



# Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

#### Directora

Liliana Olivares

#### Director Honorario

Alberto Woscoff

#### Secretaría de Redacción

Elina Dancziger

#### Comité de Redacción

Alejandra Abeldaño  
María Amelia García  
Manuel Giménez  
Roberto Glorio  
Liliana Moyano de Fossati  
Graciela Rodríguez Costa

#### Comisión Directiva SAD

##### Presidente

Horacio A. Cabo

##### Vicepresidente

Esteban Saraceno

##### Secretaría General

Patricia Troielli

##### Secretaría Científica

Patricia Della Giovanna

##### Tesorero

Eduardo Rodríguez

##### Protesorero

Roberto Retamar

##### Secretaría de Actas

María Antonia Barquin

##### Archivista

Alcira Bermejo

##### Vocales Titulares

Miguel Ángel Allevato  
Ramón Fernández Bussy

Miguel Ángel Mazzini

Nicolás Bellincioni

Ariel Blaustein

Cristina Pascutto

Luis Sevinsky

#### Vocales Suplentes

Gustavo Carrera

Roxana Del Aguila

Carlos Marise

Oscar Alvarez

Carlos Consigli

María Ranaletta

María Inés Garlatti

#### Organo de Fiscalización

Susana Block

Abraham Man

Carlos Lurati

#### Consejo Editorial

##### Argentina

Abulafia, Jorge

Biagini, Roberto

Casala, Augusto

Jaimovich, León

Pecoraro, Vicente

Stringa, Sergio

Viglioglia, Pablo

##### Alemania

Czarnetzki, Beate

Orfanos, Constantin

Plewig, Gerard

##### Austria

Wolff, Klaus

##### Australia

Cooper, Alan

#### Brasil

Rivitti, Evandro

Sampaio, Sebastiao

#### Canadá

Krafchik, Bernice

#### Chile

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

Belich, Simón

Civatte, Jean

#### México

Domínguez Soto, Luciano

Ruiz Maldonado, Ramón

#### Italia

Caputo, Ruggero

#### Reino Unido

Marks, Ronald

Ryan, Terence

#### Uruguay

Vignale, Raúl

Dermatología  
Argentina

na. Es una publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología, Av. Callao 852 - 2° P (1023) Capital - Tel. 4814-4915/6. E-mail: sad@sad.org.ar. Editada por Publicaciones Latinoamericanas SRL. R. Carrillo 294 (1275) Capital. Tel.: 43053310. E-mail: p-latino@netizen.com.ar

Publicación trimestral. © Copyright 1995 Sociedad Argentina de Dermatología. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información sin la autorización por escrito del titular del Copyright. Se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.



# Dermatología Argentina

## Sumario

---

### Editorial

- Una revista...una Sociedad... un país... 260  
L. Olivares
- Breve reseña histórica 262

---

### Educación Médica Continua

- Del angioqueratoma a la enfermedad de Fabry 263  
P. Della Giovanna

---

### Trabajos originales

- Carcinoma espinocelular con infiltración perineural 274  
A. Bessone, A. González, V. Muñiz Saavedra, S. De Francesco, J. G. Casas, S. Cortez
- Dermatosis neutrofílica (vasculitis pustular) del dorso de las manos 278  
R. Villa, A. Torres Cortijo, R. Ciancio, P. Peláez
- Linfoma B en un paciente HIV positivo 284  
V. Villoldo, O. Forero, M. Dionisio, J. Anaya, G. Magariños, G. Pizzariello
- Manifestaciones cutáneas inusuales en un linfoma anaplásico de células grandes primario nodal, AKL negativo 292  
I. Garay, C. Ruiz Solís, M. Kurpis, J. J. García, A. Ruiz Lascano
- Lupus miliar disseminado facial 297  
C. Fussi, J. Villada, M. B. Leroux, M. Fristchy, J. Monti, R. Fernández Bussy

**Sección Trabajos de Investigación**

- Tetraciclinas en el tratamiento de la psoriasis 307  
E. Chouela, R. Fleischmajer, G. Pellerano, N. Poggio, M. Demarchi, R. Mozzone, S. Camusso

**Caso clínico**

- Necrosis grasa noduloquística 314  
M. de la Fuente, L. Samengo

**Sección Inmunodermatología**

- Péptidos antimicrobianos: defensinas y catelicidinas 316  
A. Woscoff, P. Troielli, M. Label, R. Kolliker-Frers

**Sección Cuál es su Diagnóstico**

- Caso 1. Tumor en la región occipital 323  
C. Ducasse, I. Garay, C. Ruiz Solís, M. Kurpis  
Caso 2. Lesión tumoral en pabellón auricular en un paciente de 68 años 325  
M. Marini, J. López Beltrán, F. Starck, G. Magariños

**Sección Patología Regional**

- Carcinoma desarrollado en úlcera crónica por leishmaniasis 328  
E. Zanotti, S. Moreno, R. Samson de Qüeiro, J. Vasvari, M. Monteros Alvi

**Sección "La Piel en la Letras"**

- "El combate perpetuo" 329  
S. G. Carbia, R. Glorio

**Carta al Editor**

- Consenso Con-Sentido 330  
A. Lavieri

**Sección Dermatólogos Jóvenes**

- Liquen plano 303  
S. Gusso, B. Narbona, M. Díaz

**Perlas Dermatológicas**

- A. Woscoff, J. Bernabó, A. Ruiz Lascano



## EDITORIAL

# Una revista...una Sociedad... un país...

*Con este número, Dermatología Argentina, completa sus primeros 10 volúmenes.*

*Diez años en la vida de una publicación científica no es poco tiempo. Como ocurre con nuestras vidas, cuando nos detenemos y hacemos una mirada retrospectiva surgen logros, tropiezos, éxitos, y pérdidas, que han acontecido dentro de un marco institucional y nacional que, también, atravesó similares experiencias.*

*Los recuerdos se suceden, superponen, enredan y como un damero aparecen imágenes de nuestro quehacer, entretejidas con las circunstancias y la realidad de nuestra Sociedad y nuestro país.*

*Los primeros encuentros de trabajo por la revista, en el Hospital de Clínicas, donde todo era proyecto y creatividad, convocados por su "alma mater", su director, que nos infundía entusiasmo para aquel nuevo emprendimiento. Los meses transcurrían mientras nuestra "usina" crecía, hasta que tuvimos que mudarnos a la sede de la SAD para disponer de una apoyatura administrativa acorde con aquel crecimiento.*

*Dermatología Argentina, como una criatura, continuaba con su inexorable proceso evolutivo y lo hacía en medio de elecciones elecciones societarias y elecciones también en el país.*

*Más tarde sobrevino "un 11 de septiembre", "un corralito"... y el país entró en convulsión...*

*Y ¿nosotros...?*

*Nos preguntábamos si los laboratorios farmacéuticos o la empresa editora resistirían semejante caos.*

*Redactábamos editoriales esperanzadoras, en un intento de afirmarnos en nuestra potencialidad.*

*Paradójicamente, nuestra usina continuaba recibiendo trabajos, monografías para educación médica continua y en el exterior, se defendía nuestra postulación para el Mundial de Dermatología.*

*¡Sin duda que el balance de esta mirada ha sido alentador!*

*Es por ello, que el Comité de Redacción, al cumplir estos 10 años, quiere ver reflejado el esfuerzo de "todos en su conjunto".*

*Para ello ha destinado el próximo número de la revista, a la presentación de estos 10 años, recopilada en un "Índice por Temas y Autores"*

*Al recorrer sus páginas surge un sincero sentimiento de profunda satisfacción.*

*Satisfacción, por la concreción de una idea, la realización de un proyecto, el resultado de un trabajo fecundo.*

*Satisfacción, también, para usted estimado colega que con su lectura, con su aporte activo: con trabajos, sugerencias y disensos, ha hecho posible que Dermatología Argentina siga creciendo.*

*Al igual que un adolescente, Dermatología Argentina ha tenido y experimentará cambios o "crisis de crecimiento" de las que seguramente saldrá fortalecida, pues estuvo y está en el espíritu de los que trabajan en ella una auténtica vocación por la excelencia.*

*Estos 10 años de "producción dermatológica" ponen en evidencia una realidad: la capacidad que tenemos los argentinos de que, a pesar de las dificultades y las discrepancias, somos capaces de seguir proyectando y avanzando...*

*Para finalizar y en vísperas de un nuevo año, el Comité de Redacción, desea expresar a la familia dermatológica, su reconocimiento por la colaboración brindada y sus mejores augurios de paz, trabajo y felicidad.*

*Liliana M. Olivares  
Directora*



## Breve reseña histórica

*La Sociedad Argentina de Dermatología con una trayectoria ininterrumpida desde 1934, carecía de un órgano oficial de publicaciones. En general, los trabajos científicos y actividades, se publicaban en Archivos Argentinos de Dermatología. Durante la presidencia de la Prof. Ana Kaminsky en 1995, hubo diversas tratativas para que Archivos fuera el órgano oficial de la SAD. Por diversos motivos, no pudo llegarse a un acuerdo. La Comisión Directiva de ese entonces y destacados profesionales de la SAD, acordaron entonces emprender la temeraria tarea de fundar una revista que fuera el por años ansiado, órgano oficial, que se denominaría Dermatología Argentina. Como fue establecido en la primera editorial el anhelo común era que todas las revistas dermatológicas argentinas se aunaran para una revista dermatológica argentina, anhelo que hasta el presente no pudo cumplirse.*

*Fue designado Director el Prof. Alberto Woscoff, Secretaria de Redacción la Dra. Liliana Olivares y el Comité abajo mencionado. Las dificultades y contrariedades fueron múltiples. El soporte económico estuvo a cargo de Publicaciones Latinoamericanas SRL, con el aporte de laboratorios farmacéuticos.*

*Esto es sucintamente lo acontecido. Hoy en el décimo aniversario, cabe reconocer el esfuerzo de quienes integraron el Comité de Redacción, los revisores anónimos y en especial los autores de trabajos que confiaron en Dermatología Argentina.*

### Comité de Redacción

Director:	Prof. A. Woscoff (1995-2003) Dra. L. M. Olivares (desde 2004)
Director Honorario:	Prof. A. Woscoff (desde 2004)
Secretaria de Redacción:	Dra. L. M. Olivares (1995-2003) Dra. Elina Dancziger (desde 2004)
Directores Asociados:	Prof. C. F. Gatti (1995-1996) Prof. R. Galimberti (1995-1999) Prof. H. G. Crespi (1997-2000) Prof. Dr. R. Fernández Bussy (2000) Prof. Ana Kaminsky (2001-2003)
Comité de Redacción:	Dra. A. Abeldaño (desde 1995) Dra. E. Dancziger (1995-2003) Dr. J. Gil (1995-2000) Dr. O. Stringa (1995-2000) Dr. R. Achenbach (2001-2003) Dr. R. Glorio (desde 2001) Dra. L. Moyano de Fossati (desde 2001) Dra. M. A. García (desde 2003) Dra. G. Rodríguez Costa (desde 2003) Prof. M. Giménez (desde 2004)

# EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

## Del angioqueratoma a la enfermedad de Fabry

### From angiokeratoma to Fabry's disease

Patricia S. Della Giovanna\*

\*Médica dermatóloga. CETEL (Centro para el Estudio y Tratamiento de Enfermedades Lisosomales - Hospital Nacional "Prof. Dr. A. Posadas")

#### Introducción

Se denomina angioqueratoma a un grupo de malformaciones vasculares que se caracterizan por la presencia de dilatación de capilares superficiales con hiperqueratosis.<sup>1</sup>

Se describen diferentes tipos de angioqueratomas (Cuadro 1), siendo el corporal difuso, el marcador cutáneo de enfermedad lisosomal subyacente (recordar que se pueden presentar en forma aislada no sindrómica).<sup>2,6</sup>

Los lisosomas son estructuras intracelulares que contienen numerosas hidrolasas ácidas, que catabolizan proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, sulfatos, fosfatos y carbohidratos complejos. Existen numerosas enzimas lisosomales, que forman parte de una compleja vía metabólica, que reduce las macromoléculas en pequeños elementos, que luego son reutilizados por la célula o eliminados del organismo.

Cuando se produce un defecto genético específico de: enzimas, receptores enzimáticos, activadores proteicos, proteínas de membrana o transportadoras, se produce un bloqueo de la vía metabólica implicada, con la acumulación de productos metabólicos intermedios tales como: triglicéridos no degradados, esteroides, esfingolípidos, esfingomiélinas, gangliósidos y lipofuscinas. Estos productos se van acumulando en los lisosomas, los cuales van aumentando de tamaño, ocupando mayor espacio en la célula, interfiriendo con el normal funcionamiento de la mis-

ma. Esto da origen a un grupo heterogéneo de enfermedades denominadas: enfermedades por depósito lisosomal.<sup>6</sup> Se reconocen hasta el momento cincuenta enfermedades por depósito lisosomal; si bien en forma aislada son raras, como grupo tienen una incidencia de 1:7000 a 1:8000 nacidos vivos.<sup>6</sup>

Existen diferentes afecciones de depósito lisosomal (Cuadro 2) que presentan a nivel cutáneo angioqueratoma corporal difuso, siendo la más frecuente la enfermedad de Fabry.<sup>7,8</sup>

Dado que los angioqueratomas constituyen una manifestación temprana y visible de enfermedad de Fabry, es nuestro deber como dermatólogos, realizar un diagnóstico temprano de entidad, para instaurar el tratamiento específico disponible en la actualidad.

#### Patogenia

La enfermedad de Fabry es una enfermedad por depósito lisosomal que fue descrita por primera vez en forma independiente por dos autores: Fabry en Alemania, y Anderson en Inglaterra, en 1898.<sup>9,10</sup> En 1947 se la clasificó como una enfermedad de depósito, cuyo defecto enzimático fue detectado por Brady en 1967.<sup>11,12</sup> En 1986 se identificó el gen responsable y su secuencia completa fue determinada en 1989.<sup>13,14</sup>

Esta enfermedad tiene una prevalencia estimada entre 1:40.000 a 1:117.000 nacidos vivos, afecta a todas las etnias y es la segun-

**Cuadro 1.** Variedades clínicas de angioqueratomas

Tipo de angioqueratoma	Localización	Tamaño	Número	Aparición
A. de Mibelli	Manos y pies	2-8 mm	Pocos	Adolescencia
A. genitales	Genitales	1-5 mm	Variable	20-40 años
A. circunscripto neviforme	Miembros inferiores	Varios cm	Única	Congénito
A. solitario	Miembros inferiores	1-5 cm	Única	20-30 años
A. corporal difuso	Cintura a rodillas	1-2 mm	Múltiples	Infancia

**Cuadro 2.** Enfermedades por depósito lisosómico que presentan angioqueratoma corporal difuso (modificado de Vargas Diez \*)

Enfermedad	Déficit enzimático	Retardomental	Organomegalia	Disostosis múltiple	Dismorfia facial	Ocular
Gangliosidosis GM1	β-galactosidasa	+/-	+/-	+/-	+	+/-
β-manosidosis	β-manosidasa	+	-	No usual	+	-
Fucosidosis	α-fucosidasa	+	+	+	+	-
Sialidosis	Neuraminidasa	+	-	+	Mínima	+
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa A	-	-	-	-	+
Enfermedad de Kanzaki	α-N-acetilgalactosaminidasa	+	-	-	+	+
Aspartilglucosaminuria	Aspartil glucosaminidasa	+	+	+	+	-

da más frecuente dentro de las afecciones lisosomales de depósito de lípidos.<sup>15,16</sup>

Se hereda en forma recesiva ligada al X; es transmitida por las mujeres. Los hijos varones tendrán la enfermedad y las hijas mujeres serán portadoras. Debido al efecto de lyonización (tienen 2 poblaciones de células en proporciones variables, unas con actividad enzimática mutante y otras normales), algunas mujeres portadoras pueden expresar formas mínimas, moderadas o clásicas de la enfermedad. Los hombres enfermos transmiten el gen mutado a sus hijas, pero no a sus hijos. Se han comunicado mutaciones frescas.<sup>16,17</sup>

El defecto genético radica en el gen α-GAL, que mapea en el brazo largo del cromosoma X, locus Xq22.1. Este gen codifica 429 aminoácidos y posee 7 exones.

Se han registrado al menos 200 mutaciones diferentes, la mayoría de las cuales son sin sentido o sustitución de nucleótidos. Sin embargo, existen también deleciones, inserciones y splicing.<sup>18,20</sup>

La correlación fenotipo-genotipo es compleja, y una misma mutación puede dar lugar a formas clásicas o atípicas dentro de una misma familia. Existen otras variables que pueden modificar la severidad de la enfermedad. Entre ellas se mencionan pertenecer al grupo sanguíneo B o AB.<sup>21</sup>

El gen α-GAL que codifica la enzima lisosomal α-galactosidasa A, es responsable de la hidrólisis de los residuos terminales α-galactosil de los glicoesfingolípidos. En la enfermedad, al estar mu-

tado el gen, la enzima se encuentra ausente o disminuida, provocando la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) y galabiosilceramida y su depósito posterior a nivel lisosomal en endotelio vascular, con impacto multisistémico.<sup>21</sup>

**Manifestaciones clínicas** (Cuadro 3)

Los angioqueratomas corporales difusos se desarrollan en un alto porcentaje de pacientes varones a edades tempranas, y en forma tardía en un 30% de mujeres portadoras. Su número y tamaño aumentan de manera gradual y se distribuyen de forma simétrica, preferentemente en la zona comprendida entre el ombligo y las rodillas. Las lesiones se agrupan alrededor del ombligo (roseta periumbilical) (Foto 1 ) y en la región inguinoescrotal. También suelen verse lesiones periungulares, palmares (Fotos 2 y 3), en los codos, en la zona perioral y diseminadas (Foto 4). Son máculas telangiectásicas o pápulas, de color rojo violáceo o negro-azulado, cuyo tamaño varía desde puntiforme a 4 mm de diámetro; su superficie es hiperqueratósica y no desaparecen con la vitropresión.<sup>1,6,21,22</sup>

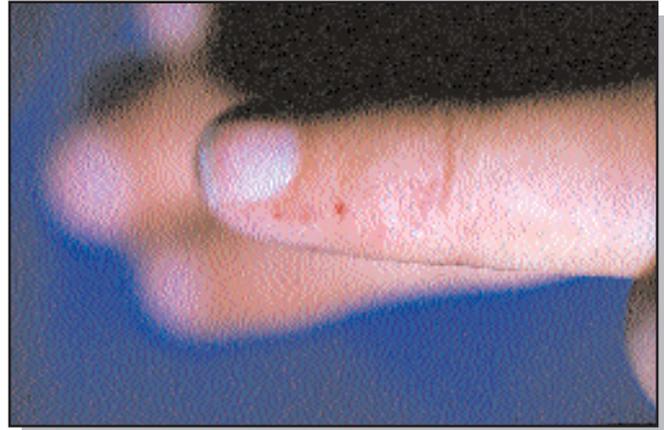
El estudio histológico revela, en la epidermis, hiperqueratosis, acantosis y elongación de redes de cresta, que engloban los espacios vasculares superficiales y los incluyen en su espesor. Los vasos de la dermis papilar se hallan notoriamente dilatados y en las paredes vasculares se observan células vacuoladas (Foto 5).<sup>21</sup> El examen con luz polarizada de cortes congelados muestra la

**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry

ALTERACIONES TEMPRANAS	ALTERACIONES TARDÍAS
Acroparestesias	Disfunción renal
Crisis de Fabry	Alteraciones cardiovasculares
Angioqueratomas	Complicaciones neurológicas
Opacidad corneana	Obstrucción de la vía aérea
Hipohidrosis a anhidrosis	
Intolerancia al calor, ejercicio	
Proteinuria moderada	
Alteración gastrointestinal	



**Foto 1.** Lesiones periumbilicales en roseta.



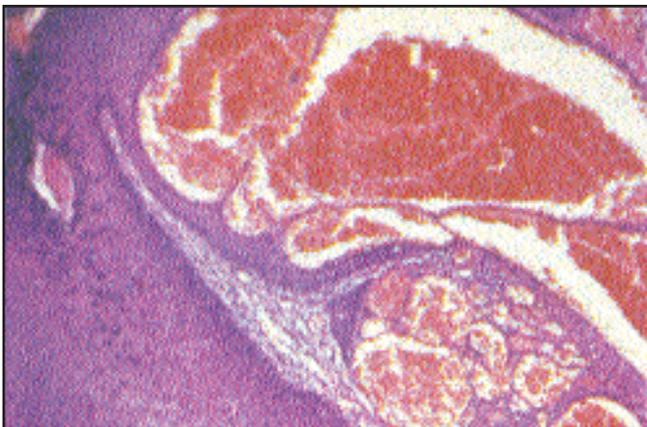
**Foto 2.** Angioqueratomas periungulares.



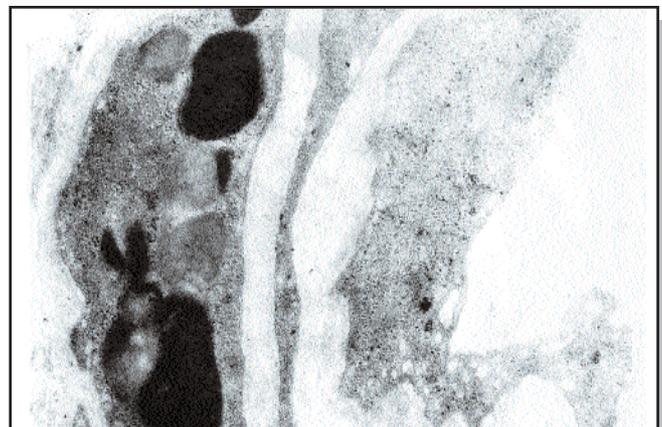
**Foto 3.** Localización palmar de los angioqueratomas.



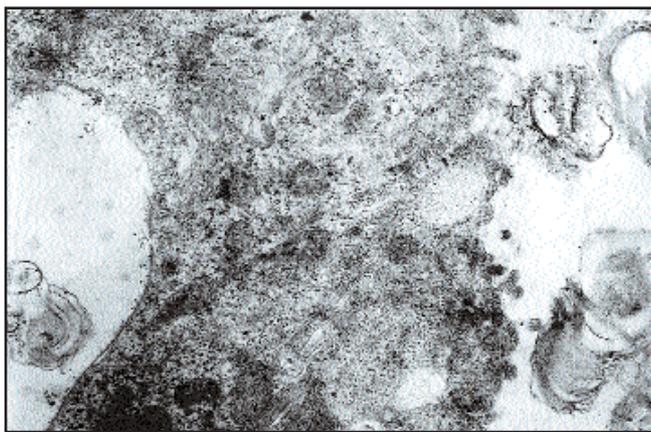
**Foto 4.** Angioqueratoma en la mama de una mujer portadora.



**Foto 5.** Imagen histológica de angioqueratoma con hematoxilina-eosina. Epidermis con hiperqueratosis. En la dermis papilar se observan vasos superficiales dilatados.



**Foto 6.** ME; acumulación de esfingolípidos en el endotelio vascular.



**Foto 7.** ME. Cuerpos laminares intralisosómicos.

presencia de material birrefringente correspondiente al depósito de glucoesfingolípidos en la media e íntima de los vasos.<sup>23</sup>

La microscopía electrónica es un método de diagnóstico muy preciso. En células endoteliales y musculares de vasos, peritelio, perineurio, músculos piloerectores y macrófagos dérmicos se observan cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos. Éstos se disponen en láminas concéntricas alternando bandas claras y oscuras, con una periodicidad de 4-5 nm; también se aprecian en la piel aparentemente sana (Fotos 6 y 7).<sup>23</sup>

Otro hallazgo frecuente es la hipohidrosis o anhidrosis, que se inicia en la infancia y empeora con la edad. Su presencia se atribuye al depósito de glucoesfingolípidos en las glándulas sudoríparas y los vasos asociados; esto provoca xerosis, intolerancia al calor y cefaleas.<sup>21</sup>

El 90% de los varones afectados desarrolla las crisis de Fabry en la primera década de la vida (se conocen casos de inicio a los 4 años, con una edad promedio de 10). Éstas constituyen el primer motivo de consulta. Las mujeres portadoras las presentan a mayor edad, entre el 10% al 70% de los casos. Se caracterizan por ser de curso agudo y ocasionar un dolor referido como "agonizante", que comienza en las extremidades, se irradia en forma proximal y puede durar desde minutos hasta días. Las crisis son favorecidas por el ejercicio, la fatiga, el estrés y los cambios climáticos. El dolor reduce en alto grado la calidad de vida del paciente, quien a su cuadro agrega depresión y autoestima baja, incluso con casos de suicidio. Muchas veces estos episodios se confunden con dolor de crecimiento, enfermedad reumática y eritromelalgia o síndrome de Raynaud.<sup>21,22,24</sup>

A una edad temprana comienzan las acroparestesias, que se caracterizan por su intermitencia, con sensación de ardor o quemazón en manos y pies. Son de curso crónico y persisten en la adultez.<sup>24</sup> El electromiograma y los estudios de conducción nerviosa en general no detectan alteraciones, porque es una neuropatía que involucra principalmente filetes nerviosos pequeños.<sup>21</sup>

La afectación renal está determinada por el depósito de Gb3 en las células de los túbulos proximal y distal, en las células glomerulares y, sobre todo, en el endotelio y las células epiteliales de la cápsula de Bowman. Los signos y síntomas, que se inician en la niñez o la adolescencia, son proteinuria leve y microhematuria. El deterioro progresivo de la función renal lleva al paciente a la insuficiencia, que es la causa de su muerte temprana.<sup>21,25,26</sup>

Las alteraciones oculares son típicas, pero no tienen la severidad suficiente como para ser motivo de consulta. La mayoría de los varones enfermos y un 70% de las mujeres portadoras las desarrollan a edad temprana. Son opacidades corneanas, de patrón helicoidal o radiado, que no afectan la visión. Lesiones similares son producidas por el tratamiento de largo plazo con amiodarona o cloroquina.

