolución espontánea

Abreviaturas: NE (no especificado); F (femenino)

4. Mayor incidencia de anemia, trombocitosis y plaquetopenia.

5. Alta tasa de recurrencia (70%), que puede indicar recaída del tumor primario.

6. Evolución más prolongada del cuadro cutáneo.

En el Cuadro 1 se enumeran los tumores malignos que, según las comunicaciones, han sido hallados en asociación con el síndrome de Sweet.^{1,4, 11-15}

En la literatura nacional los casos descriptos de esta asociación son escasos y se describen en el Cuadro 2.^{4,7-10}

Los principales diagnósticos diferenciales planteados en nuestra paciente fueron eritema polimorfo y eritema nodoso, ambos descartados por el cuadro clínico y la histopatología.¹

El tratamiento clásico es la corticoterapia (1 mg/kg/día) durante aproximadamente 4 semanas, con involución del cuadro entre los 3 y 9 días.¹

Otras alternativas terapéuticas son dapsona, clofazimine, colchicina y yoduro de potasio.^{1,10,11} Debido a que puede involucionar espontáneamente, como aconteció en nuestro caso, puede optarse por una conducta expectante.^{4,10}

Destacamos las características distintivas que presenta el síndrome de Sweet cuando está asociado con una malignidad subyacente. Hasta donde sabemos, éste es el séptimo caso informado de síndrome de Sweet asociado con carcinoma de mama en la Argentina.

Sergio Gabriel Carbia: Mariano Moreno 40 (ex 18) - (1876) Barrio Parque Bernal, Pcia de Buenos Aires – Rep. Argentina. Tel-Fax: 4259-7962. E-mail: scarbia@intramed.net

Referencias

1. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-556.
2. Fett DL, Gibson LE, Daniel Su WP. Sweet's syndrome: Systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc* 1995;70: 234-240.
3. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kuzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;72:2723-2731.
4. Brea P, La Forgia M, Panetta J, Abeldaño A, Kien C, Chouela E. Síndrome de Sweet. *Dermatol Argent* 1995;1:95-100.
5. Fitzgerald RL, Mcburney EI, Nesbitt LT. Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 1996;35:9-15.
6. Su WPD, Liu HND. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986;37:167-174.
7. Magnin PH, Lenczner JM, Avatte C. Derma-titis aguda febril y neutrofílica. Sin-drome de Sweet. *Rev Arg Derm* 1984;65: 87-95.
8. Magnin PH, Lenczner JM, Achenbach RE. Dos nuevas observaciones de síndrome de Sweet. Una asociada a carcinoma de mama. *Rev Arg Derm* 1986;67:280-283.
9. Magnin PH, Reggio SA, Gras Alberola JC. Síndrome de Sweet y cáncer de mama. *Rev Arg Derm* 1991;72:155-162.
10. Fernández Berro S, Brea P, Bessone A, Battista V, Abeldaño A, Kien MC, Chouela E. Carcinoma de mama y síndrome de Sweet. *Arch Argent Dermatol* 1999;49:285-289.
11. Anthony F, Holden CA. Sweet's syndrome in association with generalized granuloma annulare in a patient with previous breast carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:668-670.
12. Coskun U, Gunel N, Senol E, Ilter N, Dursun A, Tuzun D. A case of Sweet's syndrome developed after the treatment of herpes simplex infection in a metastatic breast cancer patient. *J Cutan Pathol* 2002;29:301-304.
13. Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's síndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1033-1034.
14. Perez Correa SE, Aladro Benito Y, Suarez Ortega S, Marin Esmenota J, Rivero P, Diaz C. Sweet's syndrome and motor neuron disease associated with esophageal carcinoma. *An Med Interna* 1999;16:423-426.
15. O'Connor Reina C, García Iriarte MT, Rodríguez Díaz A, Gomez Angel D, García Monge E, Sanchez Conejo-Mir J. Tonsil cancer and Sweet's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:709-710.

SECCIÓN INMUNODERMATOLOGÍA

Interferones. Parte II

Interferons. Part II

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

Acrónimos utilizados en el artículo

Cq	Citoquinas
IFN	Interferón, interferones
ISGF3- α	IFN-stimulated gene factor 3
JAK	Janus kinase
MMP	Metaloproteinasas
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TYK2	Tirosin kinase 2
MHC	Antígeno mayor de histocompatibilidad
RIG-I	Retinoic acid-inducible gene 1
MDA-5	Melanoma differentiation associated protein-5
CARD	Dominio reclutador de caspasa
IFNAR	Receptor tipo I de IFN
IFNGR	Receptor tipo II de IFN
GAS	Gamma interferon stimulants
ISRE	IFN-stimulated response element

Las células poseen en la *membrana* receptores de patrones moleculares de patógenos (PAMPR); un tipo de estos receptores son los receptores Toll-like (TLR). El TLR3 es sensible a un patrón molecular asociado a virus, las dobles cadenas de ARN (dsRNA). El TLR4 detecta lipopolisacáridos presentes en bacterias Gram negativas.

También hay *sensores citoplasmáticos*. Para virus se conocen dos proteínas, la RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) y la MDA-5 (melanoma differentiation associated protein-5). Ambas proteínas tienen DEXD/H BOX RNA HELICASE (donde x es un aminoácido), se unen a ARN viral de doble cadena y tienen una estructura que semeja un dominio reclutador de caspasa (CARD) para las señales de transducción. Cuando detectan dsRNA se estimula el dominio CARD induciendo señales al promotor de IFN a través de IRF3. Los receptores intracitoplasmáticos también son importantes para las bacterias que pasan parte de su ciclo dentro de la célula (*Listeria monocytogenes*).

Inductores de la síntesis de interferón

Diversas moléculas pueden inducir la síntesis y secreción de IFN (Figuras 3 y 4). Los virus son poderosos inductores de la expresión de los genes de IFN. El estímulo principal para su producción parece ser la formación de ARN viral de doble cadena durante la replicación viral dentro de la célula. Por eso, los virus ADN son inductores menos potentes de la síntesis de IFN que los virus ARN. Otras moléculas generadas durante la replicación viral también pueden inducir la transcripción de los genes del IFN. Las infecciones por bacterias (especialmente aquellas de replicación intracelular), micoplasmas y protozoos también pueden inducir la síntesis de IFN. Ciertas citoquinas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores estimuladores de colonias (CSF-1), IL-1, IL-2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) pueden desencadenar la síntesis de IFN. En ocasiones, incluso el IFN- α/β puede inducir la producción de IFN- γ .

