

Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

www.dermatolarg.org.ar



2005

Volumen XI
Número 2

Abril - Junio 2005



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
Lilian Moyano de Fossati
Graciela Rodríguez Costa

Comisión Directiva SAD

Presidente

Esteban F. Saraceno

Secretaría General

Graciela E. A. Pizzariello

Secretario Científico

Mario A. Marini

Tesorera

Nélida A. Raimondo

Secretario de Actas

Daniel O. Ballesteros

Organo de Fiscalización

Miembros titulares

Rita García Díaz

José María Cabrini

Héctor Crespi

Miembro suplente

Graciela del Carmen Vidal

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

Sumario

Editorial

- Dermatología ayer... Dermatología hoy** 75
P. Viglioglia
-

Mensaje del Presidente de la SAD

- E. Saraceno 77
-

Educación Médica Continua

- Poroqueratosis** 78
Y. Mohr, S. Gusso, E. Dancziger
-

Trabajos originales

- Tumores glómicos: glomangiomas múltiples familiares** 92
M. L. Ivanov, M.A. Vereá
- Dermatitis de contacto por plantas. A propósito de dos casos por Rhus succedánea** 98
J. Ruiz Beguerie, R. Valdez
- Tricoepiteliomas y carcinomas basocelulares** 107
M. I. Diambra, A. Molezzi, P. Brea, A. Abeldaño, M. C. Kien, G. Pellerano
- Remisión completa y prolongada con imiquimod al 5% de queratosis actínicas faciales múltiples recidivadas** 113
A. Schejtman, R. M. Scuteri, M. S. Maiolino, G. Magariños, J. Schejtman

Sección Trabajos de Investigación

- Dermatosis sugestivas de estadio temprano de linfoma cutáneo de células** 122
A. Ruiz Lascano, I. Garay, M. Kurpis, T. Alvarellos, E. Cuestas, A. Woscoff

Sección Inmunodermatología

- Regulación de la respuesta inmune. Células T reguladoras-supresoras. Parte I** 132
M. G. Label, R. Kolliker-Frers, A. Woscoff, P. Troielli

Sección La Piel en las Letras

- Hijo de hombre** 138
M. R. Ferro

Sección Dermatopatología

- Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica** 139
M. Pedreira Paixao, C. Machado D'Aparecida Santos Filho, J. De La Riva Salinas, M. Wagner, J. Chiu, J. Pettinati

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?

- Caso 1. Tumores eritematosos en área escapular** 147
P. Martínez Chabbert, A. González Cocorda, J. Brusco

- Caso 2. Pápulas asintomáticas en dorso de mano** 151
A. Manzone, M. Bacchiocchi, J. Brusco, P. Martínez, A. González, M. Velocci

Sección Congresos

- 13º Congreso Europeo de Dermatología y Venereología** 155
L. D. Sevinsky

American Academy of Dermatology - Annual Meeting

L. Fossati

- IX Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel** 158

P. Troielli

- Cartas al Editor** 161

Sección Dermatólogos Jóvenes

- Herpes Gestationis** 143
Y. Mohr, L. Perenchio, G. García, M. Ruiz

Perlas Dermatológicas

L. Fossati, J. L. Bernabó

EDITORIAL

Dermatología ayer... Dermatología hoy

Dermatología ayer

Hace medio siglo la Dermatología era naturalmente otra. Predominaba la escuela francesa, de cuyos famosos textos con magníficas descripciones nos nutríamos. Concurríamos a las bibliotecas con cuaderno, lápiz, diccionarios de lengua foránea a copiar durante horas. No existían fotocopias, pero esas transcripciones nos hacían ejercitar la redacción, el lenguaje y la memoria. La letra entra con sangre.