También se desarrollan vasos tortuosos en la conjuntiva y la retina, en ausencia de hipertensión arterial.<sup>27</sup>

Por orden de frecuencia, las alteraciones neurológicas en los varones afectados son vértigo, diplopía, disartria, nistagmo, náuseas, vómitos, cefalea, hemiataxia y ataxia. En las mujeres portadoras hay pérdida de la memoria, ataxia y pérdida del conocimiento. Además de la falla renal, la mayor complicación es el accidente cerebrovascular, tanto isquémico como hemorrágico. En los varones se presenta a una edad promedio de 33,8 años, y de 40,3 años en las mujeres. Tiene mal pronóstico y es la causa de muerte en un 55% de los hombres y 40% de las mujeres.<sup>28,29</sup>

El compromiso del sistema cardiovascular se debe al depósito de Gb3. La hipertrofia ventricular izquierda, los cambios valvulares y las arritmias se relacionan con la severidad de la enfermedad y constituyen complicaciones mayores que llevan a la muerte. El compromiso de la válvula mitral se observa en edades tempranas de la vida, mientras que el compromiso de la aorta se detecta en pacientes mayores. Estas alteraciones tienen incidencia y severidad similares en varones afectados y en mujeres portadoras. Las arritmias, la angina de pecho y la isquemia del miocardio pueden limitar la vida de estos pacientes.<sup>21,30</sup>

Se describe una variante cardíaca que afecta a adultos varones enfermos, mayores de 40 años, con cierta actividad residual de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (<10%). Esto los mantiene prácticamente asintomáticos y sin las manifestaciones clásicas de la enfermedad durante la mayor parte de su vida, con sintomatología limitada a las alteraciones cardiovasculares.<sup>31</sup>

Los trastornos gastrointestinales que suelen presentarse son náuseas, vómitos y dolor posprandial; en algunos casos también hay malabsorción. Todos ellos se deben al depósito de Gb3 en el intestino delgado y los nervios. Se informaron insuficiencia pancreática y episodios de diarrea, que se resuelven en forma espontánea. Los síntomas gastrointestinales, junto con el dolor abdominal, deben diferenciarse de los cólicos renales y la apendicitis.<sup>21</sup>

La bronquitis, la disnea y los cuadros obstructivos se encuentran entre las alteraciones pulmonares más comunes y aumentan con la edad. Merece destacarse que estas manifestaciones só-

lo se observaron en pacientes con mutaciones en el marco de lectura del gen o mutaciones sin sentido, lo que sugeriría una correlación fenotipo-genotipo.<sup>21</sup>

El curso clínico y el pronóstico de las mujeres heterocigotas difieren significativamente de los varones homocigotos. El espectro de las manifestaciones clínicas de las mujeres portadoras de defectos en el gen  $\alpha$ -GAL varía desde una ausencia total de síntomas y niveles enzimáticos normales, con una clínica atenuada, hasta un patrón clásico de la enfermedad con una clínica grave, similar a la de los varones homocigóticos.<sup>32</sup>

## Diagnóstico

Teniendo en cuenta las diferentes manifestaciones clínicas, se plantea el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Fabry.

La microscopía óptica sólo confirma el diagnóstico de angioqueratoma (y lo diferencia de angiomas con hiperqueratosis); la microscopía electrónica proporciona evidencias del depósito dentro de los lisosomas, pero no confirma la entidad.

El diagnóstico de certeza se establece con la demostración de una muy baja o indetectable actividad de la enzima  $\alpha$ -GAL A en leucocitos, plasma, fibroblastos cultivados o biopsia de tejidos. En la orina se puede comprobar una excreción excesiva de cerasidas dihexosa y trihexosa. En las mujeres portadoras, los niveles de  $\alpha$ -GAL A suelen ser intermedios entre los hallados en los individuos normales y en los pacientes afectados. Sin embargo, debido a la inactivación al azar del cromosoma X, las heterocigóticas pueden expresar niveles muy bajos o normales de la enzima, por lo que puede ser dificultosa la identificación bioquímica de algunas portadoras con una actividad enzimática residual dentro del intervalo de la normalidad. La identificación correcta de éstas requiere el estudio genético molecular.<sup>21,33</sup>

El diagnóstico precoz de un paciente con enfermedad de Fabry es importante, ya que posibilita el estudio de los familiares, se proporciona asesoramiento genético y se abre la posibilidad de realizar diagnósticos prenatales futuros a las portadoras.<sup>33</sup>

La identificación de las heterocigotas también es de gran importancia, ya que el diagnóstico explica una sintomatología no aclarada. La instauración precoz de un tratamiento también puede evitar que la acumulación celular de la globotriaosilceramida progrese hasta producir daños tisulares irreversibles.<sup>34</sup>

En los pacientes con los hallazgos clínicos de la enfermedad de Fabry, una vez realizado el diagnóstico mediante el dosaje de la actividad de la  $\alpha$ -GAL A, se recomienda llevar a cabo el estudio genético. Éste permite identificar en cada individuo la mutación responsable y confirmar con ello el diagnóstico.<sup>33</sup>

## Tratamiento

Las pautas terapéuticas se dividen en dos grupos: 1) tratamiento sintomático y 2) tratamiento de reemplazo enzimático.

El primero se basa sobre todo en el manejo del dolor, que no res-

ponde a los analgésicos convencionales. Como las crisis de dolor son provocadas por ciertos estímulos, lo primero es evitar éstos, como la actividad física, la exposición a temperaturas altas y el estrés. Para los ataques severos se menciona la terapia profiláctica con fármacos anticonvulsivantes. En algunos pacientes se requiere la administración de morfina en dosis mínimas.<sup>21,23</sup>

Los angioqueratomas constituyen un problema estético. Pueden eliminarse con láser de argón, pero si en forma simultánea no se instaura terapia de reemplazo enzimático, suelen desarrollarse lesiones nuevas.<sup>21</sup>

Las alteraciones gastrointestinales se tratan con dietas con bajo contenido de grasas, a lo que se suma la administración de metoclopramida o enzimas pancreáticas, o ambas.

Para el compromiso renal se instaura una dieta con bajo contenido de sodio y proteínas. En estadios avanzados, la diálisis y el trasplante renal pueden mejorar la vida del paciente. El órgano trasplantado se mantiene libre de enfermedad, pero ésta sigue su evolución en otros órganos y sistemas.

El manejo terapéutico de las alteraciones cardíacas y cerebrales es similar a los tratamientos estándares para las complicaciones, con independencia del trastorno de base.<sup>23</sup>

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) consiste en la administración intravenosa de la enzima faltante y debe realizarse de por vida. Hasta el presente sólo hay dos agentes de reemplazo: uno es la agalsidasa beta, una forma recombinante de alfa-galactosidasa A, producida con tecnología recombinante de DNA en cultivos celulares de ovario de hámster chino (CHO). El aminoácido resultante de la recombinación, al igual que la secuencia de nucleótidos que lo codifica, son idénticos a la forma natural de la  $\alpha$ -galactosidasa. Fue aprobada en Europa en el 2001 y por la FDA en el 2003. La dosis es de 1 mg/kg cada dos semanas administrada en infusión intravenosa lenta.<sup>23,25</sup>

El otro agente es la alfa-galactosidasa A, obtenida por ingeniería genética a partir de fibroblastos humanos. Fue aprobada en Europa y en Canadá. La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg cada dos semanas en infusión intravenosa.<sup>35,36</sup>

Teniendo en cuenta su metabolismo, no debe utilizarse junto con otros fármacos que interactúan con el citocromo P450, dado que hay riesgo de inhibir la actividad intracelular de la  $\alpha$ -galactosidasa A.<sup>37</sup> No debe administrarse junto con cloroquina, amiodarona o gentamicina.

Durante la administración se pueden observar reacciones asociadas a la infusión (RAI) (Cuadro 4). Éstas se presentan el día de su administración y pueden atenuarse o desaparecer si se disminuye la velocidad de infusión, y además se administran antihistamínicos y corticosteroides.<sup>38</sup>

Luego de un tiempo variable de tratamiento con TRE, entre 6 meses y un año, se observó disminución de los depósitos de Gb3 en los diferentes endotelios y una mejoría notable de los síntomas. Se destaca la disminución de los angioqueratomas y la no aparición de lesiones nuevas. También se normalizó la sudación, en forma simultánea con una mejor tolerancia al calor.<sup>36-40</sup>

**Cuadro 4.** Reacciones adversas a la infusión más frecuentes**Trastornos generales**

Escalofríos, fiebre, dolor en las extremidades, hipertensión

**Respiratorios**

Rinitis, disnea

**Gastrointestinales**

Náuseas, vómitos

**SNC y periférico**

Cefalea, temblor

**Sistema osteomuscular**

Mialgia

La terapia génica se vislumbra como el tratamiento futuro de esta enfermedad; en la actualidad están en marcha diferentes líneas de investigación en animales.

**Conclusiones**

La enfermedad de Fabry es un trastorno por depósito lisosomal con rasgos clínicos definidos. Cursa con lesiones cutáneas características que aparecen a edad temprana. Esto permite el diagnóstico precoz, a partir del cual se pueden detectar los familiares afectados, impartir asesoramiento genético y en la actualidad, administrar TRE, que impide la progresión de esta enfermedad, fatal a corto plazo si no se la trata.

**Referencias**

- Cabrera H y García S. Nevos, 1998 cap. 21; pág:123-126, Editorial Actualizaciones Médicas. Argentina.
- Mibelli V. Di una nuova forma di cheratosis: "angiocheratoma" G Ital Mal Vener 1989;30:285-301.
- Fordyce J. Angioqueratoma of the scrotum. J Cutan Genitourin Dis 1896;14:81-87.
- Fabry J. Über einen fall non angiokeratoma circumscriptum om linken Oberschenkel. Derm Ztschr 1915;22:1.
- Schiller P, P Itin. Angiokeratomas: An update. Dermatology 1996; 193:275-282.
- Wilcox W. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. J Pediatr 2004;144:s3-s14.
- Vargas-Díez A, Chabás MJ, Coll, et al. Angiokeratoma corporis diffusum in a Spanish patient with aspartylglucosaminuria. Br J Dermatol 2002;147(4):760-764.
- Wenger DA, Sattler M, Mueller OT, et al. Adult GM1 gangliosidosis: clinical and biochemical studies on two patients and comparison to other patients called variant or adult GM1 gangliosidosis. Clin Genet 1980;17(5):323-334.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der. Purpura haemorrhagica nodularis (púrpura papulosa haemorrhagica hebrae) Arch Dermatol Syph 1898;43:187-201.
- Anderson W. A case of angiokeratoma. Brit J Dermatol 1898; 10:113-117.
- Pompen A, Ruiters M, Wyers H. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of unknown internal disease: two autopsy reports Acta Med Scand 1947; 128:234-255.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. N Engl J Med 1967;276:1163-1167.
- Bishop D, Calhoun D, Berstein H, et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of DNA done encoding the mature enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4859-4863.
- Kornreich R, Desnick R, Bishop D. Nucleotide sequence of human alpha-galactosidase A gene. Nucleic Acids Res 1989;17:3301-3302.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-254.
- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002;13(Suppl. 2):S139-143.
- Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine 2002;81:122-138.
- Caggana M, Ashley GA, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. Am J Med Genet 1997;71:329-355.
- Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. J Invest Med 2000; 48:227-335.
- Knol IE, Aulsebrook MG, Lindhout D, et al. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. Am J Med Genet 1999;82:436-439.
- Huaser A, Lorenz M, Sunder-Plassman G. The expanding clinical spectrum of Anderson: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. J Intern Med 2004;255(6):629-637.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med 2003;138: 338-346.
- Thurberg B, Randolph Byers H, Granter S, et al. Monitoring the 3 year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. J Invest Dermatol 2004;122(4):900-909.
- Metha A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. Eur J Clin Invest 2004;34(3):236-313.
- Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease J Am Soc Nephrol 2002;13(Suppl. 2):S134-138.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. Kidney Int 2003;64:801-807.
- Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. Arch Ophthalmol 1979; 97:671-676.
- Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1997;8: 252-257.
- Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol 1996;40:8-17.
- Nagao Y, Nakashima H, Fukuhashi Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry's disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. Clin Genet 1991;39:233-237.

31. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324:395-399.
32. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:715-724.
33. Grunfeld J. How to improve the early diagnosis of Fabry's disease? *Kid Internat.*2003; Vol 64 (3)1136-1137.
34. Linthorst G, De Rie K, Tjam K, et al. Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol* 2004; 150(3)575-579.
35. Desnick R, Brady. Fabry disease in childhood. *J Ped* 2004;144(5):s20-s26.
36. Bongiorno M, Pistone G y Arico M. Fabry disease: enzyme replacement therapy. *JEADV* 2003; 17(6)676.
37. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.
38. Mohrenschlager M, Ring J and Abeck D. Options in the treatment of Fabry's disease. *Ped. Dermatol* 2003;20(4):373-374.
39. Kleinert J, Hauser A, Lorenz M, et al. Therapy of Fabry disease. *Kidney Inter* 2004;66(3):884-886.
40. Breunig F, Wanner C. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: proving the clinical benefit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 7-9.



### ¿Porque el interferón no es efectivo en todos los casos de melanoma?

#### Expresión de SOCS-1, supresor de citoquina, en el melanoma humano

Las señales supresoras de citoquinas (CQ), SOCS, constituyen una nueva familia de proteínas que regulan en forma negativa la transducción de señales de CQ. El primer miembro de esta familia – SOCS-1 – (también llamado JAB o SST-1) fue clonado en 1997. Hasta el presente la familia está compuesta por 8 miembros, SOCS 1 – 7 y CIS (citoquina inductora de proteína SH2).

La expresión de SOCS 1-3 y CIS es inducida por una variedad de CQ y factores de crecimiento como interleuquinas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, interferón, factor de necrosis tumoral alfa, eritropoyetina y oncostatin M. Sobre ellos funciona como inductor negativo.

La supresión de respuestas biológicas a distintas CQ proinflamatorias se observa en numerosos tipos celulares, entre ellos melanocitos. Este fenómeno se llama resistencia a multi-citoquinas y lo presentan interleuquinas 1 y 6, factor transformante de crecimiento beta, interferón y factor de necrosis tumoral alfa.

La resistencia es de gran importancia en el

tratamiento del melanoma. La inmunoterapia con interferón alfa del melanoma metastático es efectiva en solo un 15%.

El melanoma maligno in situ, de relativo buen pronóstico, no expresa SOCS – 1, que, por el contrario, está elevado en la periferia del melanoma invasor. La expresión aberrante de SOCS-1 por células del melanoma puede convertir a las células del mismo insensibles al interferón liberado por las células residentes o inmunes que rodean el tumor. Es decir, un nuevo mecanismo por el cual las células del melanoma maligno escapan al efecto terapéutico del interferón. La determinación de SOCS – 1, podría ser marcador pronóstico de la respuesta al interferón.

Li Z y col. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 737-745

**Alberto Woscoff**



### Bloqueadores del TNF y TBC

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, etanercept y adalimumab incrementan el riesgo de padecer tuberculosis. La mayoría de los casos representa probablemente activación de una infección latente.

*MMWR (Morb Mortal Wkly Rep)* 2004;53 : 683-6

**AW**



## Cuestionario de autoevaluación

Apellido y Nombre: \_\_\_\_\_

Matrícula profesional: \_\_\_\_\_ N° de inscripción al PRONADERM: \_\_\_\_\_

Horas crédito: 3 Categoría: \*(1) \_\_\_\_\_

Requisito: 70% de respuestas correctas

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

\*(1): 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 angioqueratoma solitario se caracteriza por:

- a. Localizarse en los miembros inferiores
- b. Su tamaño es de 1 a 5 cm
- c. Ser adquirido
- d. Todas las características citadas.

2. Señale verdadero o falso según corresponda

- a. El angioqueratoma corporal difuso es patognomónico de la enfermedad de Fabry. V F
- b. El angioqueratoma corporal difuso puede presentarse solo y no como parte de un síndrome.
- c. Hay diferentes enfermedades por depósito lisosómico que se manifiestan con angioqueratoma corporal difuso.

3. Los lisosomas:

- a. Contienen hidrolasas básicas.
- b. Intervienen en el catabolismo de diferentes sustancias.
- c. Los productos del metabolismo lisosómico siempre son eliminados del organismo.
- d. Todos los ítem son correctos.

4. Las enfermedades por depósito lisosómico se caracterizan por:

- a. Ser un grupo heterogéneo de enfermedades génicas.
- b. Su defecto siempre corresponde a un déficit enzimático.

c. En general cursan con manifestaciones multisistémicas.

- d. Todos los ítem son correctos.
- e. Los ítem a y c son correctos.

5. La enfermedad de Fabry se caracteriza por:

- a. Heredarse en forma recesiva ligada al cromosoma X.
- b. El defecto génico produce déficit de  $\alpha$ -GAL.
- c. Provocar acumulación lisosómica de colesterol.
- d. Los ítem a y b son correctos.
- e. Todos los ítem son correctos.

6. En la enfermedad de Fabry:

- a. Los varones afectados transmiten la enfermedad a su descendencia masculina y femenina.
- b. Las mujeres portadoras pueden presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- c. No se observa lyonización.
- d. Todos los ítem son correctos.

7. El angioqueratoma corporal difuso:

- a. Puede aparecer tanto en hombres enfermos como en mujeres portadoras.
- b. Los ACD son extremadamente dolorosos, hecho que motiva la consulta.
- c. Se localizan con preferencia de la cintura a la rodilla.
- d. Todos los ítem son correctos.
- e. Los ítem a y c son correctos.

8. Las crisis de Fabry:
- a. Se observan en el 90% de los varones enfermos.
  - b. Constituyen el primer motivo de consulta.
  - c. Son de curso agudo, con dolor agonizante, en las extremidades.
  - d. Todos los ítem son correctos.
9. Señale verdadero o falso según corresponda: V F
- a. La afectación renal se manifiesta inicialmente con proteinuria.
  - b. El ACV es una complicación del adulto enfermo.
  - c. Las lesiones oculares no se observan en mujeres portadoras.
- d. Los trastornos gastrointestinales son: náuseas, vómitos y dolor agudo.
10. Al diagnóstico de enfermedad de Fabry se llega:
- a. Mediante microscopia electrónica de angioqueratomas.
  - b. Determinación enzimática en suero, leucocitos, plasma, fibroblastos.
  - c. Estudio genético molecular.
  - d. Los ítem b y c son correctos.
  - e. Todos los ítem son correctos.

\*

\*

\*

La celulitis es una infección paucibacilar asociada a una marcada respuesta inflamatoria. Por ese motivo se están estudiando tratamientos antimicrobianos más cortos. Se ha realizado un estudio randomizado, a doble ciego, no financiado por la industria, con levofloxacina 500 mg/d durante 5 días vs. durante 10 días (tratamiento estándar). Se observó que tanto la tasa de respuesta clínica como la tasa de recaídas a los 28 días era similar.

Arch Int Med 2004; 164: 1669-1674.

**Juan Bernabó**

La neuropatía periférica, generalmente asociada a los brotes reaccionales, es una complicación frecuente y clínicamente importante de la lepra. Es por esto que se realizó el estudio TRIPOD 1 en el subcontinente indio con 636 personas con diagnóstico reciente de lepra multibacilar, a los cuales se los aleatorizó para recibir 20 mg/día de prednisolona versus placebo por cuatro meses junto con el tratamiento antimicrobiano inicial. El grupo tratamiento presentó una reducción del 400% en la aparición de brotes reaccionales y de la neuropatía asociada durante el transcurso del tratamiento, pero este efecto no se mantuvo a los 8 meses de suspender el mismo.

BMJ 2004;328: 1459-1463

**JB**

Los niños con antecedentes de reacción moderada a severa a picaduras, obtienen una significativa reducción en su riesgo de reacción sistémica severa (beneficio que puede prolongarse por 10 a 20 años) cuando reciben inmunoterapia con veneno.

Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM.

N Eng J Med 2004; 351: 7

**Alejandro Ruiz Lascano**



# Carcinoma espinocelular con infiltración perineural

## Perineural invasion by squamous cell carcinoma

Adriana Bessone,\* Abel González,\*\* Victoria Muñiz Saavedra,\*\*\* Silvia De Francesco,\*\*\*\* José G. Casas,\*\*\*\*\* Silvia Cortez\*\*\*\*\*

\* Médica dermatóloga. Coordinadora del Programa Piel, Clínica "Bessone" \*\* Médico del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto "Ángel H. Roffo", UBA, Jefe de Cabeza y Cuello del Instituto "Dr. Alexander Fleming" \*\*\* Médica dermatopatóloga del Instituto "Ángel H. Roffo" \*\*\*\* Médica dermatóloga del Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Médica dermatóloga del Programa Piel, Clínica "Bessone" \*\*\*\*\* Profesor Titular Cátedra de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín" \*\*\*\*\* Médica dermatóloga del Programa Piel, Clínica "Bessone".

Fecha recepción: 18-03-04

Fecha aprobación: 22-04-04

### Resumen

Presentamos el caso de un varón de 63 años con una lesión tumoral en el pabellón auricular derecho.

Luego del estudio histopatológico se llega al diagnóstico de carcinoma espinocelular adenoide, el cual es tratado con cirugía micrográfica de Mohs, en la que se evidencia una infiltración perineural.

En este artículo se efectúa una revisión de la literatura especializada (Dermatol Argent 2004; 4: 274-276).

**Palabras clave:** Carcinoma espinocelular adenoide. Cirugía micrográfica de Mohs. Infiltración perineural.

### Abstract

We present a 63 year old man with a tumoral lesion in his right ear. The histopathologic study was made, arriving to the diagnosis of an adenoid squamous cell carcinoma with perineural invasion.

A review is made (Dermatol Argent 2004; 4: 274-276).

**Key words:** Adenoid squamous cell carcinoma. Mohs micrographic surgery. Perineural invasion.

### Introducción

La invasión perineural es un fenómeno infrecuente en los tumores cutáneos. En el área de la cabeza y el cuello es de particular importancia porque cuando la diseminación invade la cavidad craneal, las lesiones son prácticamente irresecables.

El reconocimiento temprano de este tipo especial de invasión tumoral, antes de la cirugía o durante su transcurso permite modificar los márgenes de resección de acuerdo con la agresividad de estas neoplasias para lograr un mejor pronóstico.

Se presenta un caso y se realiza una actualización del tema.

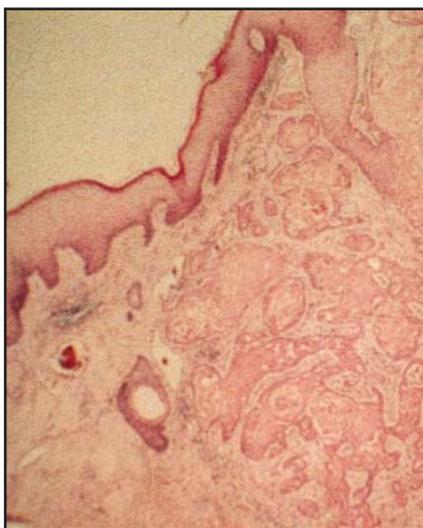
Caso clínico: se trata de un paciente de 63 años, trabajador rural, que consulta por presentar una lesión tumoral en el pabellón auricular derecho (Foto 1) de 3-4 meses de evolución, asintomático.

Examen físico: tumor de 2 x 2,5 cm de diámetro, de límites difusos, superficie abollonada, ligeramente eritematosa y secretante, cubierta en zonas por costras serohemáticas. No se palpan adenopatías.

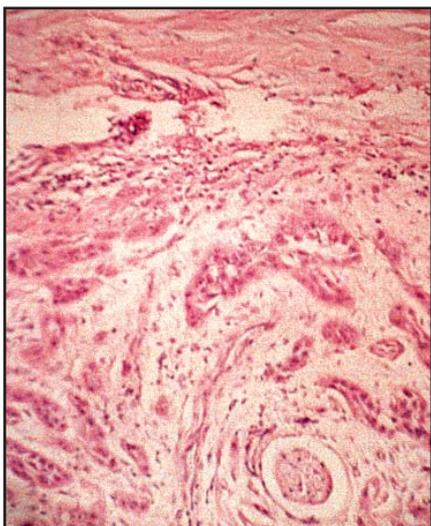
El estudio histopatológico con hematoxilina-eosina muestra una proliferación epitelial atípica que surge desde la epidermis e infiltra la dermis subyacente (Foto. 2). Está constituida por células poligonales acidófilas, con tendencia a la acantólisis y disqueratosis, y que ge-



**Foto 1.** Lesión tumoral de 2 x 2,5 cm en el pabellón auricular derecho.



**Foto 2.** Proliferación epitelial atípica que surge desde la epidermis e infiltra la dermis subyacente (H-E x40).



**Foto 3.** Células poligonales acidófilas, con acantólisis y disqueratosis, que generan espacios pseudoglandulares (H-E x100).



**Foto 4.** Después de 5 años de observación, sin patología.

neran espacios pseudoglandulares (Foto 3).

Diagnóstico: carcinoma espinocelular adenoide (protocolo n° 27589).

El tratamiento elegido fue la resección quirúrgica bajo cirugía micrográfica de Mohs, que evidenció una infiltración perineural.

Luego de la extirpación del tumor en forma macroscópica se efectuó la primera capa de resección, con un margen de 0,5 cm. Se realizaron cortes en criostato de 5 mm de espesor. Se comprobó la presencia de invasión perineural en un sector ubicado inmediatamente por encima del trago.

La segunda capa se reseco con un margen mayor de 1 cm. El estudio histopatológico resultó negativo.

## Discusión

La invasión perineural de los carcinomas espinocelulares es rara, con una incidencia de 2-14%.<sup>1,2</sup> Existen determinados factores de riesgo que inducen a este tipo de invasión, entre ellos: el tamaño de la lesión, el subtipo histológico, la localización y el tratamiento previo<sup>3,4</sup> (Cuadro 1).

La diseminación tumoral a través de los nervios es un modo único de diseminación local. En 1966, Larson y col<sup>5</sup> demostraron que no es una diseminación por los linfáticos perineurales, por lo tanto, no se puede considerar metastásica. Las células tumorales se movilizan por el tejido perineural, que ofrece menor resistencia y se ubican en el espacio endoneural a medida que se propagan centralmente sin afectar las fibras nerviosas. En general, la distancia de invasión peri-

**Cuadro 1.** Factores de riesgo para infiltración perineural

Tamaño	Mayor de 2 cm
Localización	Cara y cuello
Histología	Subtipo adenoide
Tratamientos previos	Electrocogulación y escisión quirúrgica

neural es menor de 1 cm, aunque se informaron casos de hasta 14 cm. Existe la posibilidad de diseminación perineural y de reaparición del tumor a distancia sobre la superficie de la piel, lo que se denomina fenómeno de resurfacing.<sup>6</sup>

El 60-70% de los pacientes son asintomáticos, ya que la baja resistencia del plano de clivaje por el que se disemina no produce síntomas compresivos hasta que contacta con una superficie ósea, en general al pasar por los forámenes.<sup>2</sup> Los síntomas incluyen alteraciones sensitivas y motoras de las ramas afectadas:<sup>7</sup> dolor quemante o punzante, anestesia, paresias y parálisis. Esta última debe ser diferenciada de la parálisis de Bell,<sup>16</sup> una parálisis difusa de causa desconocida, unilateral, que tiene una duración máxima de 3 semanas y una recuperación total a los 6 meses. La parálisis por invasión neoplásica se da por compresión del nervio, es progresiva, de curso prolongado y suele afectar una sola rama.

El diagnóstico de la infiltración perineural es importante para evaluar el margen de resección del tumor.