Receptores de IFN

Los interferones actúan mediante la unión a receptores específicos de la superficie celular (Figuras 5 y 6). La mayoría de las células poseen receptores de alta afinidad para IFN. El receptor tipo I (IFNAR) está compuesto de dos subunidades, IFNAR1 e IFNAR2. Estas proteínas transmembrana para transmitir la señal requieren la intervención de dos proteínas citoplasmáticas con actividad de tirosina-quinasa (tyk-2 y JAK 1). Se incluye como interferón tipo I a todas las proteínas que empleen este receptor para actuar. El IFN- α y el IFN- β comparten el mismo receptor (receptor tipo I), aunque con diferente afinidad. El receptor tipo II (IFNGR) es el utilizado por el IFN- γ , también está constituido por dos cadenas: IFNGR1 e IFNGR2 (una codificada en el cromosoma 6, otra en el cromosoma 21) y requiere de la intervención de 2 tirosina-quinasas para funcionar (JAK 1 y JAK 2). Este receptor se expresa en casi todas las células humanas: células hematopoyéticas, CT, CB, macrófagos, neutrófilos y plaquetas, pero no en

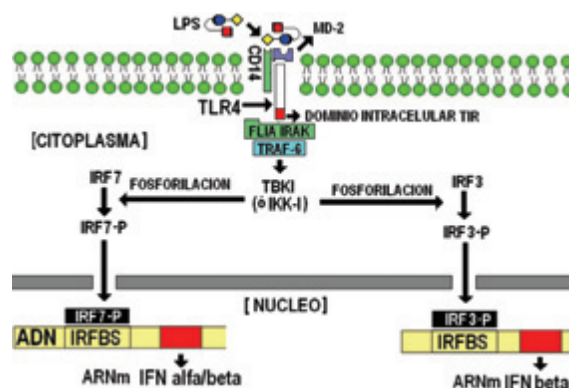


Figura 3. Estímulo en la producción de IFN por lipopolisacáridos bacterianos (LPS). El TLR-4 participa en el reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS), componente esencial de las bacterias Gram (-). Para emitir las señales necesarias para iniciar una respuesta inmune requiere otras moléculas adicionales. El LPS se une a una proteína de unión presente en el suero, denominada LBP, y forman un complejo que es reconocido por el CD14, una molécula anclada en la membrana por glucosil-fosfatidil-inositol (GPI) que se expresa preferentemente en monocitos/ macrófagos y neutrófilos. El CD14 es un receptor para LPS que se puede encontrar soluble o unida a membranas. Por lo tanto, cuando ingresan LPS se produce el acercamiento físico del CD14 y el TLR4. La MD-2 que se encuentra asociada a la porción extracelular del TLR4 aumenta la respuesta de los receptores a los LPS. Se requieren todos los componentes de este complejo para una correcta activación por LPS. Aunque la MD-2 no tiene dominio de transmembrana, permanece asociada a las células por su unión al dominio extracelular de los TLR4. Cuando los ligandos (LPS de una bacteria) contactan con los receptores toll-like de una célula, se activa una serie de mecanismos que llevan a la síntesis de IFN- γ . La vía del IRF3 conecta el dominio citoplasmático del TLR (TIR) con los sitios inductores de IFN- β . Para inducir los genes remanentes se requiere de la vía del IRF7.

TBK1 (tank-binding kinase 1); IRAK1 (interleukin-1-receptor-associated kinase 1), TRAF6 (tumour-necrosis factor receptor-associated factor 6); MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88).

Cuando actúa el adaptador de proteínas MyD88 se activan 2 vías de señalización: la NF-KB y JNK Janus activated kinases (JAK).

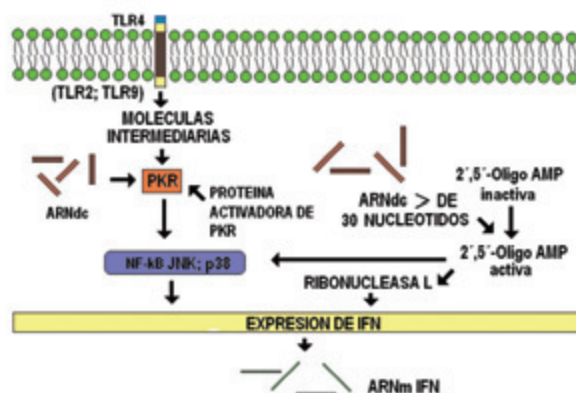


Figura 4. Producción de interferón IFN por estímulo viral. Modelo propuesto para la PKR, un receptor de reconocimiento de patógenos intracelular. Las infecciones virales estimulan la producción de citoquinas incluyendo el IFN. Los ARN de doble cadena pueden estimular directamente la proteína activadora de PKR (dsRNA-activated protein kinase) implicada en la transducción de eventos moleculares que conducen a la activación de factores de transcripción y expresión de interferón.

Los ARN mayores de 30 nucleótidos actúan activando la 2',5'-oligoadenilato sintetasa. La 2',5'-oligo AMP activa la ribonucleasa L, NF- κ B y quinasas MAP. Estos eventos moleculares desencadenan la expresión de enormes cantidades de IFN en las células dendríticas no plasmocitoides durante la infección viral. El interferón actúa a través de un grupo de enzimas relacionadas que desencadenan una vía defensiva (vía 2'-5'A sintetasa/ribonucleasa L). La ribonucleasa L es la enzima clave que es activada por pequeñas moléculas 2-5A. Este evento modifica el estado de activación de la enzima. Una vez activada, la RNAasa inhibe la síntesis de proteína viral y previene de este modo la replicación viral.

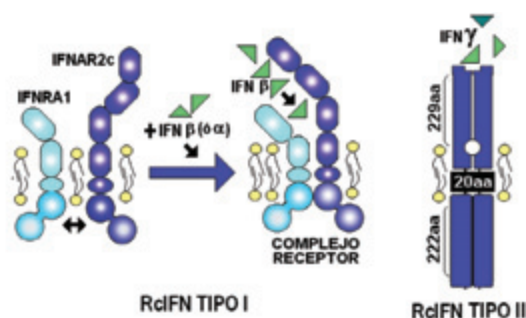


Figura 5. Receptores tipo I y II del IFN. El IFN- α , el IFN β y el IFN- ω se unen al mismo receptor (receptor I). El gen que codifica para el receptor de los IFN- α , β y γ se encuentra en el cromosoma humano 21q22.1. El receptor es heterodimérico y está formado por el IFNAR1, una proteína integral de membrana de 550 residuos, y otra proteína integral de membrana, el IFNAR2, de 487 residuos. Los dominios extracelulares del IFNAR1 y 2 están compuestos por varios dominios repetitivos símil fibronectina III. En presencia de IFN, las dos cadenas se unen en un complejo funcional que inicia la señal de transducción. La transducción de señales mediada por el receptor de IFN implica la fosforilación de quinasas asociadas al receptor.