Existían dos o tres eventos dermatológicos anuales de alto nivel, los temas eran seleccionados por jerarquía, no se conocían las becas. Asistíamos a las clases de los maestros y nos impregnábamos de su valiosa experiencia. Compartíamos con los docentes el día a día de los pacientes no sólo en el consultorio externo sino al pie de la cama. La terapéutica era precaria pero cubría las expectativas, la cronicidad de las dermatopatías era agobiante, se insinuaban la micología y la dermatopatología; el hospital era el auténtico taller de la dermatología, donde los enfermos aparecían blanqueados por las pastas y coloreados por las tinturas y tópicos de diversas tonalidades. Se iniciaban tímidamente los primeros cursillos de cosmetología dermatológica y las relaciones con la cirugía plástica.

No existía el múltiple choice y los exámenes eran orales, cara a cara con el profesor, un verdadero conocimiento recíproco. Todo eso ha desaparecido con el ineluctable progreso.

Dermatología hoy

Es indudable que la Segunda Guerra Mundial produjo la mayor revolución en los métodos clínicos, quirúrgicos y terapéuticos. La introducción de la corticotrofina, los corticoides y antibióticos representó un adelanto insospechado. Luego vinieron los inmunosupresores, retinoides, las nuevas técnicas de terapéutica radiante. La mortalidad y morbilidad de ciertas dermatopatías disminuyó considerablemente.

De manera paulatina, imperceptible, la escuela norteamericana sustituyó a la europea, de la que provenía en un 90%. Comenzaron las grandes promociones terapéuticas, los laboratorios medicinales y las farmacias, con enormes ganancias, fueron adueñándose de las voluntades.

Los eventos dermatológicos se han multiplicado hasta llegar a atosigar, en detrimento de los auténticos temas de formación. Se llenan los salones con asuntos triviales, pero de interés económico y merced al otorgamiento discriminado de becas. Para colmo algunos colegas repiten veinte veces el mismo tema, actitud cómoda pero poco edificante. El interés parece concentrarse exclusivamente en los procedimientos terapéuticos, obviando los tradicionales temas de formación dermatológica.

Nunca el dermatólogo gozó de tantas recompensas y facilidades: becas, acumulación de puntaje por mera presencia, copiando literalmente el sistema norteamericano de dudosos resultados.

Cuando apareció la televisión se proclamó el fin de la radio, pero a ésta se la ve floreciente. Con el advenimiento de Internet se predijo la desaparición del libro, pero no es lo mismo leer la pantalla de televisión que tener un libro a mano. Se facilita notablemente la información pero no el verdadero conocimiento. El que recurre a Internet debe estar instruido sobre el tema consultado y separar la escoria. Conozco "expertos" en Internet que no saben dermatología.

Los honorarios que ofrecen las prepagas son miserables; estas entidades (creadas por los médicos para regocijo de contadores y abogados) deben compararse con la esclavitud que brindan los "dermatólogos empresarios".

Hay dermatólogos que apenas conocen el hospital pero se apiñan en cursillos mediocres sobre el último láser o los nuevos implantes, introduciéndose en el imprevisible híbrido constituido por dermocosmética y microcirugía plástica.

Esperamos ver los resultados a largo plazo del fabuloso negocio de los nuevos agentes biológicos.

La Dermatología Argentina se ve actualizada y pujante; no multipliquemos eventos mediocres o triviales. A retomar los temas fundamentales de formación dermatológica. No nos dejemos avasallar por la globalización.

Dr. Pablo A. Viglioglia

Profesor Emérito de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Mensaje del Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología

Estimados colegas:

En nombre de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Dermatología, deseo convocar a todos los miembros para poder llevar adelante los cambios que figuraron en nuestras propuestas, los que tuvieron amplia difusión y aceptación. Como ustedes comprenderán, esto no lo hace sólo un grupo de personas, sino que juntos debemos realizar la tarea que culmine con los objetivos que nos hemos trazado para beneficio de todos los dermatólogos.