Los métodos diagnósticos incluyen la radiología, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La radiología muestra erosión ósea en los sitios de compresión por el aumento de diámetro del nervio debido a la infiltración perineural y endoneural. La búsqueda radiológica dependerá de la distribución anatómica de la rama afectada. La TC no puede diferenciar la invasión neural de la

vascular, pero al ser ambas indicadoras de carácter agresivo y mayor riesgo de recurrencia local, la positividad es indicación de mayores márgenes de seguridad.<sup>8</sup>

El tratamiento de estos tumores es casi siempre quirúrgico y el mejor resultado pronóstico se obtiene con la cirugía micrográfica de Mohs, ya que se pueden explorar con mayor detalle las áreas adyacentes.<sup>9</sup> Existen *skip areas* donde no se encuentra invasión perineural pero continúa la respuesta inflamatoria, lo que obliga al cirujano a seguir ampliando los márgenes para mayor seguridad.<sup>10</sup> El vaciamiento ganglionar está indicado sólo si los ganglios son clínicamente positivos.

La glándula parótida debe extirparse en todos los casos en que esté comprometido el nervio facial, aun cuando la glándula tenga aspecto normal. Algunos autores recomiendan radioterapia posterior en las zonas de distribución de las ramas afectadas.<sup>6</sup>

En los pacientes sin evidencias clínicas ni radiográficas de invasión neural es responsabilidad del cirujano explorar los nervios regionales para detectar precozmente la diseminación y mejorar el pronóstico.<sup>9</sup> En nuestro caso no existió sintomatología neural y no se habían realizado estudios por imágenes. La invasión perineural se detectó durante la cirugía de Mohs, lo que obligó a ampliar los márgenes y ofrecerle así al paciente un mejor pronóstico.

El control clínico debe realizarse cada 3-4 meses y el radiológico, cada 6 meses.<sup>6</sup>

Transcurridos 5 años de observación nuestro paciente no presenta signos de recaída (Foto 4).

Adriana Bessone: Paunero 1648/86 - San Miguel (Pcia. de Buenos Aires) - Rep. Argentina - Tel.: 4667-2040/3434, Fax: 4451-4722, E-mail: abessone@intramed.net.ar



## Referencias

- Veness MJ. Perineural spread in head and neck skin cancer. *Australia J Dermatol* 2000;41: 117-119.
- Beatty SR, Colone-Grimmer M, Wagner RF. Bilateral auricular squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Dermatol Surg* 2001;27:203-205.
- Lawrence N, Cohel WI. Squamous cell carcinoma of the skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:30-33.
- Mendenhall WM, Parsons J, Mendenhall NP et al. Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck* 1989;11:301-308.
- Larson DL, Rodin NE, Roberts DK et al. Perineural lymphatics: myth or fact? *Am J Surg* 1966; 112:488-492.
- Catalano PJ, Seen C, Biller HF. Cranial neuropathy secondary to perineural spread of cutaneous malignancies. *Am J Otol* 1995;16:772-777.
- García C. Carcinoma espino-celular de la oreja: un caso con recurrencias múltiples después de escisión quirúrgica, radioterapia y cirugía de Mohs. *Dermatol Cosm Med Quir* 2003;1: 36-39.
- Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1061-1069.
- Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000 ;43:483-488.
- Shriner DL, Wagner RF Jr, Goldberg DJ. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-97.



# Dermatosis neutrofílica (vasculitis pustular) del dorso de las manos

## Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands

Raúl Villa,\* Alberto Torres Cortijo,†\*\* Rosa Ciancio,\*\* Otilia Peláez\*\*\*\*

\*A cargo de la Sección Dermatopatología. Profesor Adjunto, Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo \*\*Ex Jefe de Servicio \*\*\*A cargo del Servicio de Dermatología \*\*\*\*Médica dermatóloga Servicio de Dermatología. Hospital "El Carmen" Obra Social de Empleados Públicos (OSEP), Mendoza.

Fecha de recepción: 5-04-04

Fecha de aprobación: 20-05-04

### Resumen

Se presenta una paciente de 62 años, con hallazgos clínicos e histopatológicos típicos de una dermatosis neutrofílica (vasculitis pustular) del dorso de las manos. Nuestra paciente, junto con los casos publicados en la bibliografía, confirma las características de esta rara afección de reciente descripción, incluida dentro de las dermatosis neutrofílicas (Dermatol Argent 2004; 4: 278-281).

**Palabras clave:** Dermatosis neutrofílica. Dorso de las manos. Vasculitis pustular

### Abstract

We present a patient (female aged 62) with clinical and histopathologic features typical of Neutrophilic Dermatitis (Pustular Vasculitis) of the dorsal hands. Our patient, among with other cases already published, confirms the characteristics of this rare and recently described affection, included in the Neutrophilic Dermatitis (Dermatol Argent 2004; 4: 278-281).

**Key Words:** Neutrophilic dermatosis. Dorsal hands. Pustular vasculitis

### Introducción

La dermatosis neutrofílica del dorso de las manos (DNDM) es una afección recientemente descrita, incluida entre las dermatosis neutrofílicas, cuya identidad nosológica está aún en discusión.<sup>1</sup>

Se presenta el caso de una paciente cuyos hallazgos clínicos e histopatológicos son característicos y permiten difundir el conocimiento de esta rara enfermedad.

### Caso clínico

Paciente mujer de 62 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial y artrosis de caderas, rodillas y vértebras. Recibe enalapril desde hace años y, ocasionalmente, antiinflamatorios (ibuprofeno o diclofenac).

Consulta por la aparición, en el dorso de la mano izquierda, de una placa eritematoedematosa, de 3,5 cm de diámetro, más o

menos bien delimitada, anular, con borde vesicoampollar y pustuloso, y centro deprimido, secretante y ulcerado, con zonas costrosas. Prurito leve a moderado.

Se interpreta como un proceso infeccioso, pero la terapia oral y tópica, antibacteriana y antimicótica no modifica la lesión, que finalmente involuciona en forma espontánea.

Tres meses después aparece una nueva lesión, con iguales características clínicas, en el dorso de la mano derecha (Fotos 1 a 3).

Se obtiene material para examen microbiológico y biopsia, y se comienza el tratamiento con fluconazol 150 mg cada 7 días y crema con ketoconazol, pero la lesión se extiende con rapidez y llega a ocupar casi todo el dorso de la mano.

Una vez obtenido el resultado de la histopatología, con cultivo bacteriológico positivo sólo para *Staphylococcus epidermidis* y micológico negativo, se inicia tratamiento con 100 mg/día de DAPS, que la paciente ingiere sólo durante 5 a 7 días y suspende aduciendo intolerancia digestiva no definida.



Foto 1.



Foto 2.



Foto 3.

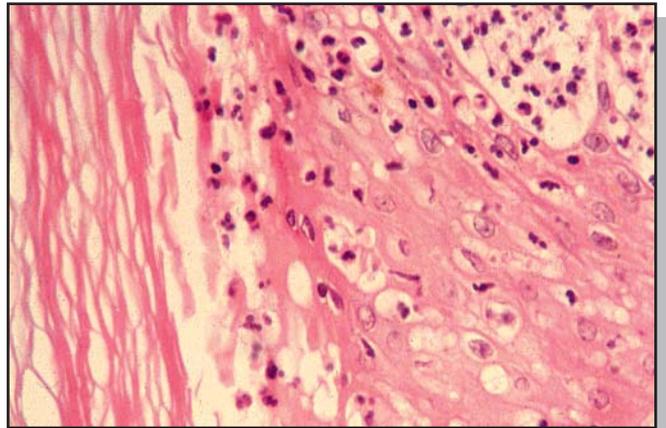


Foto 4.

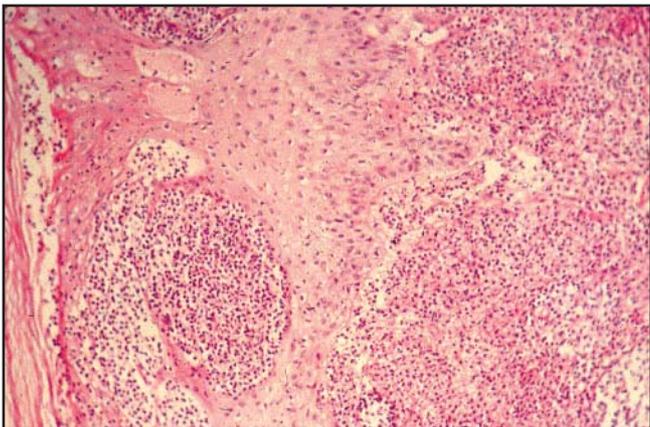


Foto 5.

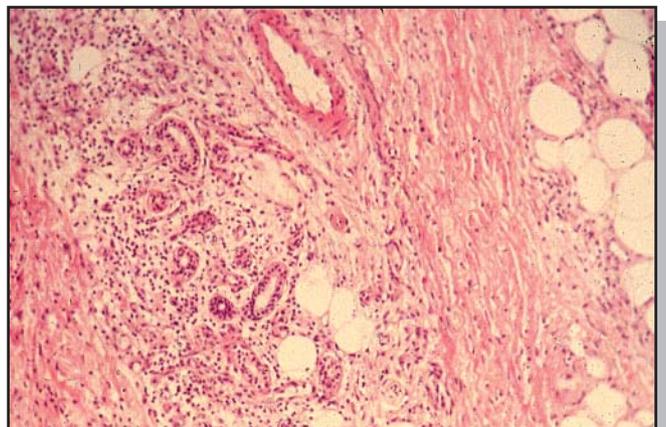


Foto 6.

**Cuadro 1.** Dermatitis neutrofílicas**Epidérmicas:**

Dermatitis pustular subcórnea  
Síndrome de Reiter  
Psoriasis pustular (localizada y generalizada)

**Dérmicas:**

Síndrome de Sweet  
Pioderma gangrenoso  
Dermatitis neutrofílica del dorso de las manos\*  
Síndrome dermatosis-artritis asociado con enfermedad intestinal\*\*  
Enfermedad de Behçet\*\*  
Fiebre mediterránea familiar  
Hidradenitis ecrina neutrofílica  
Dermatitis neutrofílica reumatoide

(\*) Ocasionalmente con componente epidérmico

(\*\*) Con cuadro histopatológico de vasculitis pustulosa

Esta lesión, al igual que la precedente, involuciona en forma espontánea luego de 45 a 60 días, y deja un eritema leve y discromía residual. No había compromiso sistémico y los exámenes de laboratorio habituales fueron normales.

Estudio histopatológico (Protocolo N° 00-456): epidermis acantósica con exocitosis de neutrófilos y formación de pústulas espongióticas y subcórneas. Escasos eosinófilos (Foto. 4).

Dermis superior con edema y acúmulo masivo de neutrófilos a nivel papilar y subpapilar con borramiento de la unión dermoepidérmica. Vasos ectásicos con endotelio tumefacto (Foto 5).

En la dermis profunda se observa un infiltrado mixto que rodea los glomérulos sudoríparos (Foto 6).

El tejido celular subcutáneo presenta necrosis de algunos lobulillos pequeños superficiales y adipocitos aislados, engrosamiento de los tabiques con fibrosis y depósitos fibrinoides. Infiltrado predominantemente de mononucleares. Focos de tejido de granulación. Ocasional depósito fibrinoide en las paredes venulares.

En las coloraciones de PAS y de Gram no se detectan microorganismos.

**Comentarios**

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo de afecciones cutáneas con variabilidad y superposición en su presentación clínica, caracterizadas por infiltrados ricos en leucocitos polimorfonucleares (Cuadro 1). Aunque pueden afectar tanto la epidermis como la dermis, lo típico es el infiltrado dérmico cuando se discuten estas dermatosis.<sup>2</sup>

Jorizzo y col.<sup>3</sup> mostraron que el estudio histopatológico de las lesiones pustulosas que asientan sobre una base purpúrica en la enfermedad de Behçet y en el síndrome dermatosis-artritis aso-

ciado con enfermedad intestinal, revela un infiltrado neutrofílico y vasculitis leucocitoclásica, cuadro que describieron como vasculitis pustulosa.

En 1995, Strutton y col. informaron acerca de 6 pacientes mujeres con lesiones cutáneas similares a las de nuestra enferma, localizadas en el dorso de las manos y los dedos, que denominaron vasculitis pustular de las manos, dado el hallazgo de infiltrado neutrofílico denso y vasculitis leucocitoclásica, similar al señalado por Jorizzo y col., considerándola una entidad clinicopatológica distintiva.<sup>1</sup>

Incluidos esos pacientes, se han publicado alrededor de 20 casos hasta el momento en la literatura dermatológica.

La mayoría se presenta en mujeres, con edades de 44 a 82 años (promedio de 62,4 años).

Tres casos corresponden a varones: dos de 76 y uno de 59 años.<sup>4,5</sup>

En nuestra paciente y en algunos casos informados<sup>1,5,6</sup> se recoge el antecedente de un traumatismo menor previo a la erupción. Esta expresión de patergia, más característica del pioderma gangrenoso, puede también verse en el síndrome de Sweet.

La evolución suele ser rápida, en pocos días, con crecimiento extensivo progresivo hasta alcanzar un diámetro de 3 a 4 cm en la mayoría de las instancias. Este comportamiento, consignado en la bibliografía, lo pudimos constatar en nuestro caso.<sup>1,5</sup>

Se describen como placas edematosas, eritematosas y purpúricas, con pústulas y ampollas purulentas y hemorrágicas; el centro suele ulcerarse y, en ocasiones, muestran un aspecto vegetante. Afectan el dorso de las manos, en forma bilateral, simultánea o sucesiva y relativamente simétrica; puede extenderse a los dedos.<sup>1,4,5,6</sup>

Dolorosas, incluso a veces en forma intensa,<sup>4,5,6</sup> sólo producían prurito moderado en nuestra paciente.

En ocasiones se asocian fiebre y leucocitosis neutrofílica.<sup>1,4,5,6</sup>

Las investigaciones para microorganismos, cultivos y coloraciones tisulares resultaron negativas en las distintas publicaciones.

Las lesiones involucionan en forma espontánea, se curan sin cicatriz y sufren cambios pigmentarios.<sup>1,5</sup>

No responden al tratamiento con antibióticos, pero curan con rapidez con corticoides sistémicos que han sido empleados en dosis de 20 a 80 mg/día y también con dapsona.<sup>1,4,5,6</sup>

Las recurrencias son muy comunes, a veces durante años.<sup>5,6</sup> Fueron prevenidas con bajas dosis de dapsona (50-75 mg/día) en los casos de Galaria y col., quienes sugieren que puede ser el fármaco de primera elección.

Patologías múltiples, previas y concomitantes, así como diversos medicamentos, se han informado en muchos de los casos publicados. Coincidimos con Di Caudo y col.<sup>6</sup> en que se requiere el estudio de más casos para definir la posible asociación con una enfermedad interna o con medicamentos, como ocurre en el síndrome de Sweet. Pensamos que las patologías presentadas pueden ser sólo una mera coincidencia, dadas su diversidad y la edad promedio relativamente elevada de los pacientes.

Todos los casos comparten, en las descripciones histopatológicas, la presencia de edema de la dermis papilar con infiltrado inflamatorio

denso de neutrófilos. Sólo unos pocos describen una afectación epidérmica tan significativa como en nuestro caso que, además, mostró una alteración hipodérmica acentuada, con necrosis grasa, inflamación crónica y fenómenos reparativos, no señalada con anterioridad. Con frecuencia se describe leucocitoclasia y extravasación eritrocitaria.<sup>1,4</sup>

La existencia de vasculitis no es un hecho constante en los distintos casos publicados, lo cual hace que algunos autores asimilen el cuadro de la DNDM al síndrome de Sweet<sup>5</sup> y otros al de la vasculitis pustular.<sup>1,4</sup>

Galaria y col. prefieren la denominación de DNDM, ya que sus pacientes no mostraban vasculitis, y consideraron el cuadro un subtipo localizado del síndrome de Sweet.

Nosotros encontramos cambios vasculares, especialmente profundos, pero que no cumplen todos los requisitos para diagnosticar vasculitis; por otro lado estaban presentes sólo en unos pocos vasos aislados.

Los diagnósticos diferenciales más importantes se resumen en el Cuadro 2.

## Cuadro 2. Dermatitis neutrofilica del dorso de las manos

### Diagnósticos diferenciales clínicos

- Infección bacteriana, micótica o viral
- Vasculitis pustular
- Síndrome de Sweet
- Eritema polimorfo ampollar
- Toxidermia pustular (incluida yododermia)
- Pioderma gangrenoso
- Otros

La curación sin cicatriz establece una diferencia importante con el pioderma gangrenoso.

Para Strutton y col., si bien el cuadro histopatológico es similar al eritema *elevatum diutinum*, el curso clínico mucho más agudo y la distribución clínica de las lesiones es diferente.

En 1991, Scong y cols.<sup>7</sup> publican el caso de una mujer de 58 años con lesiones anulares en el dorso de ambas manos, con una clínica diferente de la paciente que analizamos y cuyo estudio histopatológico correspondió a una hidradenitis ecrina neutrofilica. En nuestra paciente los glomérulos sudoríparos estaban rodeados por infiltrado inflamatorio principalmente linfocitario y no mostraban signos de necrosis.

La dermatitis neutrofilica reumatoide puede asentar también en las manos.<sup>8</sup>

Ayoub<sup>9</sup> señala que varios de los hechos clínicos e histopatológicos de la DNDM favorecen el diagnóstico de eritema *elevatum diutinum*, más que el de síndrome de Sweet. Incluso la publicación de casos con localizaciones en superficies extensoras, además del dorso de las manos (5 de los 7 casos de Di Caudo y cols.), lleva a discutir el nombre actual de esta patología.

Tal vez en un futuro próximo se detecten marcadores que permitan diferenciar las distintas patologías neutrofilicas con bases más sólidas que la clínica y la histopatología convencional. Hace poco, Ayoub identificó con inmunofluorescencia un patrón de Ac IgA anticitoplasma del neutrófilo que puede distinguir el eritema *elevatum diutinum* de otras dermatosis neutrofilicas.<sup>10</sup>

El reconocimiento de esta afección evitará tratamientos antibióticos innecesarios u otros más agresivos, como el desbridamiento quirúrgico e injerto, efectuados en algún paciente, según se ha publicado.<sup>5</sup>

Raúl Eduardo Villa: Paraguay 830 - (5501), Godoy Cruz (Mendoza) - Rep. Argentina - Tel: (0261) 428-4215 - e-mail: redvilla@hotmail.com



## Referencias

1. Strutton G.; Weedon D.; Robertson I. Pustular vasculitis of the hands J Am Acad Dermatol 1995;32:192-8.
2. Hunt SJ; Santa Cruz D. Neutrophilic dermatoses. Seminars in Dermatology 1989 Dec; 8 (4):266-275.
3. Jorizzo JL; Solomon AR; Zanolli, MD, Leshin B. Neutrophilic vascular reaction. J Am Acad Dermatol 1988;19:983-1005.
4. Curcú N, Pagerols X, Tarroch X; Vives P. Pustular vasculitis of the hands - Report of two men. Dermatology 1998;196:346-347.
5. Galaria NA; Junkins-Hopkins JM; Kligman D; James WD. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: Pustular vasculitis revisited. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 870-874.
6. DiCaudoDJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands - A report of 7 cases and review of the literature. Arch Dermatol 2002; 138:361-365.
7. Scong VY; Appell ML; Sanders DY et al. Annular plaques on the dorsal of the the hands - Neutrophilic Eccrine Hidradenitis. Arch Dermatol 1991;127:1398-1399.
8. Sánchez JL; Cruz A. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1990;22:922-5.
9. Ayoub N. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: A variant of erythema elevatum diutinum? Arch Dermatol 2003;139: 102.
10. Ayoub N; Bécherel PA; Diemert MC et al. IgA dans les Dermatoses Neutrophiliques. Ann Dermatol Venereol 2001;128 (suppl 3): 9-10.





# Linfoma B en un paciente HIV positivo

## B-cell lymphoma in a HIV positive patient

Valeria Villoldo,\* Olga Forero,\*\* Mariela Dionisio,\*\*\* Javier Anaya,\*\*\*\* Gabriel Magariños,\*\*\*\*\*  
Graciela Pizzariello\*\*\*\*\*

\* Jefa de Residentes, Cursista de la Carrera de Especialista. \*\* Médica de planta, Servicio de Dermatología, Hospital "F. Muñiz". \*\*\* Médica concurrente de tercer año de Dermatología y cursista de la Carrera de Especialista. \*\*\*\*Médico dermatopatólogo, Hospital "F. Muñiz". \*\*\*\*\*Médico dermatopatólogo, Hospital "Británico". \*\*\*\*\* Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital "F. Muñiz".

Fecha recepción: 12-05-04  
Fecha aprobación: 20-05-04

### Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 20 años, HIV positivo sin tratamiento antirretroviral, que consulta por la aparición de múltiples lesiones tumorales exofíticas que asientan sobre una úlcera crónica secundaria a una inyección de cocaína en la pierna izquierda. Se realiza el estudio histopatológico de las lesiones de la piel e inmunomarcación. Las lesiones son compatibles con un linfoma B de células grandes.

Con este diagnóstico, se inician los estudios de estadificación. En la ecografía abdominal se encuentran imágenes hipoeoicas hepáticas. La punción-biopsia posterior revela un linfoma de alto grado de malignidad, fenotipo B.

Se realiza una revisión sobre los linfomas asociados con el virus de la inmunodeficiencia humana y se comentan los cambios observados en la incidencia de las neoplasias en los pacientes HIV positivos con el advenimiento de la terapia HAART (Dermatol Argent 2004; 4: 284-290).

**Palabras clave:** Linfoma. Células grandes. Linfocitos B. Asociación sida.

### Abstract

We present the case of a 20-year-old HIV (+) man, without previous antiretroviral treatment, who consulted because of the appearance of multiple exofitic lesions over a chronic ulcer on his left leg following cocaine injections.

A histopatologic study of the skin lesions and the immunomarcation conduced to the diagnosis of a large B-cell lymphoma. With this diagnosis, stadyfication studies were began. An abdominal ecography showed hypoeoical images in the liver which were confirmed by a liver puncture. These images showed that B cell lymphoma was an advanced stage of malignancy.

We revise of the literature about HIV-related lymphoma and we discuss the changes in the incidence of this kind of tumors in HIV(+) patients after receiving HAART therapy (Dermatol Argent 2004; 4: 284-290).

**Key words:** Lymphoma. Large- cell. B- Lymphocytes. AIDS-related.

### Introducción

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) presentan con mayor frecuencia linfomas no Hodgkin (LNH), el segundo tumor más frecuente después del sarcoma de Kaposi (SK).<sup>1</sup>

En su mayoría son LNH extranodales, de fenotipo B, de alto grado de malignidad y pertenecen a un grupo reducido de subtipos histológicos, en general de células grandes o de tipo inmunoblástico.<sup>2</sup>

En el momento del diagnóstico suelen hallarse en estadios avanzados; su curso es agresivo, con escasa respuesta a los planes terapéuticos convencionales.<sup>2</sup>

### Caso clínico

Corresponde a un paciente de 20 años, argentino, con antecedentes de drogadicción intravenosa y serología positiva para HIV, sin tratamiento antirretroviral.

Antecedentes de enfermedad actual: reiteradas internaciones por úlcera crónica secundaria a una inyección de cocaína en la pierna izquierda.

Enfermedad actual: múltiples lesiones tumorales, exofíticas, de color rojo intenso, con áreas hemorrágicas y sectores de necrosis que asientan sobre la úlcera (Foto 1).

Estas lesiones fueron aumentando de tamaño rápidamente, lo que evidenciaba el comportamiento agresivo del tumor (Foto 2).

Exámenes complementarios:

Rutina: anemia, leucopenia y eritrosedimentación aumentada en la primera hora. Recuento de CD4: 43 cel/mm<sup>3</sup>. Carga viral: 1.400.000 copias/ml. Estudios por imágenes: radiografías de tórax y pierna izquierda: sin particularidades. Ecografía abdominal: hepatomegalia con ecoestructura conservada y aumento de la ecogenicidad, junto a la presencia de lesiones hipoeoicas en ambos lóbulos hepáticos. Esplenomegalia homogénea.

TC cerebro-toráco-pélvico-abdominal: los hallazgos no fueron concluyentes, ya que no pudo realizarse el contraste intravenoso por la falta de accesos periféricos.

Estudio histopatológico de piel: se observa un infiltrado difuso y denso en la dermis conformado por células con núcleos grandes y monomorfos que evidencian numerosas mitosis (Fotos 3 y 4).

Citopatología de punción-biopsia hepática: grupos aislados de células de citoplasma anfófilico, núcleos centrales con membrana celular neta, la mayoría con uno a tres nucléolos, compatible con infiltración por linfoma de alto grado.

Inmunomarcación de piel e hígado: CD 45 (+), CD 79<sup>a</sup> (+) focalmente (Foto 5).

CD 45 RO, CD3, CD 30, Al K-1, Bcl2 (-).

Punción-aspiración de médula ósea: normocelular activa.

Con estos datos se arriba al diagnóstico de linfoma de células grandes; la positividad focal para CD 79<sup>a</sup> en la inmunomarcación indica diferenciación B.

El paciente es derivado a un servicio especializado. Fallece

poco tiempo después de haber comenzado el tratamiento quimioterápico.

## Discusión

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas que suelen originarse en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros órganos (tubo digestivo, sistema nervioso central y médula ósea), con mayor predilección por los sitios extraganglionares.<sup>3</sup>

En forma característica estos linfomas son de estirpe B, tienen un grado alto o intermedio de malignidad y rápida progresión clínica.<sup>4</sup>

Además del LNH sistémico, los pacientes HIV positivos presentan dos subtipos especiales de LNH: el LNH cerebral primario (LCP) y el LNH primario de cavidades (LPC), también llamado linfoma de efusión primario.<sup>4</sup> Todos estos linfomas difieren de los linfomas no relacionados con el HIV en sus características moleculares, patogenia, manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento.