El receptor del IFN- γ es una proteína de transmembrana que forma dímeros cuando se une al ligando. Presenta un peso molecular de entre 70 y 160 kD y se expresa en todas las células a excepción de los eritrocitos. No existe relación entre los receptores de IFN de tipo I (α β u ω) y el receptor de IFN- γ . Se ha descrito también un receptor soluble de IFN- γ que probablemente actúe regulando la respuesta inmune. Las dos subunidades están implicadas en la transducción de la señal, a diferencia de los receptores de IFN de tipo I, donde sólo una cadena está implicada en la transducción.

eritrocitos. También en las células somáticas epiteliales, endoteliales y varias estirpes tumorales.

Efectos biológicos de los interferones

Los IFN poseen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores. Dichos efectos son determinados por la acción de diversas proteínas sintetizadas en las células una vez que los IFN han interactuado con sus receptores, tal y como se ha descrito en el apartado anterior.

Efectos antivirales

Los IFN inhiben la replicación viral y además protegen de muchos otros agentes infecciosos tales como bacterias, rickettsias, parásitos y hongos.

Los IFN se producen precozmente y en grandes cantidades en las enfermedades virales, participan en la recuperación del paciente y la administración exógena inhibe el desarrollo de dichas enfermedades. Las acciones antivirales de los IFN son indirectas. Los IFN inducen en las células infectadas o sensibles a los virus, la producción de más de dos docenas de proteínas efectoras. Estas proteínas inhiben la traducción, la transcripción, el procesamiento proteico, la maduración del virus y la liberación de los viriones. Los IFN tipo I (IFN- α e IFN- β) son los más importantes en la inducción de la resistencia celular a la infección viral.

Se inicia ésta con la activación enzimática. Estas enzimas interfieren con la producción de proteínas virales activando enzimas que degradan el ARN antes de que sea trasladado a proteínas. La 2'5'-OAS activada por dsRNA de origen viral cataliza la síntesis de pequeños oligonucleótidos a partir de ATP, los cuales se unen y

activan a una segunda enzima latente, una endonucleasa (RNAsa L) que degrada el ARN predominantemente viral. La inducción de la familia de proteínas Mx (producida sólo en respuesta a los IFN α y β) inhibe la transcripción del ARNm del virus de la gripe y del virus de la estomatitis vesicular (VSV), sin afectar la replicación de muchos otros virus.

La proteinquinasa dsRNA-dependiente interfiere con la síntesis de proteínas virales mediante la fosforilación de la subunidad- α del factor 2 de iniciación de la síntesis proteica (el F2), inactivándolo y ejerciendo así un papel supresor de la síntesis de proteínas. El efecto antiviral adicional del IFN incluye la inducción de la glucosiltransferasa, que puede glicosilar las proteínas virales e impedir su empaquetamiento, liberación y virulencia, así como otros mecanismos menos conocidos. Además de inhibir la replicación viral, los IFN tipo I aumentan la vulnerabilidad a la apoptosis de las células infectadas inducida por virus, un mecanismo que limita la diseminación viral. La apoptosis de las células infectadas incrementa la entrega de antígenos a las células presentadoras de Ag y de esta manera contribuye a la inmunidad adquirida.

Efectos antiproliferativos

La producción de IFN puede producirse en respuesta a tumores, presuntamente a través del reconocimiento por parte de los leucocitos de componentes extraños de las células tumorales. La actividad antiproliferativa del IFN se produciría a través de diversos mecanismos:

- Efecto antiproliferativo directo sobre las células tumorales. Efecto antagónico sobre la expresión de diversos protooncogenes. Los IFN, en particular el IFN- α y IFN- β , interfieren con el crecimen-

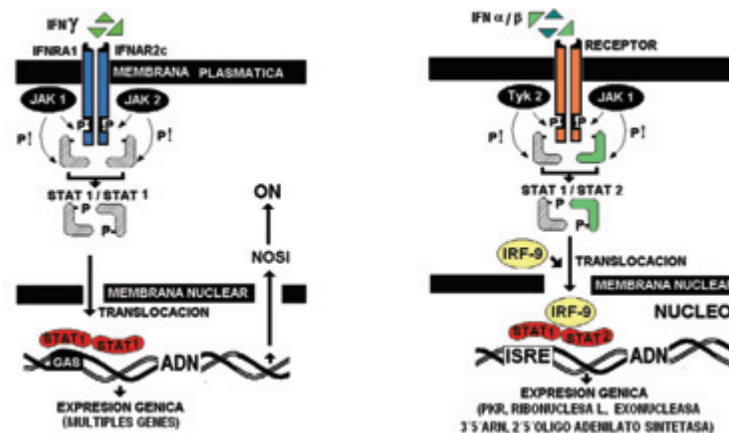


Figura 6. Señal de transducción del receptor de IFN tipo I y II. La unión del IFN- γ a su receptor (ilustración de la izquierda) induce la oligomerización del mismo. Este evento origina la activación de las quinasas asociadas al receptor JAK 1 y 2 (Janus kinases 1 y 2), que fosforilan el dominio citoplasmático del receptor de IFN- γ . Los residuos tirosina fosforilados inducen el reclutamiento de proteínas que posee la región SH2 (phosphotyrosine/SRC-homology-2 domain). Las proteínas STAT (signal transducers and activators of transcription) que presentan esta región se unen a las fosfotirosinas del receptor. La proteína STAT constituye un factor de transcripción citoplasmático que posteriormente es translocado al núcleo, previa dimerización con otra proteína STAT. Los homodímeros de STAT1 activan otro elemento respondedor, el GAS (gamma interferon stimulants), que también activa la transcripción para la síntesis de numerosas proteínas involucradas en el efecto biológico del IFN. STAT induce la expresión del factor de transcripción IRF-1 que se une a los sitios promotores del gen de la sintetasa del óxido nítrico inducible (NOSi) aumentando la expresión de la NOSi implicada en la producción de óxido nítrico (NO).

La respuesta celular al IFN- β (ilustración de la derecha) está mediada por el receptor de IFN presente en muchos tipos celulares. Este receptor es heterodimérico y está constituido por el IFNAR1 y el IFNAR2. En presencia de IFN- β , las dos cadenas se unen formando un complejo funcional, que inicia la señal de transducción. Luego del ensamblado del complejo receptor, el dominio intracelular del IFNAR1 y el IFNAR2 se asocia a dos quinasas de tirosina de la familia Janus, JAK1 y Tyk2, que se transfosforilan mutuamente y fosforilan el receptor. El IFNAR1 y el IFNAR2 fosforilado se unen a STAT1 y STAT2. Las proteínas STAT se dimerizan y migran al núcleo donde activan la transcripción de múltiples genes. Tanto la proteína STAT1 α como la STAT1 β pueden asociarse con la STAT2 para formar, tras la fosforilación, el complejo ISGF-3 α (IFN-stimulated gene factor 3 α). Este complejo se une con una proteína ligada al ADN denominada p48, formando en el núcleo celular un factor de transcripción activo denominado ISFG3, el cual se asocia a una secuencia de ADN o región promotora denominada ISRE (IFN-stimulated response element). El IFN- α y el IFN- β utilizan el mismo receptor de membrana pero con diferentes respuestas celulares. El IFN- α se une al IFNAR1 y al IFNAR2 con mayor estabilidad que el IFN- β . La estabilidad del complejo-receptor de IFN ha sido postulado como un mecanismo capaz de afectar la señal de transducción. Los genes activados por interferón incluyen a la PKR; Rnasa L, exonucleasa 3'-5' RNA, 2'-5' oligo adenilato sintetasa dependiente de ARN doble cadena, PML, mx1 (mxA, mxB) [MxA y MxB son proteínas inducidas por interferón en células humanas y están relacionadas con proteínas de ratón Mx1, que le confieren resistencia relativa al virus de la influenza]. Además de la transducción de la señal por JAK-STAT, el receptor de interferón (IFNAR) también inicia señales de transducción a través de otras vías (MAPK [P38 mitogen-activated protein kinase] y PI3K [phosphatidylinositol 3-kinase]). Algunos virus son capaces de inhibir la producción de IFN; Flavivirus (dengue, Hep C virus), Herpesvirus (HSV). La sensibilidad de los virus al interferón es variable. De hecho el virus de influenza es particularmente resistente.