Es nuestro deseo integrar a los colegas de las diversas regiones del país, ya que la denominación de nuestra querida Institución es "Sociedad Argentina de Dermatología". Además, es conveniente que recordemos que esta última no es patrimonio de los administradores de turno, sino que es de todos nosotros.

Por ello, esta Comisión Directiva prioriza la comunicación con los colegas, ya que considera que en la Dermatología Argentina nadie debe ser más importante que todos juntos. Esperando contar con la valiosa colaboración de ustedes, reciban un afectuoso saludo.

Prof. Dr. Esteban F. Saraceno

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Poroqueratosis

Porokeratosis

Yanina Mohr*, Sandra Gusso**, Elina Dancziger***

*Médica concurrente de 5to. año de Dermatología, 3er. año del curso para médicos especialistas en Dermatología SAD. **Médica, 3er. año del curso para médicos especialistas en Dermatología SAD. ***Jefa Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand".

Introducción

La poroqueratosis (PQ) es un trastorno hereditario de la queratinización. La laminilla cornoide, una columna paraqueratósica, es el signo histopatológico clave e imprescindible para el diagnóstico.

Las formas clínicas son muy diversas y el origen no está bien determinado; por esta razón, desde su primera descripción en 1893, la investigación sobre la entidad continúa, tratando de dilucidar su fisiopatogenia.

A lo largo del tiempo han sido descritas múltiples variantes de poroqueratosis (Cuadros 1 y 2): poroqueratosis clásica de Mibelli (PM), poroqueratosis superficial diseminada (PSD), poroqueratosis actínica superficial diseminada (PASD), poroqueratosis lineal (PL), poroqueratosis palmoplantar y diseminada (PPPD), poroqueratosis punteada palmoplantar (PPPP), y otras formas menos frecuentes.

La transformación maligna de las lesiones hacia carcinoma espinocelular, epiteloma basocelular y enfermedad de Bowen ha sido bien documentada en todas estas variantes; está estimada en 7%, pero con una incidencia francamente mayor en

la poroqueratosis lineal.

Este trabajo intenta describir las principales formas clínicas de poroqueratosis, mencionar las variantes menos comunes y hacer una puesta al día en referencia a la etiopatogenia y al tratamiento.

Poroqueratosis de Mibelli (PM)

Clínica: descrita por Mibelli y Respighi, se caracteriza clínicamente por pápulas queratósicas de color pardo que gradualmente aumentan de tamaño para luego confluir formando placas irregulares con un borde hiperqueratósico, continuo, sobreelevado, con un surco o hendidura longitudinal a lo largo de su trayecto. El centro puede ser hiperqueratósico, hiperpigmentado o hipopigmentado (Foto 1).

Habitualmente se presenta como lesiones únicas o en escaso número, que pueden medir desde algunos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. La localización más frecuente es la zona distal de extremidades y, raramente, pueden advertirse localizaciones especiales como en palmas y plantas.^{1,3}

Cuadro 1

Año	Autor	Nomenclatura
1893	Mibelli	Poroqueratosis de Mibelli
1966	Chernosky	Poroqueratosis actínica superficial diseminada
1971	Guss y col.	Poroqueratosis palmoplantar diseminada
1971	Brown y col.	Poroqueratosis punteada palmar y plantar
1974	Rahbari y col.	Poroqueratosis lineal

Cuadro 2. Características diferenciales de las PQ.

	PM	PL	PSD/PASD	PPPP	PPPD
Edad	niñez	niñez	20-40 años	12 a 50 años	15 a 25 años
Hombre/mujer	2-3:1	1:1	2:1 o 1:1	1:1	2-3:1
Herencia	autosómica dominante	–	autosómica dominante	–	autosómica dominante
Lesiones	única o pocas	pocas o varias	múltiples	múltiples	diez a cientos
Localización	cualquier sitio	extremidades	áreas fotoexpuestas	palmas y plantas	palmopalmar, diseminación posterior
Mucosas	ocasionalmente	no	no	no	a veces
Desencadenantes	traumatismos	ninguno	luz solar, fototerapia	ninguno	ninguno
Lamela corneide	prominente	prominente	pobrementemente desarrollada	prominente	pobrementemente desarrollada

Se describe una forma facial atípica, cuya localización podría sugerir influencia actínica^{4,5} (Foto 2).