El primer estudio multicéntrico amplio sobre LNH en pacientes infectados por el HIV se publicó en 1984.<sup>5</sup> En 1985 el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), incluyó al LNH de alto grado de malignidad y a los primarios del sistema nervioso central entre los criterios diagnósticos de sida. En los nuevos criterios elaborados en 1987 se añaden los LNH de grado intermedio de malignidad.<sup>6</sup>

Los LNH constituyen, tras el sarcoma de Kaposi, la segunda neoplasia más frecuente en los pacientes con infección por HIV.<sup>1</sup> Tanto en los Estados Unidos como en Europa, su prevalencia como enfermedad marcadora de sida es de 3 a 5%, aunque determinan el 12 al 16% de las causas de muerte en los pacientes con esta infección.<sup>7</sup>

La probabilidad de que un paciente infectado por el HIV sufra de LNH es de 60 a 100 veces superior a la de un individuo inmunocompetente.<sup>8</sup>

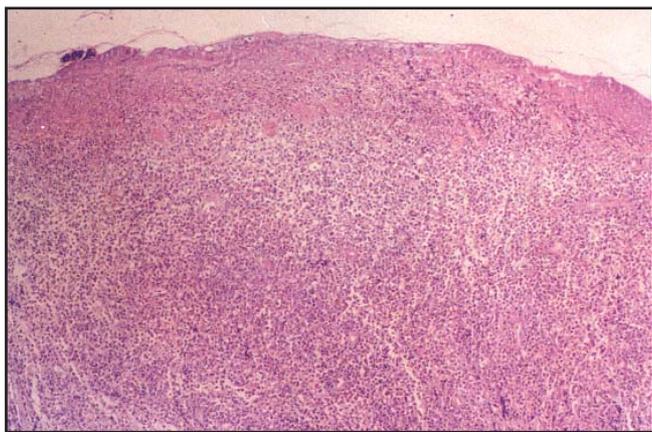
Se observa con mayor frecuencia en los varones.<sup>4,9</sup> Es una ma-



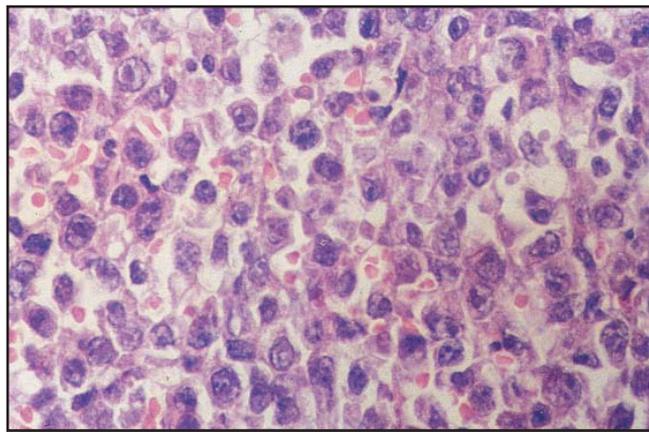
**Foto 1.** Lesiones tumorales que asientan sobre una úlcera crónica en la pierna izquierda.



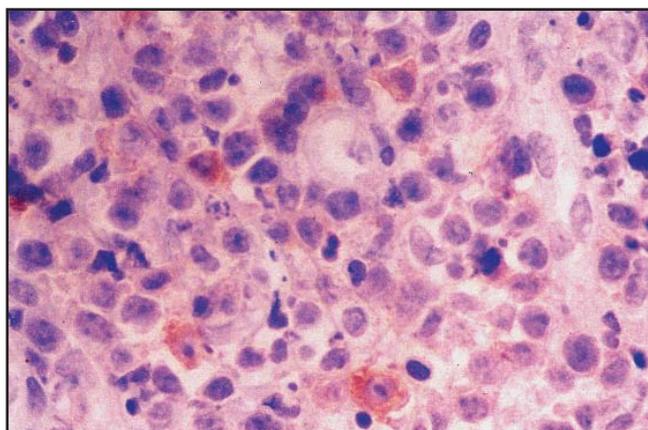
**Foto 2.** Progresión de las lesiones tumorales.



**Foto 3.** Visión panorámica: infiltrado monomorfo denso de tipo linfocitario.



**Foto 4.** Linfocitos atípicos de gran tamaño con nucléolos prominentes (x100)



**Foto 5.** Inmunomarcación (+) para CD79a.

nifestación tardía en la infección por HIV y aparece en momentos de inmunodepresión acentuada, con recuentos de CD4 menores de 200 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>10</sup>

El virus del HIV no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de los LNH en los pacientes con sida.<sup>4</sup> Aunque el proceso exacto para la aparición de estos tumores permanece sin dilucidar, se cree que existen tres factores que actuarían en forma conjunta:

1) la infección por agentes transformantes, como el virus de Epstein Barr (EBV), aunque no es el único; 2) la alteración de oncogenes o genes supresores; 3) la proliferación continua de linfocitos B junto a la disregulación de ciertas citocinas que se encontrarían aumentadas. La inmunodepresión causada por el HIV impediría el control de los LNH en sus fases iniciales y facilitaría su diseminación.<sup>4,11</sup> En la actualidad se piensa que el EBV es uno de los cofactores principales que intervienen en la génesis de los LNH.<sup>12</sup> Sin embargo, la frecuencia del EBV depende de la localización del LNH; se detecta en el 100% de los LCP y sólo en un 50 a 70% de los linfomas sistémicos.<sup>4,13</sup> Además, se lo descri-

be, pero con menor frecuencia, asociado con el LPC.<sup>11</sup>

Otro de los virus que ha despertado interés en los últimos años es el virus herpes humano tipo 8 (HHV8), asociado en las primeras descripciones con el SK. Éste se detectó en forma constante en el LPC<sup>11,14</sup> y en algunos LCP.<sup>4</sup> Se describió, además, en la enfermedad de Castleman multisistémica.<sup>15</sup>

El LNH se presenta en estadios avanzados (III y IV), en el 70 a 95% de los casos con frecuente compromiso extraganglionar (75-100%) y signos B (80%).<sup>4</sup> Para algunos autores la mayor frecuencia de afección extraganglionar se debería, al menos en parte, a trastornos de moléculas de adhesión en la membrana celular de las células linfomatosas o a la expresión de determinadas quimiocinas.<sup>4</sup> La localización extraganglionar más común es la gastrointestinal,<sup>16</sup> seguida por el sistema nervioso central (SNC) y la médula ósea (MO), aunque se observó LNH en todas las localizaciones extraganglionares.<sup>4</sup>

El LPC (body-cavity-based lymphoma), o linfoma de efusión primario (primary effusion lymphoma), es un subtipo de LNH observado en varones homosexuales HIV positivos.<sup>17</sup> Se caracteri-





za por afectar en forma exclusiva las serosas (pleura, pericardio, peritoneo) donde causa derrames importantes,<sup>18</sup> sin infiltración de los tejidos sólidos.<sup>17</sup> Sin embargo, Boulanger y col.,<sup>10</sup> en un estudio retrospectivo realizado en 12 pacientes con LPC, encontraron localizaciones extraserosas (mediastino, mesenterio, páncreas) en 6 pacientes (50%).

Los LPC son de alto grado de malignidad, con fenotipo habitualmente nulo, aunque en todos los casos descritos se detectó un reordenamiento de genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas, lo que indica un origen B. Constituyen hasta el 2% de los LNH en los pacientes con infección por el HIV.<sup>4</sup>

Como ya se mencionó, están íntimamente relacionados con el HHV 8; de hecho no se acepta el diagnóstico de LPC sin demostrar la presencia de este virus. Puede detectarse, además, EBV.<sup>4</sup>

La afección del SNC puede observarse en el curso de un LNH sistémico o bien en la forma de LCP. Este último representa el 20-30% de los LNH en los pacientes HIV positivos<sup>19</sup> y es la segunda lesión de masa del SNC que afecta a adultos con sida.

Los LNH con infiltración secundaria del SNC suelen presentar afección leptomeníngea, cursan en forma asintomática o con parálisis de los nervios craneales e inciden en los sujetos con inmunidad preservada.<sup>4</sup> Las manifestaciones clínicas más frecuentes del LCP son: confusión, letargia, alteraciones de la conducta, presencia de signos de foco (convulsiones, parálisis motora). El rastreo por tomografía computarizada muestra lesiones masivas que se refuerzan con el contraste, que no siempre pueden distinguirse de otras enfermedades del SNC, como la toxoplasmosis, frecuentes en los pacientes con sida.<sup>20</sup> En el 80-90% de los casos se detectan alteraciones del líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia, hiperproteorraquia, pleocitosis, incremento de B2-microglobulina), aunque sólo se observan células malignas en un 10% de los casos.<sup>4</sup>

El 70% de los LNH son fenotipo B, mientras que el 20% restante corresponde a fenotipo T.

En la mayoría de los casos son de mediano o alto grado de malignidad y pertenecen a un reducido grupo de subtipos histológicos.<sup>1</sup>

Según la Clasificación Histopatológica del Grupo Europeo y Americano (REAL),<sup>21</sup> las dos variedades más frecuentes son: el linfoma difuso de células grandes (40-60%) o tipo inmunoblástico y el de células pequeñas hendidas, de Burkitt o semejante (20-35%).<sup>4</sup>

Los LPC son en su mayoría de tipo inmunoblástico. Cada vez se describe con más frecuencia el LNH anaplásico Ki-1 (CD30+), que suele ser de fenotipo B o nulo a diferencia de lo que ocurre en la población general (predomina el tipo T).

El EBV puede hallarse en un tercio de los linfomas de Burkitt, y en casi el 100% de los linfomas inmunoblásticos.<sup>4</sup>

Los factores pronósticos más importantes son: recuento de CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup>, edad superior a 35 años, diagnóstico previo de sida, mal estado general, afección extraganglionar (sobre todo de MO), estadios avanzados de la neoplasia y tipo his-

tológico inmunoblástico.<sup>22</sup>

Los LPC poseen un pronóstico más desfavorable que el resto de los LNH, tal vez porque se presentan en sujetos con una inmunodepresión importante, con diagnóstico previo de sida en un 75% de los casos y que presentan además mala respuesta al tratamiento.<sup>4</sup>

Los LNH anaplásicos Ki-1 (CD30+), que afectan predominantemente la piel, suelen tener un pronóstico favorable.

### **Impacto de la terapia HAART sobre la incidencia de las neoplasias asociadas con el HIV**

Investigadores de América del Norte, Europa y Australia publicaron sus resultados de observación longitudinal de casi 48.000 pacientes HIV positivos tratados con una terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART). Evaluaron la incidencia de las neoplasias asociadas con el sida dividida en dos períodos:<sup>22</sup>

1. Una etapa previa a la disponibilidad de la terapia HAART comprendida entre 1992-1996.
2. Una segunda etapa en la que el uso de la terapia HAART estaba ampliamente difundido, comprendida entre 1997-1999.

Los datos de incidencia de cáncer fueron ajustados en función de la edad, el sexo, el modo de transmisión de la infección por el HIV y el tiempo de tratamiento.

Pudo observarse que el SK declinó de 15,2 (por 1000 personas-año de observación) en el período 1992-1996 a 4,9 en 1997-1999.

La incidencia de LNH disminuyó de 6,2 a 3,6 en similares períodos. La disminución fue más marcada para el LCP y la variante inmunoblástica.

No disminuyó la incidencia de enfermedad de Hodgkin, la de cáncer de cuello uterino, ni la de ningún otro tipo de cáncer.<sup>22</sup> Cabe destacar que en los pacientes con recuentos de CD4 menores de 50 cel/mm<sup>3</sup>, la incidencia de LNH ha disminuido en los tratados con HAART en comparación con los que no la reciben. Por el contrario, en los pacientes con CD4 mayor de 200 cel/mm<sup>3</sup> la incidencia de linfomas no se modificó con la utilización de la terapia antirretroviral altamente eficaz.<sup>10</sup>

Estos datos son muy importantes para predecir el curso de los LNH en los pacientes con HIV. Se propone que la menor declinación en la incidencia de los LNH en comparación con el SK y otras infecciones oportunistas podría deberse a que se necesita un período de reconstitución inmunológica más largo después de instaurada la terapia HAART para que ésta ejerza un efecto protector sobre la aparición de linfomas.<sup>23</sup>

### **Conclusión**

Los LNH muestran gran variabilidad en su aspecto clínico y en su localización anatómica.

Nosotros comunicamos el caso de un LNH en un paciente HIV positivo, que se presenta clínicamente como lesiones

tumorales exofíticas que asientan sobre una úlcera crónica. Los linfomas que se observan en la población con sida suelen ser fenotipo B, de alto grado de malignidad, del tipo inmunoblástico, con células grandes; lo cual coincide con nuestro caso.

El aumento de los pacientes HIV positivos y la presencia de enfermedades con características clínicas, histopatológicas y pronósticos modificadas por la inmunodepresión, exigen el

conocimiento de estas entidades que nos permitirá adoptar actitudes diagnósticas y terapéuticas adecuadas para el abordaje de estos enfermos.

Valeria Villoldo: General O`Higgins 911 Lanús Este (Pcia. Bs. As.) Rep. Argentina - Tel: 4247-5995

E-mail: villoldo@infovia.com.ar.



## Referencias

- Carrascosa JM, Ribera JM, Vaquero M y cols. Linfoma anaplásico de células grandes Ki-1 + cutáneo y ganglionar en un paciente con infección por el VIH. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86: 657-661.
- Casariago ZJ, Grimberg N. Presentación inusual de linfoma no-Hodgkin de alto grado de malignidad como úlcera aftoide, en paciente HIV+. *Dermatol Argent* 1999;5: 237-240.
- Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1023-1030.
- Ribera JM.: Linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999;113:349-356.
- Ziegler JL, Beckstead JA, Volkberding. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311:565-570.
- Center for Disease Control. Revision of the CDC surveillance definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:1.
- Serraino D, Salamina G, Franceschi S et al. The epidemiology of AIDS-Associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer* 1992;66:911-916.
- Kersten MJ, Van Oers RH. Management of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *Drugs* 2001;61: 1301-1315.
- Hessol NA. The changing epidemiology of HIV-related cancer. *The AIDS Reader* 1998;8:45-49.
- Boulanger E, Agbalika F, Daniel MT et al. A clinical molecular and cytogenetic study of 12 cases of herpes 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001;2:172-179.
- Gaidano G, Carbone A, Dalla Favera R: Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *Am J Pathol* 1998; 152: 623-630.
- Knowles DM: Molecular pathology of acquired immunodeficiency-related non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:67-82.
- Przybyski GK, Goldman G. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus-negative acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1996;88: 4620-4629.
- Nador RG, Cesarman E, Chadburn A. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-656.
- Abulafia DM. HHV-8 and EBV-associated nonepidermotropic large B-cell lymphoma presenting as a foot rash in a man with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2002 Apr;16:139-145.
- Powit F, Bogner JR, Sandor P et al. Gastrointestinal lymphomas in patients with AIDS. *Z Gastroenterol* 1997 Mar;35:179-185.
- Nakamura K, Katano H, Hocino Y et al. Human herpesvirus type 8 and Epstein Barr virus-associated cutaneous lymphoma taking anaplastic large cell morphology in a man with HIV infection. *Br J Dermatol* 1999;141:141-145.
- Cobo F, Montserrat E, Campo E: Linfoma primario de cavidades. Una nueva entidad clínico patológica. *Med Clin ( Barc)* 1997; 109:712-714.
- Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *The French Study Group for HIV-associated Tumors: Hum Pathol* 1997;28:367-374.
- Goldstein JD, Dickson DW, Mosser FG: Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 1991;67:2756-2765.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- Oriol A, Ribera JM, Lopez-Guillermo A y cols. Factores pronósticos en los linfomas no hodgkinianos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1993;102: 118-119.
- Levine AM: New Development in AIDS. *Related Hematology and Oncology*. 1ª Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Day 3-July 10; 2001.



# Manifestaciones cutáneas inusuales en un linfoma anaplásico de células grandes primario nodal ALK negativo

## Atypical cutaneous manifestations of primary nodal anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

Iliana Garay,\* Coral Ruis Solís,\* María Kurpis,\*\* Juan José García,\*\*\* Alejandro Ruiz Lascano\*

\* Servicio de Dermatología, Hospital Privado de Córdoba \*\* Servicio de Patología, Hospital Privado de Córdoba \*\*\* Servicio de Hematología, Hospital Privado de Córdoba

Fecha recepción: 20-05-04

Fecha aprobación: 24-06-04

### Resumen

Paciente varón de 61 años con diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes primario nodal (LACG), ALK negativo (ALK-) con compromiso cutáneo secundario y mala evolución clínica. Estos linfomas representan un 2-8% de los linfomas no Hodgkin y sus manifestaciones cutáneas incluyen nódulos, placas o lesiones tumorales con tendencia a la ulceración. La detección de ALK se usa como marcador pronóstico y es útil para planear las estrategias terapéuticas.

El paciente tuvo mala evolución clínica y desarrolló manifestaciones cutáneas inusuales: maculoplacas eritematopurpúricas (Dermatol Argent 2004; 4: 292-296).

**Palabras clave:** Linfoma anaplásico de células grandes. Máculas purpúricas. ALK-. Linfomas no Hodgkin.

### Abstract

We report the case of a 61 year old male who was diagnosed primary nodal anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK- with secondary skin compromise and unfavorable clinical outcome.

These lymphomas represent between 2-8% of the non-Hodgkin lymphomas and their cutaneous manifestations usually include nodules, plaques or tumours with tendency to ulceration. Currently, the detection of ALK is used as prognosis marker and to plan therapeutic strategies.

Our patient had a poor clinical outcome and developed skin manifestations that, as for our knowledge, have not been previously reported (Dermatol Argent 2004; 4: 292-296).

**Key words:** Anaplastic large cell lymphoma. Purpuric macules, ALK-. No Hodgkin lymphoma.

### Introducción

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG), descrito por primera vez por Stein y col. como una proliferación de células linfoides grandes que expresaban la molécula CD30<sup>1</sup>, es un linfoma no Hodgkin y representa el 2-8% de estos tumores. De acuerdo con la localización de la lesión primaria puede catalogarse como: primario nodal, sistémico, primario cutáneo y secundario cutáneo. Las manifestaciones más frecuentes en la piel en todos los subtipos son placas, nódulos o tumores solitarios

con tendencia a la ulceración.<sup>2,3</sup> En las formas primarias nodales y en la forma sistémica se han reconocido anomalías cromosómicas, como la translocación t(2,5)(p23;q35), que resulta en la expresión de una proteína quimérica, la proteína nucleofosmina del linfoma anaplásico (NPM-ALK). Su presencia o ausencia serviría como marcador pronóstico.

### Caso clínico

Varón de 61 años que ingresó en el hospital por un cuadro de astenia, anorexia, diarrea y pérdida de 17 kilos de peso en los úl-

timos 4 meses. En el examen físico el paciente tenía 37,5°C, signos de emaciación y muguet bucal, linfadenopatías duras, no dolorosas y móviles en las regiones laterocervical, epitroclear, preauricular e inguinal. En la piel, se observaban máculas y placas eritematopurpúricas en las palmas (Foto 1), las plantas, el abdomen y el dorso (Foto 2) de 10 días de evolución.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina 8,5 g/dl, hematocrito 23%, glóbulos blancos de  $4 \times 100/dL$  (neutrófilos segmentados: 71%; linfocitos: 18%; monocitos: 19%), plaquetas:  $56 \times 10^9/L$ , eritrosedimentación 20 mm en la primera hora y LDH: 890 U/L (valor normal: 236-460 U/L). Las pruebas serológicas para hepatitis B y C, HIV, VDRL y HTLV-1 fueron negativas, así como los anticuerpos antinuclear (ANA) y anti-DNA.

Biopsia de médula ósea: hipoplasia medular. El estudio de bacilo ácido alcohol resistente para tuberculosis fue negativo.

Tomografía de tórax: imagen nodular sólida espiculada paravertebral. Adenopatías paratraqueales, infratraqueales y en el hilio derecho.

Tomografía abdominal: esplenomegalia homogénea.

Endoscopia digestiva alta: candidiasis esofágica.

Biopsia ganglionar (Foto 3): a) reemplazo parcial del ganglio por células linfoides con núcleos grandes en herradura y nucléolo prominente y b) abundantes mitosis. El estudio inmunohistoquímico fue: CD3 positivo, CD8 y CD4 positivo focal, CD30 positivo en más del 70%, CD20, CD15 y EMA negativo, Ki67 positivo en 90% de las células tumorales, ALK negativo. Diagnóstico: linfoma anaplásico de células grandes inmunofenotipo T ALK negativo.

Biopsia de piel (Foto 4): en la dermis un infiltrado mononuclear moderado perivascular y difuso, con presencia de células con núcleo grande y nucléolo prominente, algunas de ellas binucleadas CD3 y CD30 positivas (Foto 5), similares a las células encontradas en el ganglio linfático, por lo que se consideró una infiltración cutánea del linfoma ganglionar.

La evolución del paciente fue mala, recibió quimioterapia (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), ingresó en la unidad de cuidados intensivos por un cuadro de sepsis y falleció nueve días después.

## Discusión

En 1985, Stein y col. introdujeron el término *anaplastic large cell lymphoma* (ALCL), para designar un nuevo tipo de linfoma caracterizado por una proliferación de grandes células linfoides que expresan en su superficie el receptor CD30. En 1982, este grupo de investigadores describió una nueva molécula inicialmente llamada Ki-1 y denominada más tarde CD30. Se trata de un receptor de transmembrana de 120 kd de la misma familia que el factor de necrosis tumoral.<sup>1,2</sup> La expresión de Ki-1/CD30 y la forma anaplásica se usaron para designarlo LACG, aunque el término no es del todo correcto, ya que las células no son grandes en las formas de células pequeñas y puede ser monomórfico o inmunoblástico.<sup>2</sup>

El LACG puede dividirse en primario (de novo) y secundario. El tipo primario puede ser sistémico, nodal y cutáneo<sup>6,7</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de acuerdo con el sitio de inicio de LACG.

### Primario o de novo

Sistémico

Nodal

Cutáneo

### Secundario

A la transformación de otros linfomas (micosis fungoide, papulosis linfomatoide, etc.)

(Cuadro 1). El subtipo primario nodal es el más frecuente y representa un 2-8% de los linfomas no Hodgkin en los adultos y un 20-30% de los LACG en los niños.<sup>7,8</sup> El secundario correspondería a la transformación de otro linfoma.

El espectro histológico del LACG nodal se divide en diferentes subtipos de acuerdo con la morfología de las células tumorales: clásico común, variedad de pequeñas células, linfocitocítico, rico en células gigantes, tipo Hodgkin y subtipos raros (sarcomatoide, rico en neutrófilos, rico en eosinófilos), con prevalencia de los tres primeros.<sup>2</sup>

La variedad clásica común representa el 60-90% de todos los subtipos y se caracteriza por la presencia de células linfoides con abundante citoplasma y núcleo en herradura con múltiples nucléolos. Estas células se denominan *ballmark cells* dado que están presentes en todos los subtipos de LACG. Además, se pueden encontrar células multinucleadas tipo Reed Stenberg.<sup>2</sup>

De acuerdo con el inmunofenotipo el LACG se puede dividir en tres tipos: inmunofenotipo T (el más frecuente), tipo nulo, que la mayoría de las veces pertenece al inmunofenotipo T (T/Nulo) y el inmunofenotipo B, excepcional. La mezcla T y B es aún más rara.<sup>2,3,8</sup>

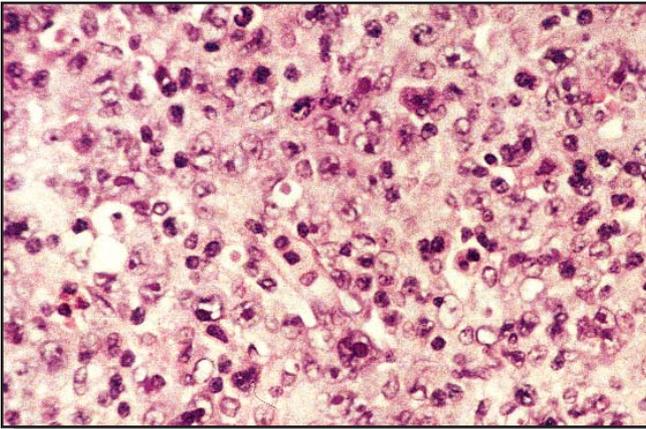
En 1994, se describieron algunas anomalías genéticas para el tipo nodal, como la translocación t(2,5)(p23;q35). El gen 5q35 regula la producción de una proteína nucleolar llamada nucleofosmina, mientras que el gen 2p23 codifica el receptor de tirosinasa de linfoma anaplásico. Esta proteína ALK es un receptor de transmembrana de 200 kd relacionado con la *leucocyte tyrosine kinase* (LTK), cuya expresión luego del nacimiento se restringe a pocas células del sistema nervioso central y se puede detectar por anticuerpos monoclonales anti-ALK. Se puede encontrar en un 53-89% de los tipos T/Nulo de LACG. La translocación 2;5 resulta en la expresión de la proteína nucleofosmina de linfoma anaplásico (NPM-ALK), una proteína quimérica nucleolar o citoplasmática. Esta proteína desempeñaría algún papel en la patogenia de estos linfomas a través de la fosforilación de sustratos intracelulares que tendrían una función importante en la transformación de las células.<sup>4,5,9,10,11</sup> Este marcador se usa para clasificar los LACG en ALK positivo o negativo.



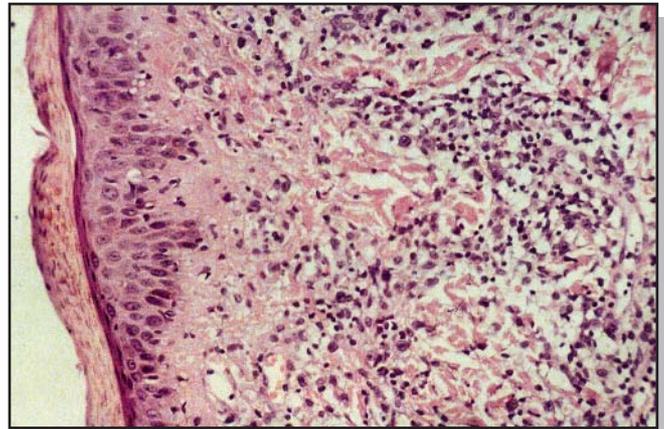
**Foto 1.** Máculas eritematosas en las palmas.



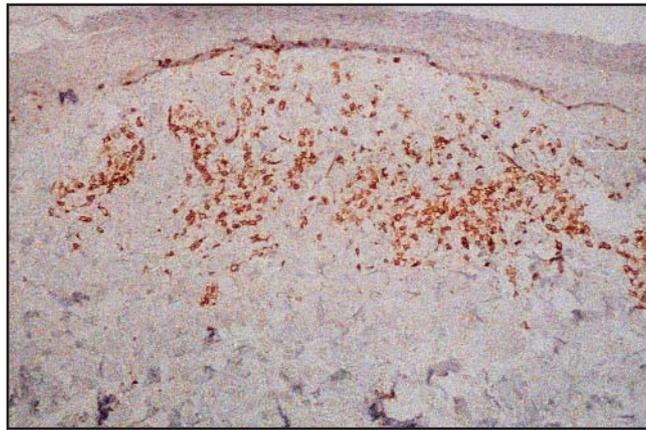
**Foto 2.** Máculas y placas rojo violáceas en el dorso.



**Foto 3.** Ganglio linfático: reemplazo parcial por células linfoides con núcleos grandes en herradura y nucléolo prominente (hematoxilina-eosina; x40).



**Foto 4.** En la dermis infiltrado mononuclear moderado perivascular y difuso, con presencia de células con núcleo grande y nucléolo prominente, algunas de ellas binucleadas CD30+ (hematoxilina-eosina; x20).