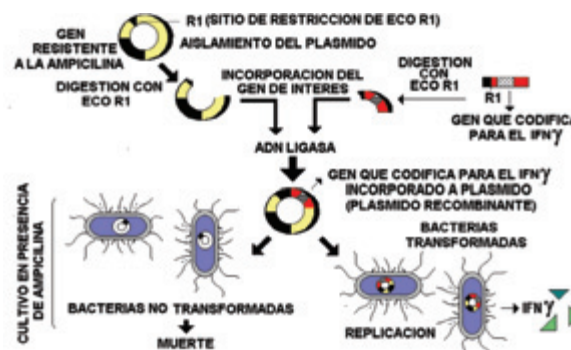


Figura 7. Biotecnología aplicada a la producción del interferón recombinante. Un plásmido bacteriano con un gen que confiere resistencia a la ampicilina y un sitio de restricción R1 es utilizado para clonar un fragmento heterólogo de ADN que codifica para el interferón flanqueado con un sitio R1. Tanto el plásmido como el fragmento de ADN foráneo es digerido por EcoRI y luego ambos son unidos por una ligasa. El plásmido resultante resistente a la ampicilina es utilizado para transformar bacterias que se replican en un medio de cultivo rico en ampicilina.

to y proliferación tanto de células tumorales como de células normales mediante la prolongación del ciclo celular. No obstante, hay diferencias significativas entre las células normales y las tumorales en su sensibilidad a la actividad antiproliferativa de los interferones. Las combinaciones de IFN (α o β combinados generalmente con γ) son sinérgicas en sus efectos antiproliferativos.

- Activación de células efectoras citotóxicas del sistema inmune (linfocitos T sensibilizados, células NK y macrófagos activados). Los IFN aumentan la expresión de antígenos tumorales, incrementando así su reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos.

- El IFN modula la producción de anticuerpos, lo que puede también afectar el crecimiento tumoral.

- Depleción de metabolitos esenciales. Los IFN inhiben la inducción de la ornitina decarboxilasa (ODC) reduciendo la biosíntesis de poliaminas esenciales. La inducción de la enzima intracelular IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa, que degrada el triptófano) por el IFN- α podría jugar un importante papel en la actividad antiproliferativa a través de la privación de este aminoácido esencial (L-triptófano).

- Inducción de la 2'5'-OAS.
- Inhibición de la actividad mitógena de diversos factores de crecimiento: CSF-1, PDGF, EGF (factor de crecimiento epidérmico), IL-2 e IL-4.

Efecto inmunomodulador

La acción del IFN- α y el IFN- β sobre los mecanismos inespecíficos de defensa se basan sobre todo en la estimulación de la actividad de los macrófagos y células NK. Los IFN (sobre todo el IFN- γ) estimulan la síntesis de las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF, las cuales aumentan la activación y la expresión de receptores para el frag-

mento constante de las inmunoglobulinas (FcR) y para la fracción C3 del complemento. Estos mecanismos favorecen la fagocitosis de inmunocomplejos. Colectivamente, este efecto potencia los mecanismos efectores líticos de los microorganismos, mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por células NK. No obstante, concentraciones superiores de IFN- β causan un efecto contrario, inhibiendo la actividad NK.

La modulación de la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es uno de los efectos mejor caracterizados de los IFN. De hecho, los tres tipos de IFN (α , β , y γ) son capaces de estimular la expresión de antígenos de clase I en la superficie celular, mientras que la expresión de antígenos de clase II es estimulada sobre todo por el IFN- γ .

Los IFN también ejercen su acción sobre los mecanismos inmunológicos específicos. Esta propiedad puede implicar nuevas perspectivas en el tratamiento de diversas enfermedades de supuesta o probada etiología autoinmune. En general, su efecto es ambivalente, dado que puede tanto aumentar como disminuir la inmunidad celular o humoral dependiendo de la dosis, momento de su administración y genotipo del receptor. En el Cuadro 5 se resumen los efectos inmunomoduladores conocidos de los interferones.

Visión general de la farmacología con citoquinas

Las citoquinas son producidas por ingeniería genética en células procariotas y eucariotas y su disponibilidad ha permitido su aplicación terapéutica. Desde su introducción en la práctica clínica se han acumulado numerosas evidencias sobre los efectos colaterales de la inmunoterapia con citoquinas, los cuales son el resultado de la estimulación de la respuesta inmune o bien una consecuencia de la alteración de la homeostasis del sistema inmune (disregulación).

Cuadro 5. Efectos inmunomoduladores de los IFN.

Efecto	IFN alfa/beta	IFN gamma
Activación de los macrófagos	+	++
Activación de células NK	+	+
Expresión del MHC de clase I	+	+
Expresión del MHC de clase II	+	++
Secreción de IL-1	-	+
Secreción de TNF	-	+
Secreción de IL-6	-	+
Expresión de receptores de Fc y C3	-	+
Diferenciación de células T a CD4+/ CD8+	-	+
Proliferación de linfocitos Th1	-	+
Proliferación de linfocitos Th2	-	-

La estimulación frecuentemente produce efectos que van desde el síndrome gripal a la exacerbación de enfermedades latentes. La pérdida de tolerancia (autoinmunidad) es probablemente la mayor manifestación de la pérdida de regulación del sistema inmune. Las enfermedades autoinmunes más frecuentemente inducidas son la tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, psoriasis, diabetes, esclerosis múltiple. Otras consecuencias del tratamiento con citoquinas son la formación de anticuerpos contra las citoquinas.

El síndrome gripal es el efecto más frecuente de los tratamientos con interferón, IL-1, IL-2, IL-3 o TNF. De las citoquinas mencionadas la IL-2 es probablemente la que produce efectos más severos, incluyendo daño endotelial con extravasación de proteínas plasmáticas y plasma. Clínicamente cursa con hipotensión, edema, congestión pulmonar, complicaciones cardiovasculares, oliguria e inmunosupresión.