En las mucosas se distinguen lesiones de tipo leucoplasi-forme, erosivas o circinadas¹ (Foto 3). Han sido comunicados casos con afectación del dorso de lengua,⁶ carrillos,⁷ labios⁸ y pene.⁹ El compromiso de las uñas provoca opacidad, estrías y engrosamiento.^{1,10}

La enfermedad suele comenzar durante la infancia; en general es asintomática, aunque puede presentar prurito. Ocasionalmente se observa el fenómeno isomórfico de Köebner.

Herencia: existe un modo autosómico dominante con penetrancia variable que comprometería el brazo corto del cromosoma 3.

Variantes: forma hiperqueratósica, descrita por Degos en 1953, caracterizada por lesiones exageradamente hiperqueratósicas, principalmente en miembros inferiores.^{11,12}

Una variedad rara sistematizada hemicorporal de PM, con alto potencial de malignización, presenta por inmunohistoquímica sobreexpresión de proteína p53 en los queratinocitos basales, negativa en piel sana.¹³ La variante diseminada tiene escasa incidencia, puede extenderse a todo el tegumento y comprometer mucosas y faneras.¹⁴ En la poroqueratosis gigante, las lesiones pueden medir 10 a 20 cm de diámetro.¹⁵

Se describe una forma ulcerada, al igual que en otras variantes clínicas de poroqueratosis.¹⁶

Riesgo de malignización: la probabilidad de transformación maligna de la PM es 7,5%.

Diagnósticos diferenciales: liquen plano atrófico, queratosis actínica verrugosa, nevo epidérmico, enfermedad de Bowen, elastosis perforante serpinginosa, LCCT.¹

Se ha observado exacerbación de las lesiones de PM por la

administración de hidroclorotiazida, asociada a espongiosis eosinofílica.^{17,18}

Poroqueratosis superficial diseminada (PSD)

Clínica: la PSD es una forma generalizada de poroqueratosis. La edad de comienzo usualmente se ubica en las primeras décadas de la vida. Se caracteriza por pápulas superficiales, de 1 a 3 milímetros de diámetro, color pardo, pardo-rojizas o piel normal, no prominentes, hiperqueratósicas con depresión central. El surco o hendidura descrito en la forma de Mibelli puede estar presente o no. Se observa gran cantidad de lesiones distribuidas en extremidades, tronco y cara en forma bilateral y simétrica. Éstas pueden agrandarse y adoptar disposición anular con centro atrófico y coalescer formando placas. El prurito es ocasional.

Herencia: autosómica dominante.

Fue descrita en asociación con cirrosis hepática; se cree que la inmunosupresión que provoca la enfermedad hepática per se podría inducir la aparición de lesiones.¹⁹

Poroqueratosis actínica superficial diseminada (PASD)

Clínica: de iguales características clínicas que la PSD. Es la forma más frecuente de poroqueratosis; afecta principalmente a personas de piel clara con exposición solar intensa. En sujetos de piel morena las lesiones son pocas, por el efecto protector que ejerce la melanina contra los rayos ultravioleta (RUV). Puede ser inducida y exacerbada por la luz UV natural y artificial, al igual que por la inmunosupresión. Sin embargo,



Foto 1. Poroqueratosis de Mibelli.



Foto 2. Poroqueratosis de Mibelli (localización facial).



Foto 3. Lesiones mucosas en poroqueratosis de Mibelli.



Foto 4. Poroqueratosis actínica superficial diseminada.

los estudios in vitro solo han podido demostrar exacerbación de las lesiones frente a la radiación X.^{1-3,20} Se halla restringida a áreas fotoexpuestas, aunque puede exceder esta localización (Fotos 4 y 5).