**Foto 5.** Inmunohistoquímica de biopsia de piel CD30+



Su utilidad estriba en que es un predictor pronóstico que sirve para planear estrategias terapéuticas.<sup>12</sup>

Todas las variedades de LACG pueden presentar las mismas manifestaciones cutáneas, lesiones tumorales solitarias (rara vez múltiples), rojo violáceas, ulceradas en la superficie y asintomáticas.<sup>2,6,7</sup>

En nuestro paciente las lesiones fueron máculas y placas eritemato-purpúricas, algunas amarronadas, localizadas en palmas, plantas, abdomen y dorso. En la bibliografía consultada no encontramos referencias de esta forma de presentación. Cuando el paciente fue examinado, consideramos como diagnósticos diferenciales: sarcoma de Kaposi, vasculitis paraneoplásica, infección sistémica y vasculitis inducida por drogas. Hay que hacer notar la rápida evolución, que produjo la muerte del paciente en menos de cinco meses, lo que se puede relacionar con la falta de expresión del ALK y las series comunicadas por Falini y col.<sup>4</sup> y Gascoyne y cols.<sup>12</sup>, quienes destacan la importancia del ALK como marcador pronóstico.

La forma nodal del LACG (ALK+) se presenta más a menudo durante las tres primeras décadas de la vida, afecta más a los varones y suele ser diagnosticada en estadios avanzados de la enfermedad (III-IV en el 72%). Las manifestaciones sistémicas, como la pérdida de peso y la fiebre, se encuentran en un 75% de los casos y las adenopatías, en un 90%. El compromiso extranodal es más frecuente en los ALK positivos, con dos o más sitios extranodales involucrados en el 41% de los casos. En 1999 Falini y col.<sup>4</sup> refirieron lesiones en la piel (21%), los huesos (17%), los tejidos blandos (17%), los pulmones (11%), el hígado (11%) y la médula ósea (11%). La supervivencia en el estudio de Falini fue significativamente más alta para los LACG ALK positivos (71% ± 6% frente a 15% ± 11% para los LACG ALK negativos). La supervivencia a los 10 años libre de enfermedad fue del 82% ± 6% para LACG ALK posi-

vos frente a 28% ± 14% para los ALK negativos.<sup>2</sup>

La forma nodal LACG (ALK-) se observa en los pacientes de mayor edad (43,33 ± 16,15 años), incidencia de presentación en estadios III-IV menor que los ALK+, con manifestaciones extranodales (piel, huesos, etc.) referidas sólo en un estudio. Tiene un pronóstico desfavorable en comparación con el LACG ALK positivo.<sup>2</sup>

El LACG primario cutáneo representa un 9% de los linfomas cutáneos, casi siempre es negativo para la proteína ALK, la edad media de presentación es de 60 años y tiene mejor pronóstico que los LACG sistémicos. El 25% de estos linfomas pueden involucrar parcial o completamente en forma espontánea, lo que explicaría la designación previa de histiocitosis regresiva atípica. Es difícil realizar el diagnóstico diferencial entre el LACG primario cutáneo y la papulosis linfomatoide. El diagnóstico definitivo depende muchas veces del curso clínico.<sup>13</sup>

Los LACG secundarios cutáneos pueden aparecer por progresión de otros linfomas, como la micosis fungoide, la enfermedad de Hodgkin o la papulosis linfomatoide. Se presentan a mayor edad, son generalmente ALK positivos y suelen tener mala evolución.<sup>13</sup>

Destacamos la presentación maculopurpúrica dado que no hemos encontrado comunicaciones previas de esta manifestación clínica, y la mala evolución, relacionada probablemente con la falta de expresión del ALK.

.....  
 Iliana Garay: Naciones Unidas 346 (5016) Córdoba- Rep. Argentina -  
 Tel. (54-351) 468-8810  
 E-mail dermatologia@hospitalprivadosa.com.ar  
 .....



## Referencias

- Stein H, Mason DY, Gerdes J et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Stenberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-858.
- Stein H, Foss H, Durkop H et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000; 96:3681-3695.
- Nakamura S, Takagi N, Kojima M et al. Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma (Ki-1-positive large cell lymphoma) among the Japanese. *Cancer* 1991;68:118-129.
- Falini B, Pileri S, Zanini PL et al. LK+ lymphoma: clinicopathological findings and outcome. *Blood* 1999;93: 2697-2706.
- Pulford K, Lamant L, Morris S et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997;89:1394-1404.
- Goyal S, Brinster N, Goyal S. Ki-1 (CD30) positive anaplastic large cell lymphoma: primary nodal disease relapsing as erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(S):201-204.
- Kato N, Yasukawa K, Kimura K et al. Anaplastic large-cell lymphoma associated with acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:914-920.
- Penny R, Blaustein J, Longtine J et al. Ki-1 positive large cell lymphomas a heterogeneous group of neoplasms. *Cancer* 1991;68:362-373.
- Herbst H, Sander C, Tronnier M et al. Absence of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and Epstein-Barr virus gene products in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1997;137:680-686.
- Herbst H, Anagnostopoulos J, Heinze B et al. ALK gene products in anaplastic large cell lymphomas and Hodgkin's disease. *Blood* 1995; 86:1694-1700.
- Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R et al. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80 NPM/ALK. A distinct clinicopathologic entity. *Blood* 1995;86:1954-1960.
- Gascoyne R, Aon P, Wu D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93:3913-3921.
- Bekkenk M, Geelen F, Voort Vader et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders; a report from the Dutch Lymphoma Group on the long term follow up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95:3653-3661.

# Lupus miliar diseminado facial

## Lupus miliar disseminatus faciei

Cecilia Fussi,\* Julio Villada,\*\* María Bibiana Leroux,\*\*\* Marta Fristchy,\*\*\*\* Jorge Monti†\*\*\*\*\* y Ramón Fernández Bussy\*\*\*\*\*

\* Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Dermatología de Rosario \*\* Médico dermatólogo. Hospital "Intendente Carrasco", Rosario \*\*\* Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Dermatología de Rosario \*\*\*\* Anatomopatóloga del Hospital "Intendente Carrasco", Rosario \*\*\*\*\* Director del Centro de Patología Clínica de Rosario \*\*\*\*\* Profesor Adjunto de la Cátedra de Dermatología de Rosario Servicio de Dermatología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe Jefe: Prof. Dr. José María Cabrini

**Fecha recepción:** 16-02-04

**Fecha aprobación:** 31-03-04

### Resumen

El lupus miliar diseminado facial es una erupción papular, múltiple, ubicada en la cara, que afecta a adultos jóvenes y adolescentes de ambos sexos. El curso de la enfermedad es crónico e involuciona espontáneamente.

Presentamos un paciente de 24 años de edad, de sexo masculino, sin antecedentes de jerarquía, quien poseía lesiones eritemato-papulosas, asintomáticas, localizadas en párpados y labio superior, postraumáticas. Fueron realizados exámenes radiológicos, de laboratorio e histopatológico. Las radiografías de tórax y el examen oftalmológico no mostraron alteraciones. El tratamiento con hidroxycloquina mostró buen resultado al inicio, pero hubo recidiva de las lesiones en cuero cabelludo y cara que involucionaron en forma espontánea luego de un año (Dermatol Argent 2004; 4: 297-302).

**Palabras clave:** lupus miliar diseminado facial, rosácea granulomatosa, sarcoidosis, hidroxycloquina.

### Abstract

Lupus miliar disseminatus faciei is an eruption of discrete red-brown, dome-shaped papules whose pathogenesis remains controversial. Histologically it is characterized by epithelioid cell granulomas.

We present a 24 year-old male patient who had asymptomatic erythematous papular lesions on the eyelids and upper lip, appearing after trauma. Skin biopsy confirmed the diagnosis. Chest X rays and ophthalmologic examination were within normal range.

The patient was treated with hydroxycloquine with good response, but relapsed after one year, resolving spontaneously. (Dermatol Argent 2004; 4: 297-302).

**Key words:** Lupus milaris disseminatus faciei. Granulomatous rosacea, sarcoidosis, hydroxycloquine.

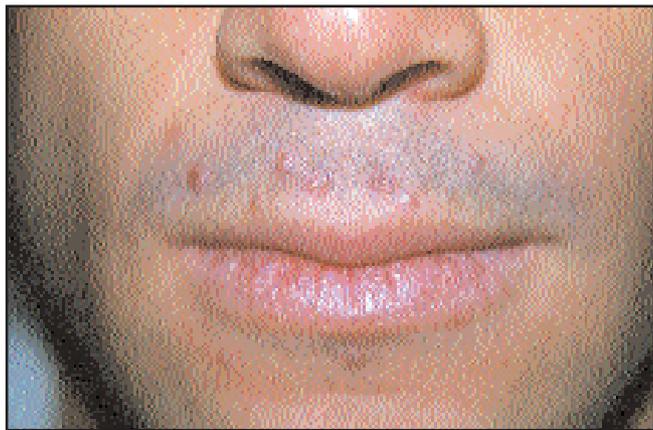
### Introducción

Relacionado en un principio con la tuberculosis, el lupus miliar diseminado facial (LMDF) o acné agminata es una erupción que afecta a adultos jóvenes o adolescentes de ambos sexos. Consiste en pápulas asintomáticas pequeñas ubicadas en el rostro, de preferencia en la zona central y el cuero cabelludo, que involucionan espontáneamente.

La etiología se desconoce, no existe tuberculosis concomitante,

la reacción de Mantoux es negativa, no hay micobacterias en las lesiones y la respuesta a los tuberculostáticos es negativa.<sup>1-4</sup>

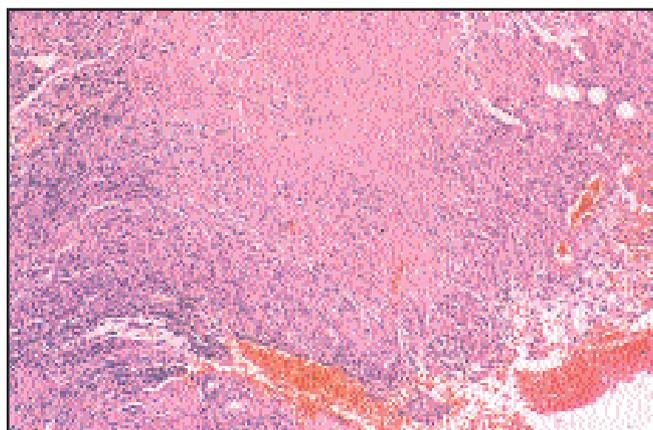
El propósito de este trabajo es presentar el caso de un paciente que respondió inicialmente al tratamiento con antipalúdicos de síntesis. Al cabo de 6 meses, se produjo una recidiva de las lesiones, que involucionaron espontáneamente en corto plazo, sin tratamiento.



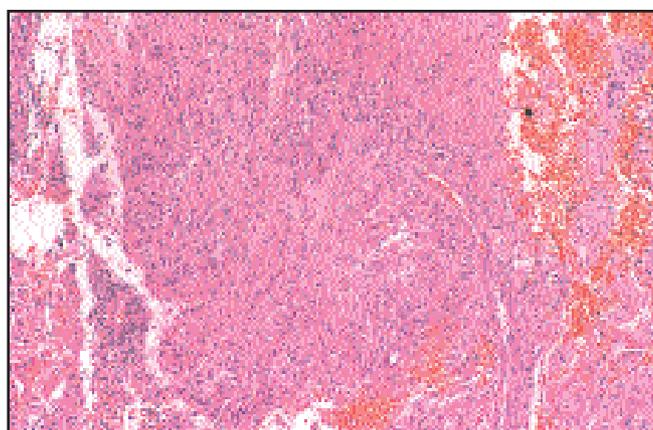
**Foto 1.** Pápulas múltiples supralabiales y en el mentón.



**Foto 2.** Pápulas múltiples en el párpado inferior.



**Foto 3.** Histopatología x100 (H&E). Proceso inflamatorio crónico granulomatoso, con células epitelioides, que conforman tubérculos definidos en su periferia, pero sin el carácter neto del granuloma sarcoidal.



**Foto 4.** La imagen identifica otro foco granulomatoso caracterizado por una necrosis central extensa tipo "caseosa" y células gigantes multinucleadas.

## Caso clínico

Paciente varón de 24 años, que consultó por la aparición de lesiones papulonodulares foliculares de 1 a 4 mm de diámetro, de consistencia blanda, asintomáticas, ubicadas en el párpado inferior derecho y el labio superior, de 45 días de evolución, que se manifestaron después de un corte producido en la piel por un traumatismo deportivo (Fotos 1 y 2).

Los resultados de los siguientes estudios complementarios fueron normales o negativos:

Laboratorio de rutina, radiografía de tórax, tomografía computarizada, reacción de Mantoux, examen para HIV.

Examen histológico: las lesiones consistían en granulomas dérmicos constituidos por células epitelioides, ocasionales células gigantes (Foto 3) y presencia de tubérculos con necrosis central colicuativa (Foto 4), de ubicación dérmica superficial y media, parafolicular. No se observaron BAAR.

Diagnóstico histopatológico: lupus miliar diseminado.

El tratamiento con hidroxiquina en una dosis de 50 mg/día desde abril hasta mayo de 2000 produjo la mejoría del cuadro cutáneo y la aparición de pequeñas cicatrices.

Desde agosto de 2000 hasta diciembre del mismo año presentó una recidiva de las lesiones y recibió nuevamente hidroxiquina, 50 mg/día, con lo cual desaparecieron las lesiones. Los exámenes oculares y hepáticos de control fueron normales.

En marzo de 2001 el paciente regresó debido a la aparición de lesiones con características clínicas similares a las que motivaron su primera consulta, pero ubicadas en la cara y el cuero cabelludo.

Al mes se observó la involución de las lesiones sin tratamiento farmacológico. En la actualidad se continúan efectuando controles clínicos periódicos y el paciente refiere que le aparecen nuevas lesiones esporádicas que involucionan espontáneamente en un lapso aproximado de un mes.

## Comentarios

Considerado originalmente una variante del lupus vulgar o tuberculosis, el LMDF es una erupción que afecta sobre todo a personas jóvenes. Se caracteriza por lesiones papulares asintomáticas de localización facial y evolución crónica con resolución espontánea, con cicatriz o sin ella.

Su patogenia se desconoce. En un principio se creyó que representaba una forma de lupus vulgar o tuberculosis cutánea; de ahí, su nombre, pero las tinciones y los cultivos para micobacterias, así como la respuesta al tratamiento antituberculoso, siempre fueron negativos. También se sugirió que el LMDF representa una forma de sarcoidosis micropapular o, incluso, una alergia al circonio.<sup>4</sup>

La hipótesis más extendida es que en el LMDF se produciría inicialmente una lesión de la pared folicular, con liberación de antígenos desconocidos hacia la dermis y una reacción granulomatosa por cuerpo extraño o mediada por inmunidad celular que podría adoptar un patrón sarcoide, tuberculoide o mixto.

Esta teoría etiopatogénica del LMDF justificaría, para algunos autores, la utilización del término "acné agminata" en lugar de lupus miliar diseminado facial.<sup>1,5</sup>

Se trata de una afección infrecuente en nuestro medio, pero no así en el Japón.

Desde el punto de vista clínico se manifiesta como una erupción discontinua caracterizada por pápulas, que en ocasiones pueden ser pústulas, de tamaño pequeño (1 a 5 mm de diámetro), sin tendencia a confluir, con predisposición a localizarse en la zona centroracial: frente, nariz, mejillas, párpados, surcos nasolabiales y mentón, como la observada en este paciente. A veces pueden afectarse los brazos y las piernas.

Las pápulas pueden ser foliculares o no, de superficie lisa, de color rojo pardusco o amarillo amarillado; en ocasiones se pustulizan. La diascopia revela un infiltrado en "jalea de manzanas" similar al del lupus vulgar, de consistencia firme y blanda.<sup>1,3,4,6,7</sup>

La enfermedad tiene un curso crónico y autolimitado. Las lesiones pueden permanecer durante varios años e involucionar de manera espontánea. En el caso del paciente que analizamos, se obtuvo una mejoría clínica con los antipalúdicos de síntesis, pero las lesiones recidivaron y desaparecieron espontáneamente sin tratamiento desde hace más de un año. Las lesiones pueden involucionar y dejar cicatrices pigmentadas o atróficas varioliformes.<sup>4</sup>

La histopatología revela masas globulares bien definidas de estructuras tuberculoides en la dermis superficial. En el centro puede haber una necrosis franca que evoca una tuberculosis verdadera.<sup>3</sup>

El LMDF presenta en las etapas iniciales un infiltrado linfohistiocitario perianexial y perivascular. En las lesiones establecidas los hallazgos histológicos son más variados y pueden observarse granulomas epitelioides de tipo sarcoide y localización perifolicular, que suelen acompañarse por mayor o menor cantidad de neutrófilos. Otras veces los granulomas son de tipo tuberculoi-

de con linfocitos, células epitelioides y gigantes de Langhans con áreas centrales de necrosis caseosa. Por último, existen algunos casos de LMDF con hallazgos mixtos.

Por lo tanto, en el lupus miliar diseminado se observan diferentes patrones histológicos: (Cuadro 1)

### Cuadro 1

- Granulomas de células epitelioides con necrosis central: es el hallazgo más frecuente.
- Granulomas de células epitelioides sin necrosis central con dos tipos diferentes: tipo reacción sarcoide y tipo reacción por cuerpo extraño.
- Granulomas de células epitelioides con abscesos. Infiltrado inflamatorio inespecífico no granulomatoso.

No hay evidencia de *Demodex folliculorum*.<sup>1,8</sup>

El diagnóstico diferencial del LMDF debe plantearse con diversas erupciones papulopustulosas faciales (Cuadro 2).

### Cuadro 2

- Dermatitis perioral
- Acné
- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Rosácea granulomatosa
- Dermatitis infecciosas en los pacientes infectados por HIV (micobacteriosis atípicas, criptococosis, histoplasmosis y molusco contagioso)
- Procesos neoformativos benignos (siringomas, triquilemomas, fibromas perifoliculares, xantomas papulosos o xantogranulomas juveniles múltiples)

La dermatitis perioral se caracteriza por eritema, descamación y pápulas de localización perilabial. Es frecuente en las mujeres que utilizaron corticoides fluorados y tetraciclinas. La dermatopatología varía desde cuadros similares a la rosácea hasta otros de sarcoidosis.

Debe diferenciarse del acné, en el cual coexisten comedones, pápulas, pústulas y nódulos distribuidos en forma irregular, y de la demodicosis, que es más frecuente en los pacientes infectados por HIV y cursa con prurito intenso y abundancia de *Demodex folliculorum*. La forma papular de la sarcoidosis es difícil de diferenciar clínicamente, además, hasta en el 40% de los casos de LMDF pueden presentarse los típicos granulomas sarcoideos. Aquí la ausencia de otros datos clínicos y analíticos a favor de la sarcoidosis establece el diagnóstico. La etiología del LMDF ha estado siempre sujeta a controversias. La presencia de inflamación, caseosis y necrosis en la histopatología sugiere una tuberculosis, pero la ausencia de otras manifestaciones clínicas de esta afección, la ineficacia del tratamiento tuberculostático,

la ausencia de hiperergia a la tuberculina y la negatividad, aun con PCR, para el bacilo de Koch, eliminan la posibilidad de que sea de origen tuberculoso.<sup>9</sup>

Otros autores consideran que el LMDF es una forma diferente de los cuadros de rosácea, sobre todo de la rosácea granulomatosa.<sup>10</sup> Las características histopatológicas, como la presencia de granulomas de células epitelioides con necrosis central, pueden ser similares a las observadas en la rosácea granulomatosa pero, como también la evolución del LMDF puede ser igual a la de la sarcoidosis cutánea, cabe la posibilidad de una superposición. El estudio sistémico en este tipo de pacientes puede descartar esta patología.

Algunas dermatosis infecciosas en los pacientes infectados por HIV, como micobacteriosis atípicas, criptocosis, histoplasmosis o molusco contagioso, pueden plantear dificultades con el LMDF, pero la clínica y la biopsia son decisivas. El LMDF debe diferenciarse también de procesos neoformativos, como siringomas, triquilemomas, fibromas perifoliculares, xantomas papulosos o xantogranulomas juveniles múltiples, por su histología diferente.<sup>1</sup>

Para el tratamiento, se han utilizado diversos medicamentos sin éxito o con una mejoría temporal de las lesiones.<sup>11-14</sup> (Cuadro 3)

### Cuadro 3

- Antibióticos tópicos: eritromicina, metronidazol
- Antibióticos orales: tetraciclinas (tuvieron buena respuesta en algunos pacientes)
- Antituberculosos
- Antipalúdicos
- Sulfonas
- Corticoides tópicos
- Corticoides orales: prednisona
- Vitaminas B2 y B6
- Isotretinoína

En nuestro caso, hemos utilizado los antipalúdicos de síntesis por su efecto antiinflamatorio al estabilizar las membranas lisosómicas e inhibir la liberación de enzimas y por su efecto inmunológico por la capacidad de inhibir la estimulación linfocitaria y alterar la reacción antígeno-anticuerpo dependiente del complemento.<sup>15</sup>

No obstante, dada la evolución del paciente hasta la fecha, creemos que las mejorías obtenidas podrían deberse a una involución espontánea, puesto que después de haber recibido hidroxycloerquina en dos oportunidades sufrió más brotes que se resolvieron sin tratamiento.

### Conclusión

Se presenta a un paciente con LMDF y se comentan algunas características de esta patología, poco habitual por su incidencia y su difícil diferenciación de otras entidades eritematopapulosas de presentación clínica y patrón histológico similares. Consideramos que es una entidad totalmente diferente de la rosácea granulomatosa y de la sarcoidosis. Si bien la involución en ocasiones es espontánea, pueden quedar cicatrices antiestéticas que pueden influir negativamente en la psiquis del paciente.

.....  
R. A. Fernández Bussy: Córdoba 2392 3° Piso (2000) Rosario - Pcia. de Santa Fe - Rep. Argentina  
.....



### Referencias

1. Herrera Saval A. Pápulas faciales en un varón joven. *Piel* 1999; 3:28-29
2. Berbis P, Privat Y. Lupus miliaris disseminatus faciei: efficacy of isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987;16: 1271-1272.
3. Guzmán M, Pasmión S, Gallardo H, Jara L. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Rev Arg Dermatol* 1999;80: 184-186.
4. Tappeiner G, Wolf K. Lupus miliaris disseminatus faciei. Fitzpatrick T, Eizen A, Wolff K, Freedberg I. *Dermatology in general medicine*. 4° ed. Nueva York, Mc 1998.p 2480.
5. Atsuyuki Shitara MD. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Int J Dermatol* 1984;23:542-544.
6. Hodak E. Lupus miliaris disseminatus faciei-the DNA of mycobacterium tuberculosis is not detectable in active lesions by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1997;137:614-619.
7. Mohamed El Darouti, Hesman Zaher. Lupus miliaris disseminatus faciei-Phatologic study of early, fully developed and late lesions. *Int J Dermatol* 1993;32:508-511.
8. Skowron F, Causeret A, Pabion C, Viallard A, Balme B, Thomas L: FIGURE: Facial idiopathic granulomas with regressive evolution. Is "lupus miliaris disseminatus faciei" still and acceptable diagnosis in the Third Millennium? *Dermatology* 2000;201:287-289.
9. Van de Shceur M, Van der Waai R, Starink T. Lupus miliaris disseminatus faciei: A distintitive rosacea-like-syndrome and not a granulomatous forms of rosacea. *Derma-*



tology 2003;206:120-123.

10. Uesugi Y, Aiba S, Usuba M, Tgami H. Oral prednisone in the treatment of acne aminata. Br J Dermatol 1996;134:1098-1100.

11. Ishikawa H. Treatment of lupus

miliaris disseminatus faciei with tetracycline. Nippon Hifuka Gakkai Zasshi 1976;86:427-429.

12. Edeling CJ. An atypical case of lupus miliaris faciei simulating dermoid cyst. Diagnostic and thera-

peutic difficulties. Scand J Plast Reconstr Surg 1986;20:235-237.

13. Uesugi Y. Oral prednisone in the treatment of acne agminata. Br J Dermatol 1996;134:1098-1100.

14. Zamora E, Martínez L, Martín

Moreno L, Castro Torres A. Antimaláricos en dermatología. Piel 1988;3:205-208.



Los cambios epiteliales displásicos en el liquen oral marcarían un riesgo de malignización, independientemente de sus cambios liquenoides. La citología exfoliativa proveería de valioso material para evaluación genético/molecular, como lo es la pérdida de heterocigidad.

Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 96: 32-7

**Alejandro Ruiz Lascano**



GLADEL es un estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico, donde se siguen 1214 pacientes latinoamericanos con LES. Se pudo demostrar que la mortalidad estuvo asociada con un bajo nivel educacional, pobre cobertura médica y bajo nivel socioeconómico.

Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D; Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus. Medicine 2004; 83 (1): 1-17.

**ARL**



La sífilis persiste en naciones desarrolladas (incidencia mundial de 12 millones) y está resurgiendo en partes del mundo donde las tasas de enfermedad fueron alguna vez bajas.

Muchos niños de naciones desarrolladas todavía mueren por sífilis congénita. La combinación de una prueba diagnóstica rápida en el sitio del problema y un tratamiento oral adecuado podrían ofrecer una solución viable a la descentralización necesaria para los programas de control de la sífilis primaria.

Edward W, Hook III.  
N Engl J Med 2004; 35: 122

**ARL**









*En memoria al Prof. R. Fleischmajer*

## SECCION TRABAJOS DE INVESTIGACION

# Tetraciclinas en el tratamiento de la psoriasis

### Tetracyclines in the treatment of psoriasis

Edgardo Chouela\*, Raúl Fleischmajer \*\*, Graciela Pellerano\*\*\*, Nora Poggio \*\*\*\*, Mariana Demarchi\*\*\*\*\*, Rosalía Mozzone\*\*\*\*\* Soledad Camusso\*\*\*\*\*.

\*Jefe de Departamento de Medicina. \*\*Profesor del Departamento de Dermatología. "Mount Sinai Medical Center", New York  
\*\*\*Jefa de la Unidad Dermatología. \*\*\*\*Médica de Planta. \*\*\*\*\* Médica de la Carrera de Especialista en Dermatología SAD - UBA.  
Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. C Argerich".

#### Resumen

**Antecedentes:** la psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que se caracteriza por proliferación de queratinocitos, reacción inflamatoria mediada por linfocitos T y angiogénesis. Las tetraciclinas tienen, además de su acción antibiótica, propiedades antiinflamatorias que pueden tener implicancias en el tratamiento de la psoriasis.

**Objetivo:** valorar el posible efecto terapéutico de las tetraciclinas administradas en forma intralesional y sistémica en pacientes con psoriasis en placas.