Bibliografía consultada

- M. Ahmed, M. O. McKenzie, S. Puckett, M. Hojnacki, L. Poliquin and D. S. Lyles. 2003. Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J. Virol.* 77:4646-4657.
- S. Akira and K. Takeda. 2004. Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 4:499-511.
- C. F. Basler and A. Garcia-Sastre. 2002. Viruses and the type I interferon antiviral system: induction and evasion. *Int. Rev. Immunol.* 21:305-337.
- B. Barnes, B. Lubyova and P. M. Pitha. 2002. On the role of IRF in host defense. *J. Interferon Cytokine Res.* 22:59-71. [PubMed] [Full Text].
- T. Decker, M. Müller, S. Stockinger. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nature Reviews immunology*; 2005; 5, 675-687.
- S. Goodbourn, L. Didcock and R. E. Randall. 2000. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 81:2341-2364.
- L. Guidotti, L. and F. V. Chisari. 2001. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu. Rev. Immunol.* 19:65-91.
- D. Levy, I. Marie and A. Prakash. 2003. Ringing the interferon alarm: differential regulation of gene expression at the interface between innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 15:52-58.
- I. Marie, J. E. Durbin and D. E. Levy. 1998. Differential viral induction of distinct interferon-alpha genes by positive feedback through interferon regulatory factor-7. *EMBO J.* 17:6660-6669.
- D. Russell-Harde, T. C. Wagner, H. D. Pérez, E. Croze. Formation of a uniquely stable type I interferon receptor complex by interferon beta is dependent upon particular interactions between interferon beta and its receptor and independent of tyrosine phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Feb 16;255(2):539-44.
- M. Sato, T. Taniguchi and N. Tanaka. 2001. The interferon system and interferon regulatory factor transcription factors—studies from gene knockout mice. *Cytokine Growth Factor Rev.* 12:133-142.
- G. Sen. 2001. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol.* 55:255-281.
- T. A. Stewart. 2003. Neutralizing interferon alpha as a therapeutic approach to autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 14:139-154.

*

En esta revisión se identifican nuevos transmisores del prurito tales como: activadores de proteinasa, cannabinoides, receptores de vanilloide y nuevos receptores de histamina.

Paus R
J Clin Invest 2006;116:1174-1181

LFdeM

*

En un estudio doble ciego realizado en 60 pacientes, se utilizó tacrolimus al 0,1% en pitiriasis alba. Aplicado dos veces por día durante 9 semanas, resultó efectivo para resolver la hipopigmentación.

Rigopoulos D
Br J Dermatol 2006;155:152-152

LFdeM

*

En un paciente con granuloma piógeno que recidivó después de dos electrocoagulaciones, se utilizó con excelente resultado imiquimod 5% dos veces por semana durante 14 semanas.

Goldenberg G
J Dermatolog Treat 2006;17:121-123

LFdeM

Publicación de Trabajos en la Sección Dermatólogos Jóvenes

Estructura del trabajo

En esta sección los dermatólogos en formación tendrán un espacio donde podrán publicar en forma sintética (a modo de poster) diversos temas de interés. Podrán publicar sus trabajos en esta Sección alumnos del Curso de Especialistas de Dermatología, residentes y/o concurrentes, con menos de 5 años en la especialidad.

La Sección tendrá un enfoque netamente didáctico.

Se expondrán temas en forma clara y concisa, destacando por sobre todo el contenido visual (fotos clínicas, gráficos, cuadros y/o algoritmos), con el objetivo de facilitar la fijación y el aprendizaje de patologías frecuentes en Dermatología. La organización y disposición del trabajo son libres y quedarán a criterio de los autores. Se podrán incluir fotos, cuadros, gráficos y textos concisos.

En la selección de los trabajos se tendrán en cuenta su originalidad y creatividad.

Se entregará un diskette con el bosquejo del diagrama final donde constará claramente la distribución general del trabajo (ubicación del título, imágenes, textos y/o cuadros, fuente, fondo, etc.)

Bosquejo del trabajo: Impreso en papel blanco, tamaño legal (25,5 x 31,5 cm), con márgenes superior e inferior de 3 cm y laterales de 2,5 cm.

Página de título

Se integra con el título, nombre completo de los autores, grado máximo académico u hospitalario, nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo, e-mail y dirección del autor responsable.

Textos

Mediante número correlativo arábigo acorde con su ubicación en el diagrama final (de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha).

Ilustraciones

Se pueden incorporar tablas, gráficos y fotografías conforme al reglamento y normas generales de presentación de artículos. No se incluirá bibliografía.

SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Caso 1

Úlcera de pierna en paciente en hemodiálisis

Leg ulcer on a patient undergoing hemodialysis

María Dolores Salduna*, María Kurpis**, Verónica Saurit***, Enrique Valente*, Claudio Mainardi*, Iliana Garay*, Alejandro Ruiz Lascano****

* Médico Dermatólogo. ** Médica Anatomopatóloga. *** Médica Reumatóloga. **** Jefe de Servicio de Dermatología. Servicios de Dermatología, Reumatología y Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba. Unidad Académica del Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba, Pcia. de Córdoba, Rep. Argentina.

Mujer de 25 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, insuficiencia cardíaca derecha severa, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal crónica asociada con hiperparatiroidismo secundario. En hemodiálisis hace 5 años. Antecedente de trombosis de la fístula de diálisis en dos oportunidades. Medicada con amiodarona, digoxina, warfarina, carbonato de calcio, vitamina D y eritropoyetina.

Consultó por úlcera en región anteroexterna de pierna izquierda (Foto 1) de cuatro meses de evolución, de 2 por 1,5 cm de diámetro, dolorosa; no presentaba adenopatías, sus pulsos eran normales, sin patología varicosa. Se realizó biopsia de piel hasta celular subcutáneo enviándose una muestra a microbiología y a anatomía patológica. Se trató empíricamente con ciprofloxacina 500 mg/día y prednisona 15

mg/día.

Exámenes complementarios: ANA, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y serologías para hepatitis negativos, calcemia 10 mg/dl (8,5-10,5), fósforo sérico 7,7-6,2 mg/dl prediálisis (2,6-4,5), PTH 703 (200 en renales crónicos) y producto fosfocálcico 77 (menor 55), fosfatasa alcalina 600 (240-480), albúmina 3,8, índice de masa corporal 22,6.

Anatomía patológica: material amorfo basófilo en la capa media de arteriolas de dermis profunda y del tejido celular subcutáneo, con hiperplasia de la íntima (Foto 2).

Evolución: la paciente falleció por sepsis a punto de catéter central dos meses posteriores al diagnóstico.