**Método:** se realizó un estudio piloto, abierto y unicéntrico. Se incluyeron 27 pacientes con diagnóstico de psoriasis vulgar en placas y fueron divididos en dos grupos: Grupo 1: pacientes tratados con doxiciclina o minociclina intradérmica (100 ug/ml). Grupo 2: pacientes tratados con doxiciclina (200mg/día o en dosis decreciente: 200 mg-150 mg-100 mg/día) o minociclina (200mg/día) vía sistémica.

**Resultados:** de los pacientes tratados con doxiciclina 200mg/día, un 18% presentó mejoría marcada (reducción del PASI mayor al 75%), el 27% mejoría moderada (reducción del PASI entre un 40% a 74%) y el 18% mejoría leve (reducción del PASI entre un 10% a 39%). De los pacientes tratados con dosis decrecientes de doxiciclina, el 33% presentó mejoría moderada y el 50% mejoría leve. La minociclina vía oral y las tetraciclinas aplicadas en forma intralesional no resultaron efectivas

**Conclusión:** si bien nuestra experiencia sugiere que la doxiciclina podría tener un efecto beneficioso en la psoriasis serían necesarios estudios adicionales, doble ciego, controlados y con mayor número de pacientes para determinar si las tetraciclinas pueden representar una alternativa terapéutica para esta enfermedad (Dermatol Argent 2004; 4: 307-312).

**Palabras clave:** Psoriasis. Tetraciclinas

#### Abstract

**Background:** psoriasis is a chronic proliferative disease of keratinocytes characterized by an inflammatory T cell mediated reaction and angiogenesis. Tetracyclines, besides acting as antibiotics, have anti-inflammatory properties that might have implications in the treatment of psoriasis.

**Objective:** evaluate the possible therapeutic effect of systemic and intradermic tetracyclines in patients with plaque psoriasis.

**Method:** an opened unicentric pilot study was designed including 27 patients with plaque psoriasis. The patients were divided in two groups: group 1: patients treated with intradermic doxycycline or minocycline (100 ug/ml). Group 2: patients treated with systemic doxycycline (200mg/day or decreasing dose: 200mg-150mg-100mg/day) or minocycline (200mg/day).

**Results:** in the group treated with doxycycline 200mg/day, the improvement was remarkable (reduction in PASI score above 75%), moderate (reduction of PASI score ranging from 40% to 74%) and mild (reduction of PASI score ranging from 10% to 39%) in 18%, 27% and 18% of the patients, respectively. The group treated with decreasing dose of doxycycline presented moderate improvement in 33% and mild in 50% of the patients.

Neither systemic minocycline or intralesional tetracyclines resulted effective.

**Conclusion:** the results obtained in this study suggest that doxycycline may have a beneficial effect in psoriasis. However, additional double blinded and controlled studies involving a larger number of patients are necessary to determine if tetracyclines could represent a therapeutic alternative for psoriasis (Dermatol Argent 2004; 4: 307-312).

**Key words:** Psoriasis. Tetracyclines.

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que se caracteriza por proliferación de los queratinocitos, junto con una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T con perfil de secreción de citoquinas T1 y con angiogénesis. Distintos factores genéticos, inmunológicos y ambientales juegan un rol importante en su patogenia.<sup>1,2</sup> Los tratamientos sistémicos actuales para psoriasis moderada y severa incluyen metotrexato, ciclosporina, retinoides, fototerapia con UVB tradicional, UVB de banda ancha y PUVA, micofenolato mofetil, ácido fumárico y los nuevos agentes biológicos inmunomoduladores.

La enzima metaloproteinasas 2 (MMP-2) se ha hallado en la piel humana durante la embriogénesis, en la cicatrización de heridas y en ciertos tumores, pero siempre en la dermis. A través de estudios de inmunohistoquímica, western blot, e hibridación in situ del ARN mensajero de la MMP2, se ha evidenciado el incremento de la MMP-2 en la epidermis comprometida y no comprometida de la piel psoriática.<sup>3</sup>

Las tetraciclinas tienen, además de su acción antibiótica, propiedades antiinflamatorias que pueden tener implicancias en el tratamiento de la psoriasis. Los derivados semisintéticos de la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, tienen otras propiedades farmacológicas ya que se ha demostrado que inhiben la óxido nítrico sintetasa, la fosfolipasa A2 y la producción de ARNm de la MMP2 en cultivos de queratinocitos. También inhiben la angiogénesis y activan la proliferación de linfocitos T con reducción en la producción de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .<sup>4-8</sup> Todos estos sistemas enzimáticos y de citoquinas tienen alguna participación en el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis.

Las tetraciclinas administradas en forma tópica o sistémica inhiben "in vivo" la reacción inflamatoria inducida por unguento de yoduro de potasio.<sup>9</sup>

En base a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras las tetraciclinas se han empleado con resultados beneficiosos en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas como: acné, rosacea, gingivitis, queilitis granulomatosa, dermatitis perioral, pitiriasis líquenoide et varioliforme aguda, penfigoide ampollar, pioderma gangrenoso y sarcoidosis, entre otras.<sup>10-15</sup>

De acuerdo con estas evidencias experimentales y clínicas, se realizó un estudio piloto para valorar el posible efecto terapéutico de estos medicamentos administrados en forma intralesional y sistémica en pacientes con psoriasis vulgar en placas. No se utilizó la vía tópica debido a dificultades inherentes a la penetración transepidermica de las mismas y estabilidad de las preparaciones farmacéuticas.

## Material

Pacientes: se incluyeron 27 pacientes, 14 mujeres y 13 hombres, mayores de 18 años de edad (edad promedio: 36 años), con diagnóstico clínico de psoriasis vulgar en placas y más del 20% de la superficie corporal afectada. Debieron cumplir con 15 días

libres de tratamientos tópicos y 30 días libres de tratamientos sistémicos previo a iniciar el estudio.

Medicación: (provista por el Prof. R. Fleischmajer)

Se empleó:

Doxiciclina: -Intralesional: 100 ug/ml.

-Vía oral: 200mg, 150 mg y 100 mg

Minociclina: -Intralesional: 100 ug/ml.

-Vía oral: 200mg

## Método

Se realizó un estudio piloto, abierto y unicéntrico. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1 y 2 según la vía de administración utilizada. No se aplicaron medicamentos concomitantes. Se solicitaron análisis de laboratorio completos al inicio y al final del tratamiento y se realizaron iconografías en cada control. En los pacientes que recibieron tratamiento intralesional los controles se realizaron cada 7 días y las variables consideradas para evaluar la respuesta fueron: eritema, infiltración y descamación, valoradas de acuerdo a una escala de 0 a 4 para cada uno de los parámetros: (0 = sin compromiso cutáneo; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo; 4 = muy severo.) La suma de las cuatro variables da como resultado un score de 0 (ausencia de lesión) a 12 (máximo compromiso).

En los pacientes que recibieron tratamiento sistémico los controles se realizaron cada 15 días, la respuesta se evaluó mediante el "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) y los resultados se consignaron como:

-Falta de respuesta: empeoramiento o disminución del PASI menor al 10%.

-Mejoría leve: disminución del PASI entre el 10 al 39%.

-Mejoría moderada: disminución del PASI entre el 40%-74%

-Mejoría marcada: disminución del PASI mayor al 75%.

Grupo 1) Tratamiento con doxiciclina y minociclina intralesional

Se realizaron aplicaciones semanales de minociclina y doxiciclina intradérmica, versus solución salina en 4 pacientes. Se seleccionaron dos placas simétricas, una de cada hemicuerpo, de uno a tres centímetros de diámetro. La droga se aplicó en la placa ubicada del lado derecho y la solución salina en la placa comparativa del lado izquierdo.

Dos pacientes recibieron minociclina y otros dos doxiciclina, aplicándose de 0.5 a 1 ml según el tamaño de la placa y la misma cantidad de solución salina en la placa comparativa.

Grupo 2) Tratamiento con doxiciclina y minociclina sistémica.

Fueron divididos en tres subgrupos A, B y C de acuerdo a la droga y dosis administrada:

A) Se incluyeron 6 pacientes, fueron tratados con doxiciclina vía oral a una dosis inicial de 200mg/día por dos semanas, 150 mg/día las dos semanas siguientes y 100mg/día por 4 semanas más hasta completar las 8 semanas de tratamiento.

B) Se incluyeron 11 pacientes, fueron tratados con doxiciclina vía oral a una dosis de 200 mg/día durante 12 semanas.

C) Se incluyeron 6 pacientes, fueron tratados con minociclina



vía oral a una dosis de 200 mg /día durante 8 semanas.

## Resultados

**Grupo 1) Tratamiento con doxiciclina y minociclina intralesional:**  
 En los pacientes tratados con minociclina intralesional no se evidenció mejoría en la placa infiltrada excepto por una disminución en un punto del score de severidad en un paciente. El mismo demostró una leve disminución en la descamación al comienzo del tratamiento, hecho que no puede ser considerado como significativo.

Los pacientes tratados con doxiciclina intralesional tampoco presentaron cambios considerables. Un paciente mantuvo el mismo score de severidad en ambas placas. El otro, si bien presentó mejoría en cuanto a disminución del eritema y descamación, lo que se reflejó en un score de dos puntos menos tanto en la placa tratada como en la control, el cambio se adjudicó a la evolución natural de la enfermedad.

**Grupo 2) Tratamiento con doxiciclina y minociclina sistémica.**  
**A)** Todos los pacientes tratados con doxiciclina en dosis decreciente completaron las 8 semanas de tratamiento. Ninguno presentó efectos colaterales. Se evidenció mejoría moderada en 2 pacientes, leve en 3 y falta de respuesta en el paciente restante con aumento de un 50% del PASI (Cuadro 1-Gráfico 1).

**B)** De los 11 pacientes tratados con doxiciclina con dosis constante de 200 mg/día, 8 completaron las 12 semanas de tratamiento y 3 lo suspendieron por disconformidad ante la falta de respuesta clínica. Se evidenció mejoría franca en 2 de los pacientes, moderada en otros 3, y leve en 2. Un paciente empeoró durante el tratamiento registrándose un aumento del PASI de un 26% (Cuadro 2- Gráfico 2).

**C)** De los 6 pacientes tratados con minociclina <sup>4</sup> completaron las ocho semanas de tratamiento. Dos fueron excluidos tempranamente del estudio por presentar efectos adversos, refiriendo ambos náuseas y vómitos posteriores a la toma de la medicación. Solo en una de las pacientes de este grupo se constató mejoría moderada con reducción en un 37% del PASI al final del tra-

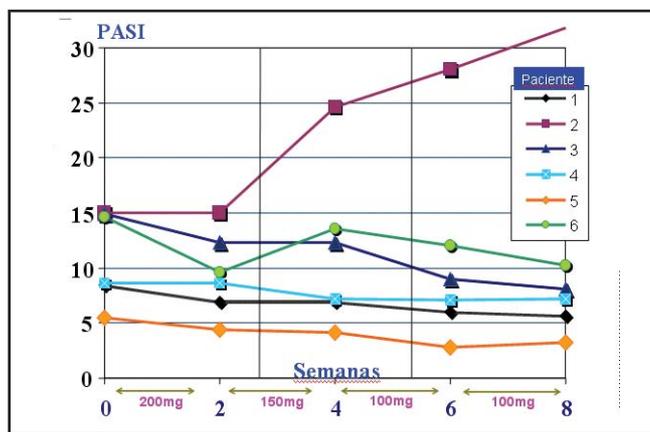
**Cuadro 1.** Grupo A: Doxiciclina en dosis decreciente.

Pacientes tratados con doxiciclina	PASI Sem 0	PASI Sem 8	% de variación del PASI
1	8,4	5,7	-33%
2	15	31,8	+50%
3	14,9	8,1	-45%
4	8,6	7,2	-17%
5	5,5	3,2	-41%
6	14,6	10,2	-30%

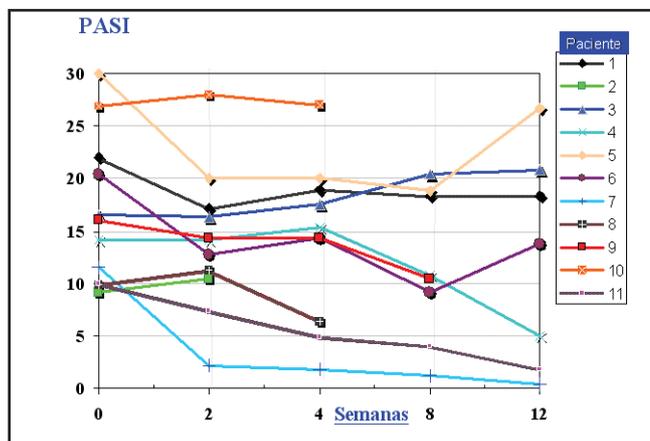
**Cuadro 2.** Grupo B: Doxiciclina 200 mg/d

Pacientes tratados con doxiciclina	PASI Sem 0	PASI Sem 12	% de variación del PASI
1	22	18,3	-16,81%
2	9,2*		
3	16,5	20,8	+26%
4	14,2	5	-64%
5	30	26,7	-11%
6	20,4	13,8	-32,3%
7	11,6	0,4	-96,5%
8	9,9*		
9	16	10,5	-34%
10	26,9*		
11	10	1,8	-82%

\* No completaron el tratamiento



**Figura 1**



**Figura 2**

**Cuadro 3. Grupo C**

Pacientes tratados con doxicilina	PASI Sem 0	PASI Sem 12	% de variación del PASI
1	10,9	10,5	-3,6 %
2	6,8	7,4	+8,8%
3	*15,8		
4	16,3	16,6	+1,8%
5	*6,8		
6	6,4	4,3	-37%

\* No completaron el tratamiento

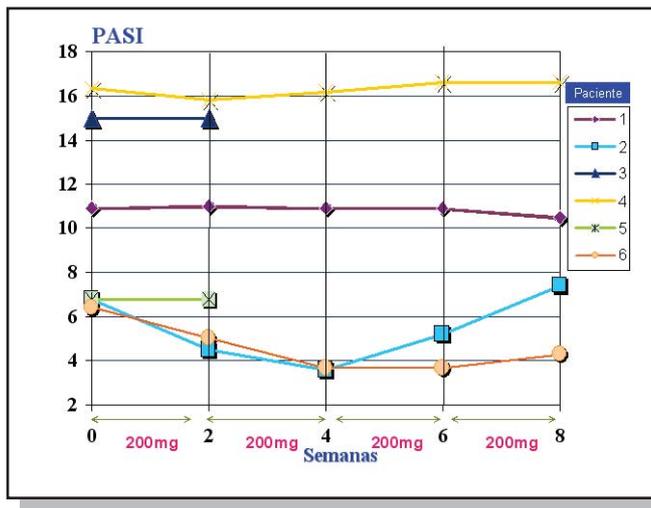


Figura 3

tamiento. Los tres pacientes restantes no presentaron cambios significativos, registrándose en dos de ellos un leve empeoramiento.

**Discusión**

En un estudio reciente Fleischmajer y col. demostraron un incremento de la enzima MMP2 o gelatinasa A en la epidermis comprometida y no comprometida de la piel psoriática.<sup>3</sup> La alteración de la adhesión célula-célula y célula-matriz en la epidermis psoriática, en asociación con un incremento de esta enzima, sugiere que ésta podría regular la proteólisis de moléculas de adhesión del queratinocito y jugar un rol en su migración transepidérmica.

La capacidad de inhibir la producción de la enzima MMP-2 y su ARNm en cultivos de queratinocitos sugiere que las tetraciclinas podrían tener acción terapéutica en la psoriasis no solo por su posible acción antiinflamatoria, sino también por la inhibición de esta enzima que altera la epidermopoyesis normal.<sup>4,16</sup>

Los resultados obtenidos en estos estudios fueron variables según la vía de administración, dosis y droga utilizada. La doxiciclina sistémica ofreció mejores resultados que la minociclina, con mayor respuesta terapéutica en el grupo tratado con dosis máxima durante 12 semanas. En los pacientes tratados con dosis

decrecientes de doxiciclina durante 8 semanas (grupo A) se observó una mejoría moderada en el 33% de los pacientes y leve en el 50%. Los pacientes tratados con doxiciclina 200 mg/día durante 12 semanas presentaron mejoría marcada en el 18% de los casos, moderada en el 27% y leve en el 18%. En ambos grupos la tolerancia a la droga fue buena. Observamos que los pacientes con mejoría marcada presentaban un PASI menor a 15 al inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos con respuesta favorable la mejoría fue gradual desde el inicio del tratamiento.

La minociclina vía oral y las tetraciclinas aplicadas en forma intralesional no resultaron efectivas para el control de la psoriasis. La intolerancia gastrointestinal a la minociclina fue la causa del abandono del tratamiento en dos de los casos.

Si bien nuestra experiencia sugiere que la doxiciclina podría tener utilidad en el tratamiento de la psoriasis, consideramos que serían necesarios estudios controlados adicionales con mayor número de pacientes para determinar si las tetraciclinas, solas o en combinación con inmunomoduladores o retinoides, podrían representar una alternativa terapéutica para esta enfermedad.

E.N.Chouela: Uriburu 1590, Capital Federal.  
Hargerich@elsitio.net



## Referencias

- Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-1110.
- Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:51-11.
- Fleishmajer R, Kuroda K, Hazan R, Gordon RE, Lebwold MG, et al. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. *J Invest Dermatol* 2000;115:771-777.
- Uitto VJ, Firth JD, Leslie N, Golub LM. Doxycycline and chemically modified tetracyclines inhibit gelatinase A (MMP-2) gene expression in human skin keratinocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994;732:140-151.
- Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines. Effects on nitric oxide synthetases. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 1996;96:14014-14019.
- Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP, Laliberte F, Stefanski E, Vadas P. Inhibition of enzymatic activity of phospholipases A2 by minocycline and doxycycline. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44:1165-1170.
- Kloppenborg M, Verweij CL, Miltenburg AM, Verhoeven AJ, Daha MR, Kijkmans BA, Bredveld FC. The influence of tetracyclines on T cell activation. *Clin. Exp. Immunol.* 1995;102:635-641.
- Gilbertson-Beadling S, Powers EA, Stamps-Cole M et al. The tetracycline analogs minocycline and doxycycline inhibit angiogenesis in vitro by a non-metalloproteinase-dependent mechanism. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1995; 36:418-424.
- Plewig G, Schopf E. Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. *J. Invest Dermatol* 1975; 65:532-536.
- Esterly N, Koransky J, Furey N, Trevisan M. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-1313.
- Wilkin JK Rosacea: Patho-physiology and Treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130:359.
- Veller Fornasa C, Catalano P, Peserico A. Minocycline in granulomatous cheilitis: experience with 6 cases. *Dematology* 1992;185:220-222.
- Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaukov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69-73.
- Berk M, Lorincz A. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. A preliminary report: *ArchDermatol* 1986;122:670-674.
- Fivenson DP, Brenaman DL, Rosen GB, Hersh S, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *ArchDermatol* 1994; 130:753-758.
- Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, Mc Namara TF, et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. *J Periodontal Pres* 1983; 18:516-526.



La pigmentación de la cavidad oral por el uso crónico de minociclina puede evitarse con el reconocimiento temprano y discontinuación del tratamiento.

Nathaniel S, Treister DMD, Magalnick D. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 718-25

**ARL**



Pensaría usted en elastofibroma ante una lesión tumoral en boca? Un caso fue reportado en una mujer de 56 años.

Tyler J Otter, Don John Summerlin, Steven F Rodgers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 64-7

**ARL**



El Instituto Nacional de Cáncer, Epidemiología y de Resultados Finales (SEER) documentó un incremento de 619% en el diagnóstico de melanoma cutáneo y de un 165% en la mortalidad anual desde 1950 al 2000. Además, sabía usted, que en el año 2004 se estimó el diagnóstico de melanoma cutáneo en 55.000 americanos y que 7.500 de ellos podrían fallecer?

Hensis Tsao MD, PhD, Michael B Atkins MD and Arthur J Sober MD: *Management of Cutaneous Melanoma. N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012

**ARL**



## CASO CLÍNICO

**Necrosis grasa noduloquística****Nodular cystic fat necrosis**

Martín de la Fuente\*, Luis Samengo\*\*

\* Médico dermatólogo \*\* Médico patólogo

Hospital Privado Regional - 20 de Febrero 596 - Bariloche, Río Negro, 8400, Argentina

**Resumen**

Se relata el caso de un paciente que presentaba un nódulo móvil asintomático en el antebrazo izquierdo. Aunque desde el punto de vista clínico impresionaba como un quiste epidérmico, su fácil deslizamiento a lo largo del antebrazo fue sugestivo de esta inusual entidad, también conocida como lipoma encapsulado móvil.<sup>1,2</sup>

Descrita por primera vez por Przyjmski y col. en 1977,<sup>3</sup> la necrosis grasa noduloquística tiene un aspecto clínico típico debido a su movilidad y una histología característica con ausencia de células nucleadas (Dermatol Argent 2004; 4: 314-315).

**Abstract**

We report a male patient with an asymptomatic mobile nodule on his left forearm. Although clinically it had the appearance of an epidermal cyst, the easy linear mobility along the arm was suggestive of this unusual entity also known as mobile encapsulated lipoma, originally reported by Przyjmski et al. in 1977. Nodular cystic fat necrosis has a typical clinical appearance due to its mobility and a characteristic histology with the absence of nucleated cells (Dermatol Argent 2004; 4: 314-315).

**Caso clínico**

Un paciente caucásico de 59 años, en buen estado de salud, consulta por un nódulo de 1,5 cm de diámetro, asintomático, de 3 años de evolución, en el dorso del antebrazo izquierdo, sin antecedentes traumáticos. El examen clínico revela un nódulo oval que se desliza con facilidad unos 5 cm en sentido longitudinal en el dorso del antebrazo izquierdo (Foto 1).

Se realiza una incisión en el extremo distal del deslizamiento y con ligera presión se extrae un nódulo amarillento de forma arriñonada que emerge con mínima compresión (Foto 2).

El examen histológico muestra una necrosis grasa encapsulada, con cambios lipomembranosos; no se observa calcificación alguna (Foto 3).

**Discusión**

La necrosis grasa noduloquística es una entidad poco frecuente. En la revisión bibliográfica hallamos pocos casos, incluido uno asociado con eritema nudoso<sup>4</sup> y otro con síndrome de Ehlers-Danlos.<sup>5</sup> A diferencia de otras comunicaciones, en la histopatología no se encontraron depósitos de calcio,<sup>6,7</sup> pero sí cambios lipomembranosos.<sup>8,9</sup> Dadas las características clínicas e histológicas de la entidad, consideramos que la definición apropiada es la de lipoma encapsulado móvil.

M. de la Fuente: 20 de Febrero 596, Bariloche, RN, 8400.  
Te/Fax: 02944-44-1479. E-mail: martin@bariloche.com.ar



Foto 1

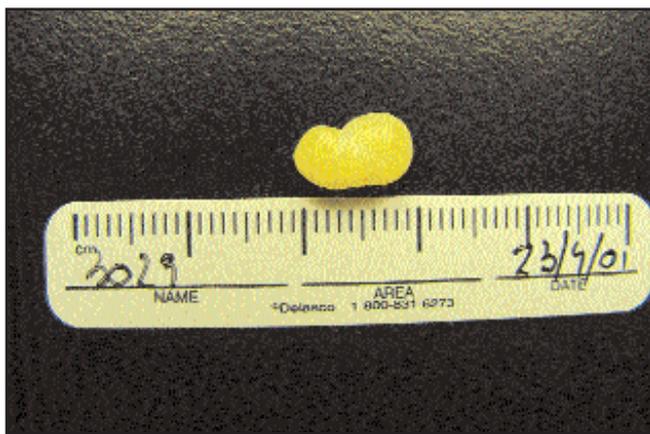


Foto 2

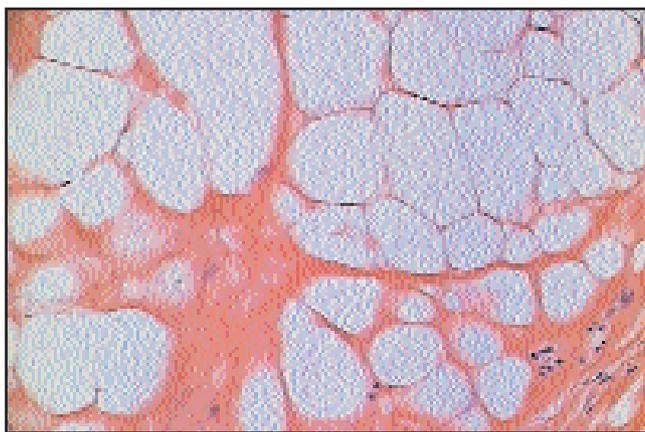


Foto 3



## Referencias

1. Sahl WJ. Mobile encapsulated lipomas. Formerly called angioli-pomas. Arch Dermatol 1978 Nov;114(11):1684-6.
2. Kikuchi I, Okazaki M, Narahara SJ. The so called mobile encapsulated lipoma. J Dermatol 1984 Aug;11(4):410-2.
3. Przyjemski CJ, Schuster SR. Nodular cystic fat necrosis. J Pediatr 1977 Oct;91(4):605-7.
4. Ahn SK, Lee SH, Lee WS. Nodular cystic fat necrosis in a patient with erythema nodosum. Clin Exp Dermatol 1995 May;20(3): 263-5.
5. Ohtake N, Gushi A, Matsushita S, Kansaki T. Encapsulated fat necrosis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. J Cutan Pathol 1997 Mar;24(3):189-193.
6. Hurt MA, Santa Cruz DJ. Nodular cystic fat necrosis. A re-evaluation of the so called mobile encapsulated lipoma. J Am Acad Dermatol 1989 Sep;21(3 Pt 1): 493-498.
7. Oh CW, Kim KH. A case of nodular cystic fat necrosis: the end stage lesion showing calcification and lipomembranous changes. J Dermatol 1998 Sep;25(9):616-21.
8. Poppiti RJ Jr, Margulies M, Cabello B, Rywlin AM. Membranous fat necrosis. Am J Pathol 1986 Jan;10(1):62-69.
9. Pujol RM, Wang CY, Gibson LE, Su WP. Lipomembranous changes in nodular cystic fat necrosis. J Cutan Pathol 1995 Dec;22(6):551-555.

## SECCION INMUNODERMATOLOGÍA

# Péptidos antimicrobianos: defensinas y catelicidinas

## Antimicrobial peptides: defensins and cathelicidins

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

### Abreviaturas

#### Acrónimos empleados en este artículo:

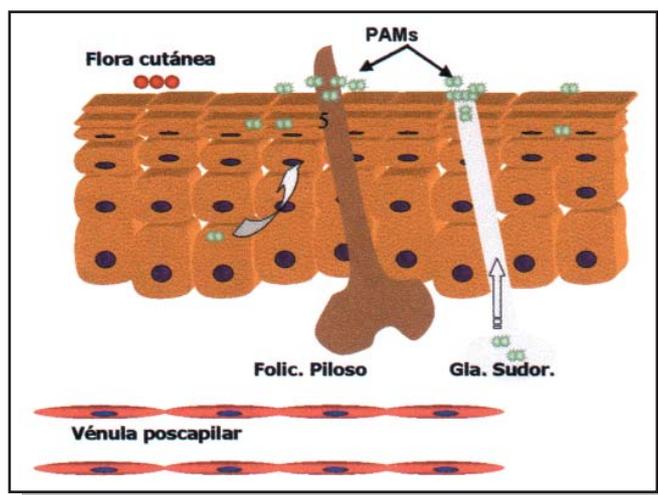
- HβD:** human β defensins.  
**HNPs:** péptidos neutrofilicos humanos  
**PAMs:** péptidos antimicrobianos  
**RIE:** respuesta inmune específica  
**RII:** respuesta inmune innata

En la piel, la inmunidad innata contra microorganismos patógenos posee como primera línea de defensas: el estrato córneo, las moléculas secretadas que se encuentran en la superficie de piel y mucosas, y el reclutamiento de células como los neutrófilos, macrófagos y células NK.

Esta barrera físico-química está expuesta a agresiones que permiten el ingreso de oportunistas en la piel. La respuesta inmune innata (RII) presenta mecanismos efectores de disponibilidad inmediata y establece una interfase bidireccional con las células del sistema de respuesta inmune específica (RIE) interfiriendo con la invasión actual y previniendo futuras infecciones.

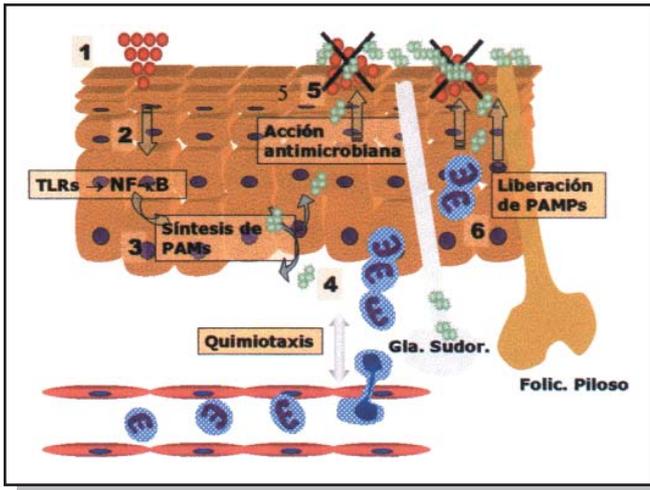
Uno de los sistemas defensivos más antiguos, presentes en vertebrados, vegetales, insectos e incluso bacterias, son los péptidos antimicrobianos (PAMs). Comprende un grupo de pequeñas proteínas (con menos de 100 aminoácidos) con carga catiónica, cuya característica común es poseer actividad antimicrobiana intrínseca, ya que provocan la desorganización o rotura de sus membranas. El espectro de actividad incluye bacterias Gram+ y Gram-, así como Eumycotas y algunos virus con envoltura. Estos péptidos además de su actividad antimicrobiana interactúan con el anfitrión ("host"), estimulando sucesos que complementan su papel microbicida. Este efecto combinado, les otorga funciones importantes, antes no apreciadas, como componentes del sistema de RII. El tipo y número de PAMs varía de especie en especie. En la piel no inflamada ("normal") la expresión de estos péptidos es insignificante, pero cuando se produce

un proceso inflamatorio se observa un notable incremento. Los PAM sintetizados por los queratinocitos rompen la membrana microbiana y penetran en el interior del invasor interfiriendo con sus funciones celulares. Su actividad antimicrobiana incluye los patógenos más frecuentes de la piel, como son: *S. aureus*, *Streptococcus* grupo A, *P. auriginosa*, *E. coli*, entre otros (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** PAMs en piel no inflamada. En la piel normal se sintetizan pequeñas cantidades de PAMs que luego se concentran en los acrotriquios y acrosiringios.

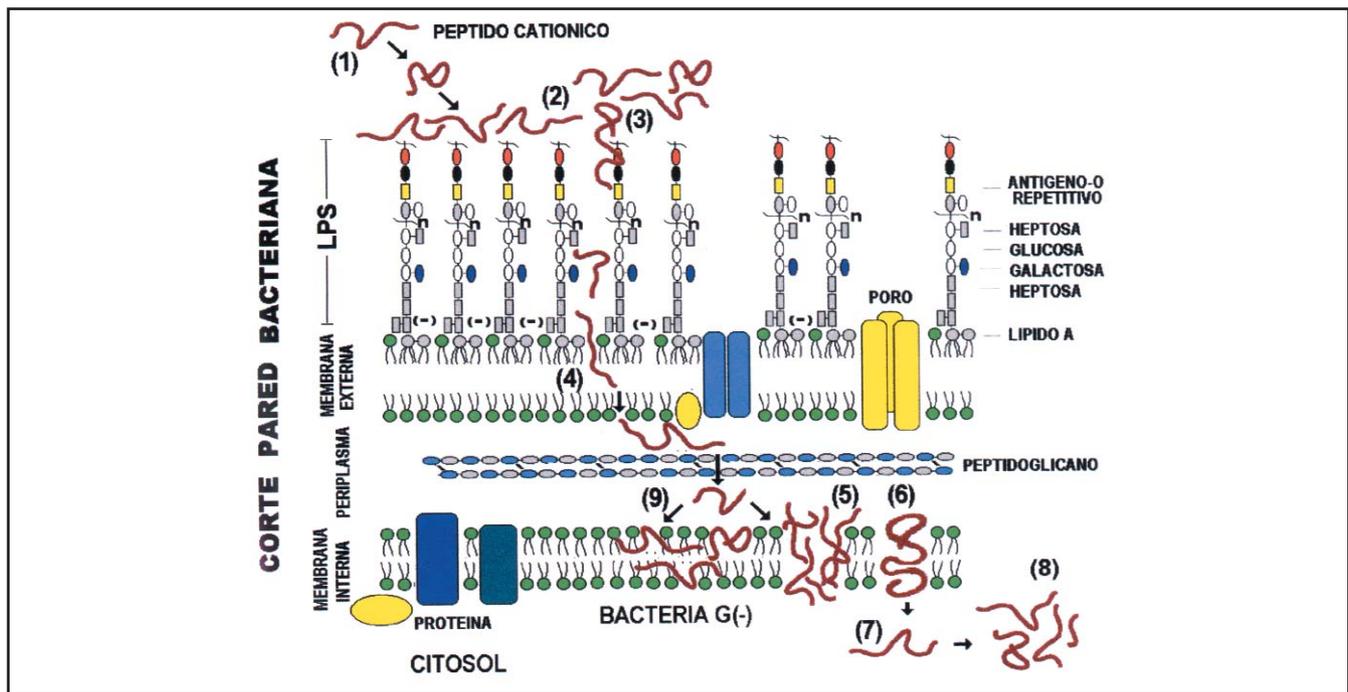




**Figura 2.** Después de una injuria, por ejemplo una infección estafilocócica <sup>(1)</sup> los queratinocitos incrementan la síntesis de PAMs. Una fuente adicional de PAMs deriva de las células que componen el infiltrado inflamatorio. Como consecuencia de las interacciones entre los microorganismos con los receptores de patrones moleculares, como los "toll like receptors" (TLRs), "se manda un mensaje al núcleo de los queratinocitos" <sup>(2)</sup>. Se activan los factores de transcripción como el NF-κB y como resultado se sintetizan péptidos antimicrobianos (PAMs) <sup>(3)</sup>. Los PAMs tienen dos acciones fundamentales, la quimiotaxis de fagocitos <sup>(4)</sup> y la lisis microbiana directa <sup>(5)</sup>. A su vez los polimorfonucleares liberan el contenido de sus gránulos <sup>(6)</sup>.

Sus beneficios terapéuticos han sido demostrados experimentalmente tanto por vía tópica como sistémica. Aplicados en las heridas disminuyen la colonización bacteriana y en los ensayos con transfección genética mediante vectores apropiados, producen una mejoría notable en las infecciones pulmonares.

Catelicidinas y defensinas se acumulan en la piel de pacientes con psoriasis. Por el contrario, se encuentran disminuidas en la dermatitis atópica, lo que explicaría en parte la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones cutáneas por *S. aureus* (Figura 3).



**Figura 3.** Modelo del mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos (PAMs) en la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana se debe principalmente a alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana. <sup>(1)</sup> Los péptidos son atraídos a la superficie bacteriana por diferencia de carga (atracción electrostática) o por puentes de hidrógeno. <sup>(2)</sup> Fijación hidrofóbica del péptido. <sup>(3)</sup> La acumulación del péptido induce la transición conformacional. <sup>(4)</sup> El cambio conformacional desencadena la inserción del péptido en la membrana y la consiguiente formación de poros. <sup>(5)</sup> Multimerización. <sup>(6)</sup> Formación de un complejo peptídico cuaternario en forma de barril. Se forma un poro o canal que desestabiliza la membrana. <sup>(7)</sup> Translocación del péptido a la membrana interna citoplasmática. <sup>(8)</sup> Acumulación de péptidos. Debido a la naturaleza catiónica de las PAMs, moléculas polianiónicas como los ácidos ribonucleicos, se encuentran potencialmente implicados en el ataque. <sup>(9)</sup> Alternativamente los péptidos pueden cruzar la membrana a través de un proceso denominado "slip-flop".

Algunas bacterias pueden resistir la actividad microbicida de las defensinas y otras moléculas antimicrobianas. Varios factores contribuyen a esta resistencia, uno de ellos es la síntesis de lisil fosfatidilglicerol (MpsF) que actúa disminuyendo la carga negativa de la membrana bacteriana y esto limita la capacidad de las defensinas para adherirse a la bacteria. La *Neisseria gonorrhoeae* es naturalmente resistente a las defensinas.

Otras acciones de las PAMs: quimiotaxis de monocitos, CT y células dendríticas. Liberación de histamina por los mastocitos, opsonización, interacción con el sistema de complemento y reparación de heridas.

### Clasificación

Los PAMs se clasifican en dos familias: 1) Catelicidinas y 2) Defensinas.

A su vez, las defensinas se subdividen en tres grupos;  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\phi$ . Las betadefensinas son constitutivas de la piel, en tanto que los otros PAMs sólo se expresan ante una injuria o inflamación cutánea (Tabla 1).

Catelicidinas: su nombre proviene de "cathepsina-L inhibitor", porque cuando fue aislado de neutrófilos porcinos, la primera función identificada fue como inhibidor de cathepsina-L.

Hasta el momento, estos péptidos se aislaron sólo en mamíferos. Se expresan en neutrófilos y células de la médula ósea, así como en la piel inflamada y secreción de heridas. En los neutrófilos se sintetizan como precursores y se almacenan en el interior celular, en los gránulos maduros. Al liberarse sufren un clivaje proteolítico y se escinden en dos partes, el péptido C terminal recibe el nombre genérico de catelicidina. La otra porción se denomina "cathelin" y todavía no se le encuentra función. Las catelicidinas se ubican también en el epitelio escamoso de la boca, lengua y saliva; así como en el tracto respiratorio, el sistema hematolinfático, urogenital, hepático, cardíaco y ocular.

Las catelicidinas pertenecen a la superfamilia de proteasas inhibidoras de cistatina y están conservadas en toda la línea de evolución de los mamíferos.

Después de la agresión por microorganismos exógenos, la piel reacciona rápidamente aumentando la producción de PAMs por los queratinocitos. Otra fuente importante de PAMs es la degranulación de neutrófilos reclutados, entre otros mecanismos, por acción de la catelicidina (efecto quimioattractante de los PAMs).

### Catelicidinas humanas

LL-37/hCAP18 ("Human Cationic Peptide 18"): recibió la denominación LL-37 porque comienza con dos residuos de leucina y tiene 37 aminoácidos y hCAP18 porque la proteína humana antes del proceso catalítico es un péptido catiónico con una masa de 18 kD. Una molécula homóloga en el ratón se conoce como CRAMP.

La catelicidina LL-37 no se expresa en los queratinocitos a niveles apreciables salvo que se produzca un fenómeno infeccioso o inflamatorio como en la psoriasis o la dermatitis por contacto, y se incrementa a medida que progresa la injuria. Se encuentra también en las glándulas eccrinas y en el pelo. Se ha identificado un nuevo PAM denominado dermicidina, que sólo se encuentra en el sudor. Esto ubica a la secreción sudoral como importante barrera defensiva contra microorganismos y como componente del SII.

Para adquirir actividad antimicrobiana el propéptido es clivado enzimáticamente, por ejemplo, por elastasas y proteinasas-3 de los neutrófilos. Pero otros sistemas enzimáticos pueden activarla. Tiene sinergismo de acción con otras proteínas defensivas del anfitrión.

Otras acciones: quimioattractante sobre monocitos a través de un receptor de membrana ("formyl peptide receptor-like 1") y atrae mastocitos al sitio de la inflamación. De esta manera participa en la RII matando directamente bacterias y reclutando células que intervienen en la respuesta inmune.

### Defensinas

Amplia familia de péptidos pequeños (28 a 44 aminoácidos) con actividad antibiótica, ricos en cisteína. Los puentes disulfuro en-

**Tabla 1. Péptidos antimicrobianos (PAM).**

**Función:** Actividad antibiótica de amplio espectro (bacterias, virus y hongos)  
Resistencia a las proteasas microbianas  
Actividad quimioattractante  
Facilitan la respuesta inmune innata y adquirida  
Regulan la remodelación tisular

Péptido	Nombre	Sintetizado principalmente por	Actividad	
Catelicidinas	LL-37/hCAP18	Neu, Mc y CE: cutáneas, gastrointestinales y pulmonares	Antimicrobiana-Quimioattractante	
Defensinas	$\alpha$	1 a 4: péptidos neutrofilicos humanos (HNPs)	Neu, CE: intest. oral y genital	
		5 y 6: HNP-5 y -6 (o cryptdins)	CE del aparato genital. Células de Paneth	
	$\beta$	(HBDs): constitutivas en piel	CE	Antimicrobiana-Quimioattractante Induce liberación de histamina
	$\phi$		PMN y M: de primates	Antimicrobiana

Neu: neutrófilos, Mc: mastocitos, PMN: polimorfonucleares, M.O.: médula ósea, CE: células epiteliales. M: monocitos.

tre los residuos de cisteína junto al peso molecular permite clasificarlos en tres familias:  $\alpha$ -defensinas,  $\beta$ -defensinas y  $\phi$ -defensinas. Además de los mamíferos, en insectos y vegetales, se encuentran otros péptidos antimicrobianos vinculados estructuralmente a las defensinas. Las defensinas se encuentran principalmente en los neutrófilos y las células de Paneth del intestino delgado. Protegen la piel y las mucosas del tracto respiratorio, digestivo y urogenital.

**$\alpha$ -defensinas:** Hasta el momento en los neutrófilos se identificaron seis variedades de  $\alpha$ -defensinas. Las  $\alpha$ -defensinas 1 a 4 se conocen también como péptidos neutrofilicos humanos ("Human Neutrophil Peptides:HNPs") pues se almacenan en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y constituyen el 50% de su contenido proteico. Pero la HNP-1 se expresa también en las glándulas salivales y el epitelio de la cavidad oral. Las otras dos (human defensins 5 y 6:HD5 y HD6) son abundantes en las células epiteliales del aparato genital femenino y en las células de Paneth de las criptas del intestino delgado. Por esto último se las denominó también "cryptdins: crypt defensins". A diferencia de los neutrófilos, las células de Paneth no almacenan defensinas como péptidos maduros, sino como propéptidos. HNPs-1 a 3 incrementan la expresión de TNF- $\alpha$  y de IL-1, en los monocitos humanos que han sido activados por bacterias. De este modo, al igual que las catelicidinas, las defensinas participan en la respuesta inmune por dos vías, matando bacterias e influenciando la respuesta inmune celular innata y adquirida.

**$\beta$ -defensinas:** los péptidos que pertenecen a esta familia tienen 6 cisteínas conectadas por 3 puentes disulfuro espaciados en forma diferente que las  $\alpha$ -defensinas. Las primeras  $\beta$ -defensinas se aislaron de células epiteliales del tracto respiratorio de vacunos y se denominaron "tracheal AMP". Luego se aislaron 13 nuevas  $\beta$ -defensinas de los neutrófilos bovinos. En humanos se han identificado 4  $\beta$ -defensinas (HBDs: human  $\beta$ -defensinas 1 a 4). Las HBDs se pueden unir al receptor de quimioquinas CC número 6 (CCR6) resultando quimioattractantes para las células que portan este receptor como las células dendríticas inmaduras y la célula T de memoria. La HBD-2, además de su acción microbicida, favorece la liberación de histamina y la producción de prostaglandina D2 en los mastocitos. Esto sugiere un papel en las reacciones alérgicas.

HBDs 1, 2 y 3 se expresan en lengua, mucosa yugal y glándulas sudoríparas.

HBDs 1 y HBDs 2 poseen marcada actividad antimicrobiana sobre Gram (+) y menor contra Gram (-).

HBDs 3 tiene un amplio espectro antibacteriano sobre Gram (+) y Gram (-) incluido bacterias multiresistentes .

HBDs 4 en concentraciones micromolares actúa sobre *Pseudomonas aeruginosa* y *S. carnosus*.

Las cuatro son expresadas por queratinocitos.

HBDs 2 y 3 [UTF-8?]aumentan por TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  y  $\gamma$ INF

**$\phi$ -defensinas:** recientemente (año 1999) se ha descrito un péptido

antimicrobiano cíclico presente en monocitos y neutrófilos de mono Rhesus denominado defensina "theta" (-).

La estructura cíclica de la  $\phi$ -defensina le confiere la propiedad de poder actuar en un medio salino.

Otros péptidos con actividad antimicrobiana detectados en piel son: calprotectin, adrenomedulina, cistatina y un inhibidor de proteasas secretadas por leucocitos.

**Calprotectin:** pertenece al grupo de las proteínas que se unen al calcio dentro de la familia de las proteínas S-100. Interviene en procesos endocelulares dependientes del Ca<sup>++</sup>, tales como: activación enzimática, regulación del ciclo celular, diferenciación celular e interacciones con la citoesqueleto.

Originalmente denominada proteína L1, consiste en un complejo estabilizado por una unión no covalente de cadenas livianas (MRP-8) y pesadas (MRP-14). También se la conoce como antígeno de la fibrosis quística y como calgranulin. Tiene propiedades antimicrobianas bacteriostáticas y fungistáticas con una dosis inhibitoria mínima comparable con muchos antibióticos.

**Mecanismo de acción:** aparentemente por secuestro de zinc que es imprescindible para los microorganismos. También inhibe la adhesión de los mismos a las células epiteliales impidiendo su colonización. Tiene capacidad quimiotáctica y citotóxica y estimula la producción de inmunoglobulinas.

Se expresa constitutivamente en los queratinocitos a muy bajos niveles y su síntesis se incrementa marcadamente por el estímulo de citoquinas proinflamatorias (INF- $\gamma$ , IL-1 y TNF- $\alpha$ ). En las lesiones cutáneas de lupus y psoriasis la calprotectina epidérmica se expresa en niveles altos, a diferencia de lo que ocurre en la piel de pacientes con dermatitis atópica (marcación muy débil). Los pacientes con dermatitis atópica segregan un perfil de citoquinas Th2 con bajos niveles de  $\gamma$ -INF y predominio de IL-10 e IL-13.

**Granulinsina:** proteína con actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y parásitos que se expresan en células T citotóxicas, células NK y células NKT. Algunos péptidos derivados de la granulinsina tienen la capacidad de inducir apoptosis en las células tumorales.

## Péptidos antimicrobianos en piel

Los queratinocitos incrementan la síntesis de catelicidinas después de una injuria. Se acumulan dentro de los cuerpos lamelares en las capas epidérmicas superficiales, constituyendo la primera línea de defensa contra bacterias invasoras .

Catelicidina LL-37 y defensinas HBD-2 y HBD-3 se expresan en los queratinocitos cuando se produce un fenómeno inflamatorio, como en psoriasis o dermatitis de contacto, y se incrementa a medida que aumenta la injuria. La HBDs-1 se detecta, pero no es tan abundante como las anteriores.



En las glándulas sudoríparas se detecta catelicidina LL-37 y dermicidina. En el conducto excretor y en el folículo piloso se detectan HBD-1 y 2. Cuando no existe un proceso inflamatorio, los queratinocitos cercanos a los sitios donde potencialmente puede ingresar un patógeno (folículos pilosos y conducto excretor de las glándulas sudoríparas) producen mínimas cantidades de PAMs, proveyendo una barrera química que es fundamental si se produce alguna solución de continuidad en la capa córnea. Luego de producida, la piel reacciona rápidamente incrementando la producción de PAMs tanto por los queratinocitos como por la degranulación de neutrófilos que fueron reclutados por quimiotaxis. La actividad quimiotáctica de la LL-37 y de HBD-2 amplifica el proceso a través de su interacción con el receptor CCR6. En la piel de pacientes atópicos no se detectan los mismos niveles de PAMs (LL-37 y HBD2) que en los sujetos normales y esta es una de las causas que pueden explicar la susceptibilidad a las infecciones de estos pacientes.

Tubo digestivo: a diferencia de la piel, en la cavidad oral, el estómago y los intestinos, la expresión de péptidos antimicrobianos (PAMs) es constitutiva.

## Aplicaciones

El esfuerzo para desarrollar péptidos como nuevos antibióticos está sustentado en dos consideraciones:

1) la elevada prevalencia de microorganismos multiresistentes y 2) el aumento considerable de personas inmunocomprometidas; condiciones clínicas asociadas a pacientes con deterioro de la función plaquetaria y leucocitaria, sepsis, leucemia, quimioterapia, defectos congénitos de la hematopoyesis y fibrosis quística.

Actualmente se están desarrollando aplicaciones tópicas. El péptido "magainin", derivado de la piel de sapo, fue el primer péptido antimicrobiano en alcanzar la fase III, en preparaciones tópicas para el tratamiento del impétigo e infecciones polimicrobianas características de las úlceras en pacientes diabéticos.

Un amplio número de péptidos derivados de insectos se encuentra en los primeros estadios de evaluación. La protegrina, un péptido derivado de neutrófilos porcinos, es la primera catelicidina de mamíferos en alcanzar el estadio de ensayo clínico. Los ensayos de fase I demostraron que su aplicación tópica en pacientes con mucositis asociada a quimioterapia cumple con los parámetros deseables de seguridad. También existen estudios de protegrina en fase II y III en curso.

Sin embargo, cabe aclarar que los péptidos catiónicos pueden presentar costos elevados de producción. Esto se debe a que no pueden ser producidos masivamente en bacterias u hongos, que es el camino más frecuente utilizado para la fabricación de antibióticos.

Para detalles actualizados de los nuevos péptidos antimicrobianos se puede recurrir a la web: <http://www.bbcm.units.it/-tossi/pag1.htm>.



## Bibliografía

- Woscoff A, Troielli P, Label M: Principios de Inmunodermatología. Ed Novartis, Bs. As., Argentina, 2003.
- Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, Anderson M, Schroder JM, Wang JM, Howard OM, Oppenheim JJ: Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; 286: 525-528.
- Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, Cunliffe WJ, McKay IA, Philpott MP, Muller-Rover S: Human defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-1125.
- Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C y Gallo RL: Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, and innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1090-1095.
- Ali RS, Falconer A, Ikram M, Bisset CE, Cerio R y Quinn AG: Expression of the peptide antibiotics human  $\beta$  defensins-1 and human  $\beta$ -2. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 106-111.
- Lehrer RI y Ganz T: Defensins of vertebrate animals. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 96-102.
- Zaiou M, Nizet V, Gallo RL: Antimicrobial and protease inhibitory functions of the human cathelicidin (hCAP18/LL-37) prosequence. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 810-816.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
- Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Massie J, Kim C, Gallo RL: Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 343-348.
- Mork G, Schjerven H, Mangschau L, Soyland E, Brandtzaeg P: Proinflammatory cytokines upregulate expression of calprotectin (L1 protein, MRP-8/MRP-14) in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol* 2003; 149: 484-491.

*La Sección Inmunología ha incorporado al Dr. Rodolfo A. Kölliker Frers, Doctor en Ciencias Biológicas, miembro del Conicet y de la sección Inmunodiagnóstico del Hospital Ramos Mejía. Es autor de libros y trabajos de investigación de la especialidad en el país y en el extranjero. El Comité de Redacción se complace en darle su bienvenida y agradece su valiosa colaboración.*

# SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

## Caso 1

### Tumor en la región occipital

#### A tumor on the occipital area

Cristina Ducasse,\* Iliana Garay,\*\* Coral Ruiz Solís,\*\*\* María Kurpis\*\*\*\*

\* Médica de planta. \*\*Médica contratada. \*\*\* Médica becaria extranjera. \*\*\*\* Médica patóloga. Hospital Privado de Córdoba, Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica.

#### Caso clínico

Un hombre de 77 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna y bronquitis crónica es internado por haber sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico. Se solicitó la consulta con Dermatología por la presencia de lesiones cutáneas en el mentón y la región occipital, asintomáticas. Se observaron dos lesiones tumorales rojovioláceas, duras, de unos 5 cm de diámetro (Foto 1). La biopsia de la lesión occipital mostró células atípicas con núcleos

grandes, irregulares, con nucléolos prominentes, otros fusados, hiper cromáticos, con células que se disponían en un patrón entrelazado difuso, con frecuentes figuras de mitosis típicas y atípicas (Foto 2). Inmunohistoquímica: CAM52 (-), CD45 (-), S 100 (-), DESM (-), VIM (+) y CD 68 (-) (Foto 3). Laboratorio: Hemoglobina 10 g/dl y VSG: 88 mm/hora.

Radiografía de tórax: nódulos en ambos parénquimas pulmonares. TC compatible con metástasis.

El paciente fallece al poco tiempo de efectuado el diagnóstico.