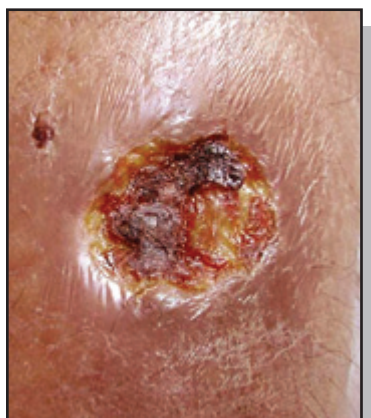


Foto 1. Úlcera pierna, con costra fibrinohemática. Piel circundante con hiperpigmentación reticulada.

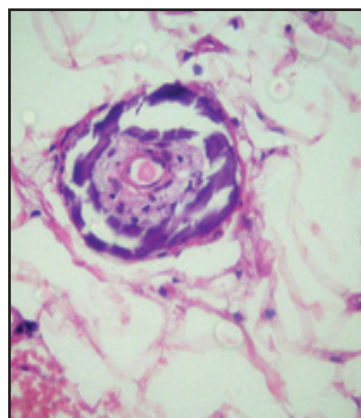


Foto 2. Material amorfo basófilo en la capa media de arteriolas de dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

Diagnóstico: calcifilaxis o arteriopatía calcificante urémica**Comentario**

La calcifilaxis, también llamada arteriopatía calcificante urémica, se caracteriza por necrosis cutánea progresiva secundaria a la calcificación de vasos pequeños y medianos.

Su frecuencia se ha incrementado en los últimos años.¹⁻⁵ Ocurre con mayor frecuencia en enfermos renales terminales en asociación con diálisis, ocasionalmente en prediálisis y trasplantados renales. También se ha descrito en asociación con otras patologías.⁶

La patogenia y los factores de riesgo no están claramente establecidos. Se describen varios factores de riesgo en estudios *caso-control* en pacientes insuficientes renales en diálisis: sexo femenino (etnia caucásica), fósforo sérico elevado,^{1,4} diabetes, diálisis peritoneal, elevación del producto fosfocálcico, terapia combinada de calcio y vitamina D,¹ disminución de albúmina sérica, fosfatasa alcalina elevada.⁴ El hiperparatiroidismo secundario debería ser investigado con niveles de parathormona activa,¹ la eritropoyetina en análisis univariados tendría su rol.⁴ En otros informes de casos se citan, como factores de riesgo, el calcio sérico elevado (corregido según albúmina),⁵ estados de hipercoagulabilidad,⁷⁻⁹ la anticoagulación con warfarina⁸ y la obesidad.⁵ Otros potenciales disparadores son el uso de corticoides, inmunosupresores o productos sanguíneos.⁵ El riesgo de calcifilaxis tiende a incrementarse con la duración del tiempo de diálisis.¹⁰

Clínicamente se presenta como placas o nódulos eritematosos dolorosos que fácilmente pueden ser confundidos con celulitis, a veces máculas o placas reticuladas, moteadas violáceas tipo livedo reticularis que pueden progresar a úlceras, usualmente considerado signo clínico de esta condición.^{1,5,10} Existe una tendencia a desarrollarse en zonas de trauma previo.²

La mortalidad es alta (80% cuando hay ulceración),¹ y las lesiones

proximales tienen peor pronóstico. La infección es la principal causa de muerte en estos pacientes.⁴ La alta mortalidad se relaciona con las comorbilidades asociadas, entre ellas la enfermedad cardiovascular, la mala nutrición y la diabetes.¹ Las consecuencias de la *hiperfosfatemia* no tratada han adquirido más importancia en los últimos años, debido a recientes estudios que evidencian aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad terminal renal con fósforo sérico elevado y su rol en la calcificación cardiovascular.¹¹

Entre los métodos complementarios se pueden utilizar radiografías, donde podemos ver los distintos patrones de calcificación en los vasos; a veces son necesarias la biopsia confirmatoria o la gammagrafía ósea.

Los diagnósticos diferenciales son numerosos: vasculitis, infección, síndrome antifosfolípido, pioderma gangrenoso, necrosis por warfarina, fenómeno embólico, arteriosclerosis precoz, úlcera hipertensiva, insuficiencia venosa, calcificación metastásica.

El hecho de no tener un claro entendimiento de este síndrome dificulta su terapéutica.⁵

El tratamiento se basa en los cuidados de la herida y eventual desbridamiento, el control del fósforo sérico (menor de 6), la suspensión del uso de carbonato cálcico ya que induce hipercalcemia,⁵ el incremento de la frecuencia de diálisis con baja concentración de calcio,^{5,12} la paratiroidectomía cuando existe hiperparatiroidismo secundario severo.⁵ La terapia esteroidea, si no hay ulceración, se muestra beneficiosa en algunos pacientes.¹ Entre otras pruebas terapéuticas existen casos tratados con tiosulfato de sodio,² activador del plasminógeno (bajas dosis),⁸ oxígeno hiperbárico.¹³ En cuanto al uso de vitamina D y su contribución en el aumento de la incidencia de calcifilaxis se requieren más estudios.³

.....
María Dolores Salduna: Servicio de Dermatología, Hospital Privado de Córdoba. Naciones Unidas 346 – (CP 5016) Córdoba – Córdoba – Rep. Argentina. Fax: (54-351) 4688865. E-mail: hdv@tutopia.com
.....

 Referencias

1. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210-2217.
2. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, et al. Vascular ossification - calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis - calcific uremic arteriopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:4.
3. Coburn JW. An update on vitamin D as related to nephrology practice:2003. *Kidney Int* 2003;64 Suppl 87:S125-S130.
4. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324-332.
5. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int* 2003;63 Suppl 85:S122-S124.
6. Chavel SM, Taraszka KS, Schaffer JV, et al. Calciphylaxis associated with acute, reversible renal failure in the setting of alcoholic cirrhosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S125-S128.
7. Boccaletti VP, Ricci R, Sebastio N, et al. Penile necrosis. *Arch Dermatol* 2000;136:259-264.
8. Sewell LD, Weenig RH, Davis MD, et al. Low-dose tissue plasminogen activator for calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2004;140:1045-1048.
9. Wong JJ, Laumann A, Martinez M. Calciphylaxis and antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:849.
10. Srikureja W, Takahashi PY. 73-year-old woman with painful lower extremity ulcers. *Mayo Clin Proc* 2001;76:745-748.
11. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66 Suppl 90:S8-S12.
12. Lipsker D, Chosidow O, Martinez F, et al. Low-calcium dialysis in calciphylaxis. *Arch Dermatol* 1997;133:798-799.
13. Basile C. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calciphylaxis? Yes, more than hope. *Kidney Int* 2002;62:2300.