Foto 1

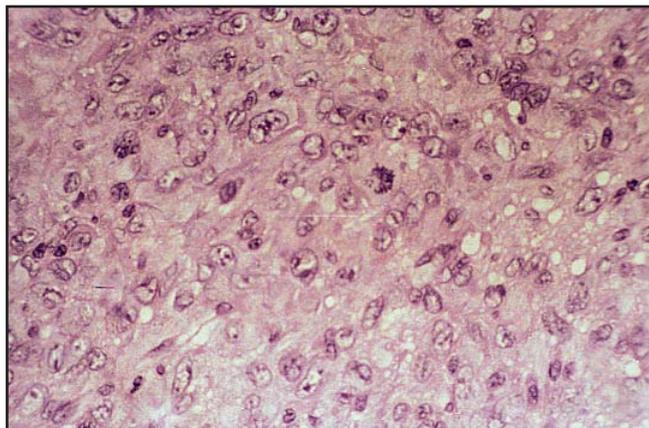


Foto 2

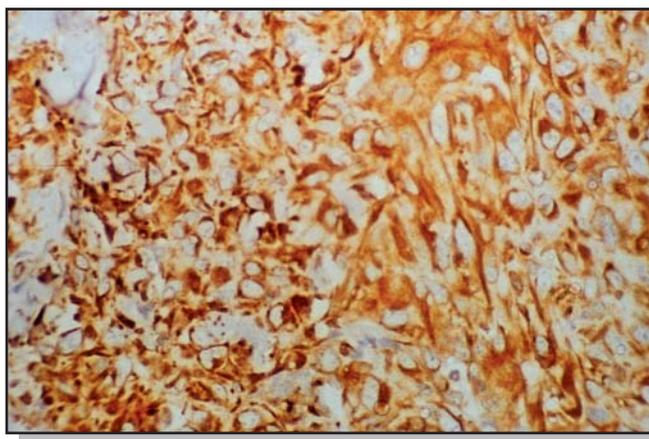


Foto 3

## Diagnóstico: Fibrohistiocitoma maligno

### Comentarios

Bajo el término sarcoma de tejidos blandos se engloba un grupo amplio de neoplasias malignas poco frecuentes que surgen en el tejido conectivo extraesquelético.<sup>1</sup> Corresponden al 0,7% de todos los cánceres informados por año. A estos tumores se los agrupa debido a la similitud en sus aspectos clínicos y anatomopatológicos y a su comportamiento evolutivo. El histiocitoma fibroso maligno (FHM) fue descrito en 1964 por O'Brien y Stout y es el sarcoma más común de todos ellos.<sup>1</sup> De causa desconocida, algunas publicaciones sugieren una relación con la exposición a radiaciones o su desarrollo en el lugar de una úlcera crónica, de una cicatriz de vacunación o de quemadura. Afecta a los hombres en un 64% de los casos y es más frecuente en la raza blanca.<sup>4</sup> La edad media de presentación es de 54 años y su incidencia aumenta en los pacientes mayores de 60 años. También puede observarse en niños, caso en el cual su comportamiento es menos agresivo.<sup>2,3</sup>

Con relación a la localización, las extremidades son las más comprometidas (62,2%), le siguen el tronco (18,5%), la cabeza y el cuello (6,6%) y el retroperitoneo (5,7%). En las extremidades inferiores, los sitios anatómicos más comunes en orden de frecuencia son los muslos (40%), la pelvis-cintura (14%) y las piernas (13%). Rara vez se localiza en las rodillas y los codos.<sup>4</sup>

El 85% de los pacientes nota una masa que aumenta de tamaño progresivamente o en forma rápida. En general es un tumor solitario, carnososo, multilobulado, circunscripto, blanco grisáceo, con áreas focales de hemorragia y necrosis. El tamaño de los tumores varía entre 1 y 23 cm de diámetro, aunque la mayoría de los pacientes llegan a la consulta con lesiones de más de 5 cm en el momento del diagnóstico (87%) y el 64% de éstos muestran además extensión extracompartimental.<sup>4,5</sup>

La mayoría de los tumores son asintomáticos, pero en un 20% de los casos pueden provocar dolor y en los localizados a nivel retroperitoneal, distensión y sensación de presión intraabdominal, acompañado de fiebre, fatiga y pérdida de peso. La duración de los síntomas varía entre 5 y 8 meses.<sup>5,6</sup>

El FHM se clasifica en superficial y profundo; este último es dos veces más frecuente. Los superficiales se encuentran en el tejido celular subcutáneo (25%), aunque pueden llegar a la fascia profunda. Los tumores profundos se extienden a la fascia y el músculo.<sup>5</sup>

Con una radiografía simple pueden observarse reacciones periósticas, erosión de la corteza ósea e invasión secundaria del hueso con fractura. También se pueden encontrar calcificaciones extraóseas, sobre todo en la periferia del tumor.<sup>4</sup>

La histiogénesis del FHM es bastante controvertida. Las células tumorales muestran una diferenciación parcial fibroblástica e histiocítica. Actualmente se cree que la célula progenitora es una célula mesenquimatoso poco definida que puede diferenciarse en líneas histiocítica y fibroblástica.<sup>6</sup> Existen cuatro subtipos histológicos de FHM: pleomorfo (el más frecuente), mixoide, de células gigantes e inflamatorio.<sup>7</sup>

El angiomatoides, que antiguamente se consideraba el quinto subtipo, pasó a integrar el grupo de tumores fibrosos dérmicos de agresividad intermedia.

Con los estudios de inmunohistoquímica las células tumorales se marcan con anticuerpos para vimentina, alfa 1 antitripsina, alfa 1 antitripsina y antiángeno relacionado con macrófagos.<sup>7</sup>

Los principales factores pronósticos son el tamaño del tumor y el grado histológico para los sarcomas de tejidos blandos localizados; estos factores se tienen en cuenta para la estadificación y la terapéutica. Otros factores son la localización y el compromiso nodal. Los tumores de alto grado menores de 5 cm tienen buen pronóstico con un 79% de supervivencia a largo plazo, por lo que la quimioterapia adyuvante no es beneficiosa. Los tumores de alto grado mayores de 5 cm tienen riesgo de metástasis y la supervivencia decrece del 79 al 41% respectivamente, por lo que son candidatos a la quimioterapia. Los pacientes con tumores de grado intermedio de más de 10 cm constituyen un subgrupo de altísimo riesgo de metástasis y muerte, por lo que es necesaria la quimioterapia adyuvante.<sup>1,8</sup>

La metástasis a distancia más común es al pulmón en el 90%, ganglios linfáticos 12%, hueso 8% e hígado 1%.<sup>4,5</sup>

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica amplia y profunda, incluso para las lesiones más superficiales; con la quimioterapia y la radioterapia adyuvante se han obtenido resultados variables. La radioterapia se indica en los tumores irreseccables, en los localizados en las extremidades y mayores de 5 cm o en los extirpados previamente con histopatología de márgenes positivos. Las tasas de recidiva están en relación con la resección completa del tumor; la recidiva local tiene peor pronóstico. La cirugía de Mohs puede constituir una modalidad excelente para los tumores pequeños y superficiales.<sup>4,5</sup> Luego de la cirugía se recomienda el seguimiento cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses en adelante.



### Referencias

1. Pezzi C, Rawlings M, Esagro J et al. Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1992; 69:2098-2103.
2. Rothman A, Lowitt M, Pfau R. Pediatric cutaneous malignant fibrous histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:371-373.
3. Cole C, Magee J, Gianoulis M et al. Malignant fibrous histiocytoma in childhood. *Cancer* 1993; 71:4077-83.
4. Bertoni F, Capanna R, Biagini R et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. *Cancer* 1985; 56:356-367.
5. Kearney M, Soule E, Ivins J. Malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1980;45:167-178.
6. Weiss S and Enzinger F. Malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1978;41:2250-2266.
7. Marini M, Pacheco E, Rossi G. Fibrohistiocitoma maligno. *Arch Argent Dermatol* 1994; 44:221-224.
8. Costa J, Wesley R, Glatstein E et al. The grading of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1984; 53:530-541.

## Caso 2

### Lesión tumoral en pabellón auricular en un paciente de 68 años

#### Tumor on the ear on a 68-year-old patient

Mario Marini\*, José López Beltrán\*\*, Francisca Starck\*\*, Gabriel Magariños\*\*\*

\* Profesor Titular de Dermatología de la UBA. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Británico de Buenos Aires. \*\*Médico dermatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires. \*\*\* Médico patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Británico de Buenos Aires

#### Historia clínica

Paciente de sexo masculino, de 68 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares significativos.

Como antecedentes personales refiere una hipercolesterolemia leve tratada con dieta y ser un asiduo golfista.

Consulta por presentar una lesión tumoral eritematosa, de 1 cm de diámetro, ubicada en la región del antitrago del pabellón auricular izquierdo. La superficie de la lesión se encuentra en sectores ulcerada y cubierta por costras, mientras que su base se palpa infiltrada (Foto

1). El área se acompaña de un importante fotodaño.

La lesión fue biopsiada y en el estudio histopatológico se observa un tumor dérmico superficial, delimitado lateralmente por un collarete epitelial anejal (Foto 2). A mayor aumento se visualiza un tumor fusocelular, con predominio de células fusiformes con citoplasma levemente acidófilo y moderada anisocariosis (Foto 3). Se destaca la presencia de núcleos grandes, vesiculosos y macronucleólos. Posee un elevado recuento mitótico con mitosis atípicas (Foto 4).



Foto 1

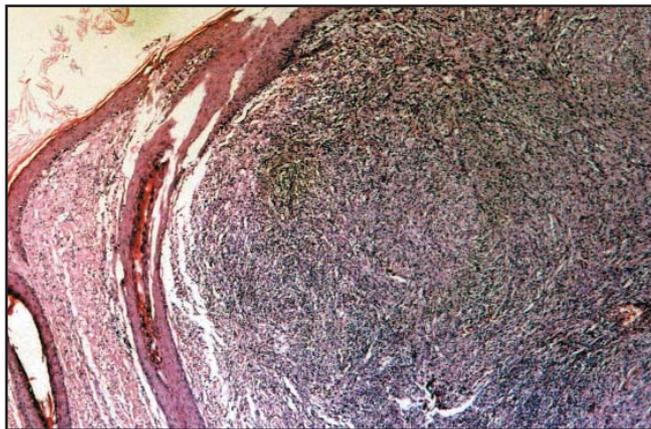


Foto 2

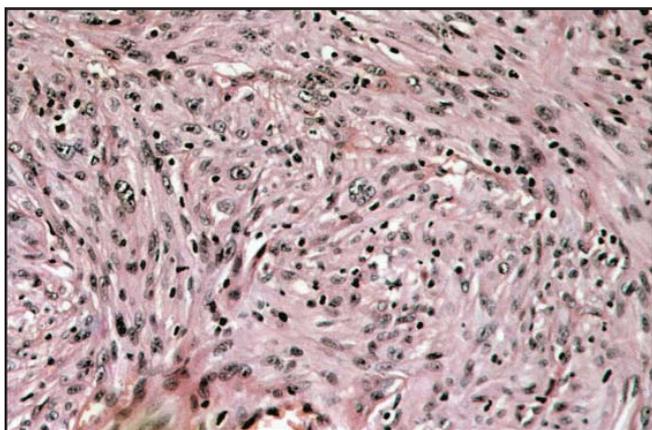


Foto 3

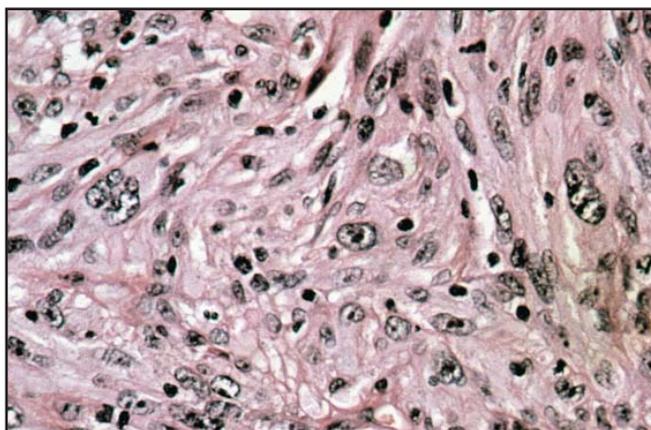


Foto 4

## Diagnóstico: Fibroxantoma atípico (FXA)

### Comentarios

Con el diagnóstico de fibroxantoma atípico, se decidió enviar al paciente a cirugía para proceder a la extirpación completa de la lesión con un margen de seguridad de 3 mm. Actualmente cumple un año de evolución postratamiento sin presentar recidivas.

Este tumor ha sido descrito inicialmente por Bourne y Helwig en 1963, recibiendo diferentes denominaciones, tales como pseudosarcoma de la piel, fibroxantoma paradójico, dermatofibroma pseudosarcomatoso y reticulosarcoma pseudosarcomatoso.<sup>1</sup> Enzinger y Weiss,<sup>2</sup> así como también otros autores<sup>3</sup> lo consideran un sarcoma de bajo grado de malignidad, variante superficial del fibrohistiocitoma maligno (Cuadro 1).

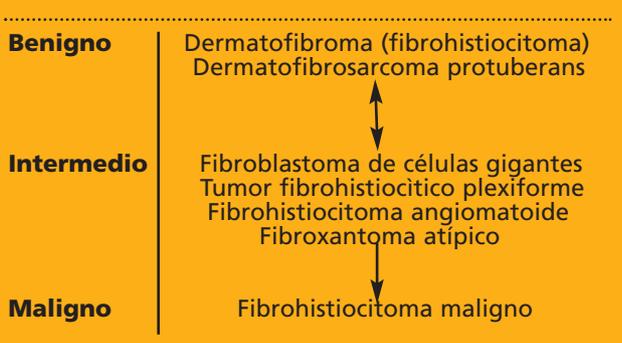
Se describen dos variedades clínicas: la más frecuente es la que se observa en pacientes añosos, en superficies expuestas al sol, habitualmente en cabeza o cuello, o bien en áreas afectadas por antiguos tratamientos radiantes. Este es el caso de nuestro paciente.

La otra variedad, mucho menos frecuente, se ve en jóvenes, en áreas cubiertas como el tronco o los miembros. Esta forma es controvertida, ya que no todos los autores la consideran como una variante clínica de FXA.<sup>4</sup> (Cuadro 2) El aspecto de la lesión descrito en la literatura, coincide con el de nuestro paciente: tumor nodular, solitario, de pequeño tamaño (< 2 cm), friable, con tendencia a ulcerarse y sangrar. Los diagnósticos diferenciales desde el punto de vista clínico se plantean con el granuloma piógeno; el epiteloma basocelular y el espinocelular; el sarcoma de Kaposi; la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, el melanoma amelanótico y otros sarcomas superficiales.

Desde el punto de vista histogénico, parece claro que se origina de células mesenquimáticas indiferenciadas capaces de mostrar diferenciación histiocítica, fibroblástica o miofibroblástica.

En general, los rasgos histopatológicos son característicos, pero en algunos casos es necesario recurrir a la inmunohistoquímica para distinguirla de otras neoplasias fusocelulares.<sup>5</sup> La inmunomarcación resulta positiva para vimentina y CD99, mientras que son negativas las citoqueratinas, la proteína S100, HMB 45, actina y desmina.<sup>6,7</sup> El diagnóstico diferencial histológico más complejo se plantea con el fibrohistiocitoma maligno. Este, a diferencia del FXA tiende a ser de mayor tamaño, estoriforme, más profundo, invadiendo el subcutis, la fascia o el músculo y puede presentar necrosis o invasión vascular. Estos rasgos no los presenta el FXA, lo que le otorga un buen

**Cuadro 1.** Tumores fibrohistiocíticos dérmicos.



**Cuadro 2.** Características clínicas diferenciales entre el fibroxantoma atípico y el fibrohistiocitoma maligno.

	<b>Fibroxantoma atípico</b>	<b>Fibrohistiocitoma maligno</b>
<b>Edad</b>	Mayores	Jóvenes-Adultos
<b>Localización anatómica</b>	Cabeza-Cuello-Oreja	Extremidades-Tronco
<b>Tamaño</b>	Pequeño (< 2 cm)	Grande
<b>Crecimiento</b>	Lento	Rápido
<b>Localización histológica</b>	Tumor superficial	Tumor profundo (hipodermis-fascia-músculo)
<b>Tratamiento</b>	< 1 cm de margen Mohs	3 a 5 cm margen Mohs
<b>Recurrencias</b>	Raras	Frecuentes
<b>Metástasis</b>	No (excepcional)	Sí (10-45%) Pulmón-Hígado-Ganglios-Huesos

pronóstico.

En síntesis, el FXA es un tumor fibrohistiocítico dérmico, de bajo grado de malignidad, poco frecuente, más común en áreas fotoexpuestas de pacientes añosos y que habitualmente evoluciona favorablemente con la resección quirúrgica local.



### Referencias

- Lynn From, Dalal Assad. Neoplasms and hyperplasias of the dermis. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff Freedberg IM, Austen KF. Fitzpatrick's in General Medicine. Library of Congress. Fifth Edition 1999; p. 1170.
- Weiss SW, Goldblum JR. Benign fibrohistiocytic tumours. In Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumours. Mosby Inc. Fourth Edition 2001; p.474-536.
- Rona M, Mac Kie. Soft tissue tumours. In Rook, Wilkinson, Ebling. Textbook of Dermatology. Editorial. Sixth Edition 2000;p.2352.
- Anderson PJ, Md Phaden AR, Ratcliffe RJ. Atypical fibroxanthoma of the scalp. Head Neck 2001 May;23(5):399-403.
- Elder D, Elenistas R, Jaworsky C, Johnson B Jr. Fibrous tumours. In Lever's. Histopathology of the skin. Lippincott-Raven Publishers. Eighth Edition 1997;p. 863.
- Gray Y, Robidoux HJ, Farrell DS, Robinson-Boston L. Squamous cell carcinoma detected by high-molecular weight cytokeratin immunostaining mimicking atypical fibroxanthoma. Arch Pathol Lab Med 2001 Jun;125(6):799-802.
- Sigel JE, Skacel M, Berfeld WF y col. The utility of cytokeratin 5/6 in the recognition of cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol 2001 Nov; 28(10):520-524.



## SECCIÓN PATOLOGÍA REGIONAL

**Carcinoma desarrollado en úlcera crónica por leishmaniasis****Carcinoma arising on a chronic leishmaniasis ulcer**

Estela Zanotti\*, Sonia Moreno\*\*, Ruth Samson de Qüeiro\*\*\*, Jorge Vasvari\*\*\*\*, Marcelo Monteros Alvi\*\*\*\*\*

\* Dermatóloga del Hospital "Juan D. Perón", Tartagal, Salta. \*\* Dermatóloga del Servicio de Dermatología del Hospital "Del Milagro", Salta. \*\*\* Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital "Del Milagro", Salta. \*\*\*\* Dermatólogo agregado al Servicio de Dermatología del Hospital "Del Milagro", Salta. \*\*\*\*\* Anatomopatólogo del Hospital "Arturo Oñativia", Salta

Paciente de 84 años de edad, botánico, oriundo de España desde el año 1945, fototipo I, que consulta en Hospital de Tartagal en octubre de 1999 por presentar lesión en dorso de la mano izquierda. Esta tenía dos meses de evolución ulcerosa de borde eritemato violáceo, fondo granulomatoso, pruriginosa de 3 cm de diámetro.

Frotis para leishmaniasis (+). A pesar de la evaluación cardiológica s/p, no tolera antimoniales pentavalentes (glucantime 20 mg/k/día), sufriendo descompensación cardíaca, por lo que es internado en UTI. En febrero de 2000 al observar el crecimiento exofítico central y ante la presunción de un epiteloma, se

realiza biopsia que informa lesión compatible con leishmaniasis. En mayo de 2000 crece en forma brusca, comprometiendo todo el dorso de la mano hasta la muñeca. Era ulcerovegetante, friable, y sangraba en napa. De aspecto verrucosa, de 10 x 10 cm, dolorosa y sobreinfectada, con secreción blancoamarillenta.

Cultivo bacteriológico: *N.gonorrhoeae* y *Pseudomona aeruginosa*.

En junio de 2000 se lo traslada al Servicio de Dermatología del Hospital "Del Milagro", realizándose una segunda biopsia y se diagnostica carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado. El paciente fallece a los diez días del ingreso.



Foto 1

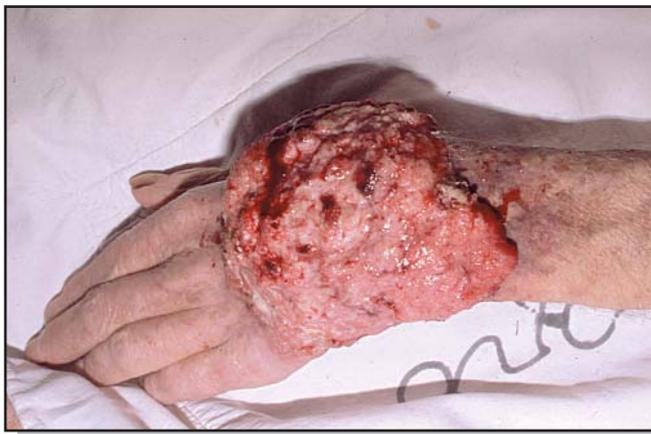


Foto 2

## SECCION LA PIEL EN LAS LETRAS

### El combate perpetuo

Sergio G. Carbia\*, Roberto Glorio\*

\* Docente de la Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas "J. de San Martín"

"El océano caliente y quieto se extiende como una piel rígida, sobre la cual se desliza un insecto: la Hércules. El color plomizo inmóvil y la línea tensa del horizonte agobian. Ningún contraste, ningún acontecimiento. Al día sucede la noche, al sol las estrellas, siempre iguales, repetidos, como testimonios de que permanecen en el mismo lugar y terminarán muriéndose, pudriéndose. En el mismo lugar.

La escasez de provisiones impone dietas rigurosas: un bizcocho, algo de maíz o arroz, media libra de tortuga y una pinta de ron. Empezan a sangrar las encías, los dientes se aflojan y caen. Aumenta la debilidad, caminan como espectros. Antes eran capaces de trepar hacia la punta de los mástiles y hacer acrobacias sobre las perchas en medio de la tempestad. Ahora se desplazan con esfuerzo y permanecen tendidos en cubierta, sin alegría, sin esperanza. Aparecen manchones en la piel, primero rojizos, luego azulados. Brown comprende el peligro: escorbuto."



#### El autor

Marcos Aguinis nació en Córdoba, Argentina, en 1935. A su formación médica (neurocirujano) y psicoanalítica, le ha sumado su vocación literaria. Ha escrito biografías, cuentos, ensayos y novelas, siendo ganador del premio Planeta, uno de los más importantes en lengua hispana.

Entre sus trabajos se destacan *La cruz invertida*, *Los iluminados*, *La gesta del marrano*, *El atroz encanto de ser argentinos*, *El combate perpetuo*, *La matriz del infierno*, *La conspiración de los idiotas*, *Carta esperanzada a un general* y *El valor de escribir*.

Ejerció múltiples profesiones (médico, psicoanalista, músico, dibujante y escritor), decidiéndose finalmente por la literatura. Cuando se le preguntaba cómo podía trabajar en tantas actividades, el autor bromeaba citando a Chéjov, que se atrevió a ser a la vez médico y literato: "La medicina es mi esposa y la literatura es mi amante. Esto puede parecer poco serio, pero les aseguro resulta muy divertido."

## CARTA AL EDITOR

### Consenso Con-sentido

Antes de comprometernos con los consensos acerca de las diferentes patologías, debiéramos ver algunos conceptos que habiendo sido acuñados como patrimonio de la certeza en el ejercicio de la profesión de la salud humana (principios), han sido pasados por encima, con la falta de respeto involuntaria que caracteriza al desconocimiento de nuestra historia, sin vergüenza a pesar de ello y con el atrevimiento de la impetuosidad desmedida, características éstas, inherentes al hombre y, por lo tanto, no reprochables en términos de juicio válidos; pero sí, observables, como científicos que tratan de tener una mirada congruente con su labor.

- Un criterio popular entre los galenos es que "la medicina es un arte y una ciencia" y esto puede ser probado con "evidencias". La pregunta es "¿cómo puede ser consensuado el arte?", afición tan individual y caprichosa.
- Otro criterio con grado de axioma en el glosario académico de la medicina es que "no hay enfermedades sino enfermos". La pregunta es "¿alcanza la limitada y tabulada factibilidad del consenso (sobre la fisiopatología y terapia en patologías aún no enmarcadas en la simple relación causa-efecto), para realizar diagnósticos con la certeza de una proyección fisiopatológica y decidir tratamientos en los que las padecen?"  
Aún en las enfermedades donde la relación causa-efecto se interpreta dentro de un concepto de linealidad en el pensamiento médico, hoy la ciencia ha cambiado el paradigma y se pregona el concepto de circularidad.
- Si nos atenemos a que el todo es más que la suma de las partes y esto lo proyectamos en la visión de nuestros pacientes y en el arte de curar, luego el consenso puede ser un referente educativo, pero jamás el objetivo de una tan rica y compleja relación médico-paciente y entorno.

Creo en el consenso!, de lo posible, con un criterio abierto y dejando espacios para modificaciones; no con el objetivo consciente o inconsciente de generar laberintos burocráticos para la aceptación y anexo de nuevas ideas, y en campos difícilmente vinculados a lo científico. Si bien la abstracción de la ideología es algo anhelado en los consensos y discursos humanos, ligados a la buena convivencia y tolerancia, sea en aspectos sociales, políticos y religiosos (consensos universales); es en la práctica casi siempre, lamentablemente un sueño y un lamentable fracaso de los consensos. La abstracción ideológica debiera ser una me-

ta en lo concerniente al mundo científico, puesto que las metas son un objetivo concreto y posiblemente alcanzado, mientras que los sueños, sueños son. La ciencia nos ha demostrado que ha crecido en la medida que ha transgredido los paradigmas establecidos y consensuados.

Los consensos son estigmas representacionales de necesidades humanas que han sido muy bien explicadas por los biólogos. Los sistemas vivos, como el hombre, son sistemas autoorganizados que buscan mantener su coherencia interna. Por este motivo, la información que obtenga va a ser tratada de manera tal que apunte a mantener dicha coherencia, ya que en última instancia lo que está en juego es su identidad. Estos sistemas buscan disminuir al mínimo la disonancia cognitiva que podría atentar contra dicha coherencia.

"En base a este concepto, el consenso científico corroe una de las bases del avance científico, ya que las revoluciones científicas implican un quiebre respecto de los paradigmas reinantes". Como hombres antes que científicos, no estamos ajenos a los sistemas vivos y por lo tanto cumplimos seguramente con el principio de la búsqueda de coherencia interna. Si a esto lo consentimos con consensos, estaremos enmarcando y dando finitud a la ciencia, cosa de la que no creo capaz al hombre, ni aún con acuerdos populares y estaremos obstruyendo, sin querer, una vez más el libre pensamiento científico, actuando con la soberbia de quienes creen que la verdad está en las mayorías.

"Los consensos científicos son acuerdos que se realizan en un tiempo tardío, asintiendo una genialidad individual de un tiempo anterior, que según el consenso de ese momento seguramente no era aceptada por la simple existencia de los consensuados paradigmas".

La ciencia y el arte son entidades que se generan y crecen en anarquía en el proceso del pensamiento; en muchas oportunidades se rebelan contra la hipótesis inmediatamente anterior y el disenso es el motor que mantiene el movimiento.

Cada hecho es paradójico en sí mismo, la ciencia y el arte no son ajenos a esta propiedad y tampoco los procesos utilizados por ambos. Los consensos son parte de este juego y son tan útiles como inútiles, lo importante es la forma en que sean aprovechados.

Dr. Alberto J. Lavieri