Caso 2

Área blanquecina en cuello

Whitish area in neck

Olga G. Pérez*, María C. Lubrano**, Alejandra Wagner**, Carlos A. Grosso***, Alberto Woscoff****

* Médica Dermatóloga. ** Médicas de Planta Dermatología. *** Jefe División Anatomía Patológica. **** Jefe División Dermatología. Profesor Titular Consulto UBA.
Hospital Naval "Pedro Mallo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Paciente masculino de 28 años, militar, sin antecedentes personales de importancia. Consulta por mácula blanquecina de límites netos localizada en el cuello, de 1 mes de evolución (Foto 1). La lesión era asintomática y había aumentado de tamaño en los últimos 3 días.

Examen físico: sin particularidades.

Rutina de laboratorio: sin particularidades.

Estudio histopatológico: epidermis con leve atrofia de un sector, degeneración hidrópica de la capa basal e incontinencia pigmentaria. En dermis papilar se observa homogenización de los haces de colágeno con infiltrado linfocitario en banda y vasos sanguíneos dilatados (Fotos 2 y 3).

Tratamiento: tópico con propionato de clobetasol en crema, con involución de la lesión.



Foto 1.

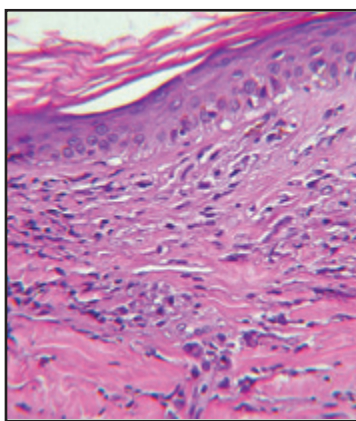


Foto 2.

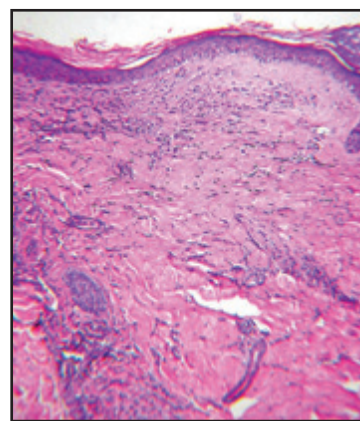


Foto 3.

Diagnóstico: liquen escleroso

El liquen escleroso es una dermatosis inflamatoria crónica poco frecuente que tiene predilección por la zona genital.

La relación femenino-masculino es de 10:1 a 1:1 según las series.¹

En el sexo femenino la distribución es bimodal, con máximos en edades prepúbere y posmenopáusia. En el sexo masculino es muy raro en niños, los mayores registros se encuentran entre los 30 y 50 años, y la localización extragenital es poco frecuente.^{2,3}

Actualmente y por consenso se lo denomina liquen escleroso; se ha descartado el término "atrófico", ya que histológicamente no todos presentan atrofia del epitelio de superficie.

A pesar de los adelantos en la fisiopatogenia de esta patología, su etiología permanece desconocida; pero hay suficiente evidencia que sugiere una etiología autoinmune,^{4,5} por las asociaciones con enfermedades de esta naturaleza (alopecia areata, vitiligo, enfermedad tiroidea, anemia perniciosa) halladas entre el 21,5% y 34% de los pacientes y porque más del 74% de éstos presentan autoanticuerpos, en particular, dirigidos contra la proteína 1 de la matriz extracelular (ECM-1).⁶

Estudios inmunogenéticos han demostrado aumento en la frecuencia de ciertos antígenos HLA clase II, sobre todo DQ7, marcador de inicio temprano de la enfermedad, DQ8 y DQ9, lo que sugiere una predisposición genética.⁶

El riesgo de malignización es exclusivo de la localización genital, y varía del 4 al 5% según sea hombre o mujer. Se destaca por su frecuencia el carcinoma espinocelular, y en orden decreciente carcinoma verrugoso, carcinoma basocelular y, más raro, melanoma.^{6,7}

Estudios realizados en ratones, que luego se extrapolaron a humanos, determinaron una disminución o ausencia de CD44 en queratinocitos (ARNm y niveles de proteínas). La molécula CD44 es una glicoproteína de membrana, principal receptor de superficie celular para hialuronato.⁸ No obstante, el daño epidérmico que causaría dicha alteración no es conocido.

Ha sido propuesta una etiología infecciosa, con espiroquetas del género *Borrelia* como agente causal. Durante la pasada década el hallazgo más constante correspondió a *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Los resultados son contradictorios. Varios estudios han demostrado que esta asociación no ocurre en EE.UU.; mediante cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pudo detectarse la presencia de *Borrelia afzelii* tanto de lesiones de liquen

escleroso genital y extragenital de una paciente austríaca⁹ y el ADN de *B. afzelii* y *B. garinii* en biopsias de pacientes de Alemania y Japón.¹⁰

Otro estudio dirigido al análisis de proteínas fibrogenéticas (factor de crecimiento transformante beta 1 [TGF-β1], TGF-β2, TGF-β3 y factor de crecimiento de tejido conectivo [CTGF] por PCR) demostró un aumento solamente de TGF-β1 en la piel lesional con marcada fibrosis en la dermis.¹¹

Hay aumento de productos de peroxidación de lípidos, daño oxidativo al ADN y oxidación proteica en todas las lesiones de liquen escleroso, junto con deficiencia de enzimas antioxidantes, lo cual revela un nuevo mecanismo fisiopatológico que podría contribuir a la esclerosis, autoinmunidad y carcinogénesis.¹²

Otra etiología sería una forma superficial de morfea por la presentación simultánea o sucesiva de tales enfermedades constituyendo el síndrome de las escleroatrofias circunscriptas.¹³

Por ser un trastorno mediado por linfocitos T, la terapéutica de primera elección de las formas genitales son los corticoides potentes en forma tópica (propionato de clobetasol 0,05%) que, además de actuar sobre los linfocitos T, restauran el balance de la síntesis de colágeno, reversionen la distorsión de la membrana basal con vasoconstricción.¹⁴ De segunda línea son el propionato de testosterona al 2% en mujeres, los inhibidores tópicos de la calcineurina tacrolimus y pimecrolimus, los derivados de la vitamina D3 (calcipotriol 0,005%), la tretinoína al 0,025% y los antioxidantes.¹² Los retinoides sistémicos han sido empleados en los casos refractarios (acitretín 20 mg/día).

Los sitios más frecuentemente afectados en la localización extragenital son el cuello y hombros. También el propionato de clobetasol con o sin oclusión constituye el tratamiento de primera elección.⁴ En general, las lesiones extragenitales no responden tan favorablemente como las genitales a la terapéutica con corticoides potentes. Pimecrolimus al 1% en crema no ha resultado beneficioso.¹⁵ En niños, la terapia del liquen escleroso extragenital con corticoides tópicos y calcipotriol no ha dado resultados.³ El P.U.V.A tiene buena respuesta en los casos difíciles.¹⁶

.....
Dra. Olga Gabriela Pérez: Mario Bravo 1049 1ª 3 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Rep. Argentina. Tel: 49631803. Fax: 52365316. E-mail: operez@intramed.net
.....

Referencias

1. Vázquez MA, Della Giovanna P, Cabrera HN, García SM. Liquen escleroso y atrófico. Estudio a propósito de 50 casos. Arch Argent Dermatol 2001;51:47-53.
2. Leibowitch M. Lichen sclerosus. Semin Dermatol 1996;15:42-46.
3. Moreno M, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Liquen escleroso y atrófico extragenital en niños. Actas Dermosifiliogr 2000;91:385-389.
4. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. Br J Dermatol 2002;147:640-649.
5. Farrell M, Marren P, Dean D, et al. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. Br J Dermatol 1999;140:1087-1092.
6. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. Clin Exp Dermatol 2003;28:128-133.

7. Hassanein AM, Mrstik ME, Hardt NS, et al. Malignant melanoma associated with lichen sclerosus in the vulva of a 10-year-old. *Pediatr Dermatol* 2004;21: 473-476.
8. Kaya G; Saurat JH. Restored epidermal CD44 expression in lichen sclerosus et atrophicus and clinical improvement with topical application of retinaldehyde. *Br J Dermatol* 2005;152:570-572.
9. Breier F, Khanakah G, Stanek G, et al. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001;144:387-392.
10. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol* 1997;133:41-44.
11. Tsunemi Y, Ihn H, Saeki H, et al. A case of lichen sclerosus et atrophicus with marked fibrosis in the dermis: analysis of fibrogenetic cytokines by reverse transcriptase- polymerase chain reaction. *J Dermatol* 2004;31:142-145.
12. Sander CS, Ali I, Dean D, et al. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2004;151:627-635.
13. Borda J, Abulafia J, Jaimovich L. Síndrome de las escleroatrofias circunscriptas. *Arch Argent Dermatol* 1967;17:109-119.
14. Marini MA. Terapéutica del liquen escleroso y atrófico anogenital. *Act Terap Dermatol* 2003;26:168-170.
15. Arican O, Ciralik H, Sasmaz S. Unsuccessful treatment of extra-genital lichen sclerosus with topical 1% pimecrolimus cream. *J Dermatol* 2004;31: 1014-1017.
16. Kreuter A, Jansen T, Stucker M, et al. Low- dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:30-32.

*

El síndrome de Mc Cune Albright se caracteriza por pubertad precoz, manchas café con leche y displasia fibrosa de huesos. El tratamiento de la pubertad precoz con ketoconazol, acetato de ciproterona o testolactona no parece ser siempre efectivo en el enlentecimiento de la maduración ósea. El tamoxifeno, uno de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos, sería otra opción terapéutica que está siendo evaluada con buenos resultados.

Sawathiparnich P, et al.
J Pediatr Endocrinol Metab
2006;19:81-86

MAG

*

Los antibióticos que se emplean para el estafilococo dorado, una de las causas más frecuentes de infección de los tejidos blandos, continúan evolucionando. Penicilina y cefalosporinas dan lugar a otros antibióticos que son efectivos aun para cepas metilicina resistentes (MRSA). Vancomicina ha sido en estos casos el "gold standard", pero hay nuevas opciones: quinupristin, dalfopristin, daptomycin, tigecycline y linezolid.

Peppard WS
Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:357-366

LFdeM

*

Un paciente de 33 años, con lesiones extensas de papulosis linfomatoide o enfermedad de Degos, murió a causa de múltiples perforaciones en intestino delgado. El laboratorio mostró una mutación del factor V de Leiden y la presencia de anticoagulante lúpico. A pesar del complejo tratamiento instituido, no se pudo evitar el compromiso sistémico.

Hohwy
Acta Derm Venereol 2006;86:245-247

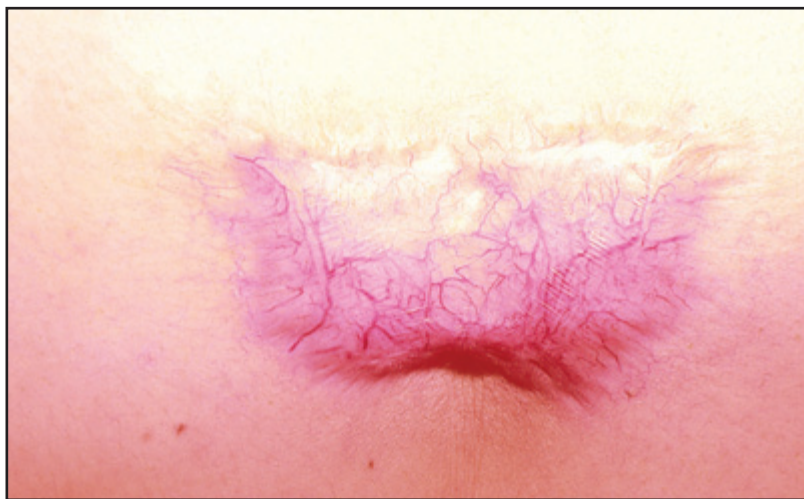
LFdeM

SECCIÓN LA PIEL EN LAS LETRAS

Sarah Cinque, María Inés Hernández, Alejandra Abeldaño

“El pelirrojo sale del baño con los pelos enjuagados, los ojos brillantes, un toallón atado a la cintura y un medallón de oro colgado en el pecho que resalta la cicatriz grosera, con queloide. Siéntase en frente al ex boxeador, alisa la tapa violeta de la mesa y dice: “¿Dónde?”. El ex boxeador contesta: “¿Dónde qué?”. ¿Dónde están las joyas?, responde el pelirrojo mirándome de reojo.

“El Estorbo”
Chico Buarque



El autor

Francisco (Chico) Buarque de Hollanda nació en Río de Janeiro, Brasil, en 1944 y es el cuarto entre los siete hijos del historiador y sociólogo Sergio Buarque de Hollanda y la pianista aficionada Maria Amélia Cesário Alvim.

En 1961 publicó sus primeras crónicas escolares en el periódico por él bautizado Verbâmidas. Soñaba verlas publicadas algún día en las grandes revistas semanales, al lado de cronistas consagrados.

Desde la juventud fue un fuerte opositor de la dictadura durante el régimen militar, período por el cual estuvo exilado en Europa. Desde entonces, sus obras están impregnadas por la preocupación social.

Actualmente, es considerado un importante integrante de la historia del arte en Brasil, un artista de los teatros, del cine y de las páginas.

Publicó las obras de teatro Roda viva (1968), Calabar (1973), Gota d'água (1975), Ópera do malandro (1979) y la novela Fazenda modelo (1974), entre otras. El Estorbo es su primera novela, por la cual ganó el Premio Jabuti de Literatura a la mejor obra de ficción.

En el año 2000, basado en el libro homónimo, Ruy Guerra lanza la película El Estorbo que concurrió a la Palma de Oro en el 53º Festival Internacional del Cine de Cannes.