Herencia: fue reconocido el locus de la PASD que mapea en el cromosoma 12q23.2-24.1, llamado PASD1. Recientemente se ha identificado un nuevo locus, llamado PASD2, que mapea en el cromosoma 15q25.1-26.1, en tres generaciones de familias chinas. Esto sugiere que la PASD es un trastorno genéticamente heterogéneo.^{21,22}

Riesgo de malignización: esta variante clínica posee baja incidencia de transformación maligna. En un trabajo de Sasson y col.²³ sobre poroqueratosis y malignidad cutánea, se le ha atribuido un 3,4% de evolución a cáncer. Si bien el daño actínico sí estaría involucrado en el desarrollo de poroqueratosis, su participación no ha podido ser demostrada

en la degeneración neoplásica.

Asociaciones: se ha informado la concomitancia de PASD con poroqueratosis gigante, PM, PL y PPD.^{15,17,24-26}

También se ha descrito la asociación de esta forma clínica con psoriasis, que se desarrolla sobre las lesiones de PASD y las borra totalmente, como si se tratara de un fenómeno de Köebner.²⁷

Diagnósticos diferenciales: el diagnóstico diferencial debe realizarse con la PPPD.

La presencia de PASD en pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento prolongado con esteroides revela el importante rol de la inmunosupresión en la patogenia de la enfermedad.²⁸

Los psoralenos, la furosemida y las drogas inmunosupresoras han sido involucrados en la aparición o exacerbación de esta forma de PQ.²⁹



Foto 5. PASD. Detalle clínico de las lesiones.



Foto 6. Poroqueratosis lineal.

Poroqueratosis lineal (PL)

Clínica: es una dermatosis infrecuente; el 3,5% a 15% de todas las poroqueratosis pertenecen a la forma lineal.²³

Generalmente unilateral, aparece con mayor frecuencia en las extremidades de niños pequeños o adolescentes. Se observan pequeñas pápulas queratósicas que confluyen formando placas hiperpigmentadas con centro atrófico y borde hiperqueratósico con una fisura central. Las lesiones se extienden siguiendo las líneas de Blaschko^{30,31} (Foto 6). En un caso que presentaba onicodistrofia, estrías proximales longitudinales y placa ungueal deprimida se postuló que los queratinocitos atípicos hiperproliferativos comprometían la matriz ungueal.³²

Algunos autores dividen a la PL en localizada y generalizada; esta última comprende lesiones múltiples de amplia distribución.

Riesgo de malignización: es del 20%. Las lesiones coalescentes y de larga data en las extremidades serían las que conllevan mayor riesgo de transformación neoplásica.³³

Asociaciones: la asociación entre formas clínicas de PQ es rara; sin embargo, se han encontrado varios casos de coexistencia de PL y PASD.^{17,33-36} En la bibliografía inglesa, entre doce casos que asociaban formas de PQ, diez eran una combinación de PL y PASD. Esto indicaría que un mismo gen o genes relacionados pueden ser responsables de los diferentes fenotipos mediante fenómenos de recombinación somática y pérdida de heterocigocidad alélica. Según Happel, esta pérdida sería la causal de la aparición de la forma lineal.³⁵ Un individuo que ya posee el gen para la PASD es heterocigota para la mutación subyacente. Durante un estadio temprano de la embriogénesis, un crossing over somático, una falta de disyunción o una delección pueden afectar el locus del gen para el alelo de la PASD dando origen a una célula hija homocigota o hemicigota. Ésta representaría la *stem cell* de un clon de células homo-

cigotas que proliferan en forma lineal siguiendo las líneas de Blaschko. La homocigocidad explicaría por qué las lesiones en la PL son más pronunciadas y aparecen más temprano que las lesiones de la PASD (heterocigota). El gen que sufre esta doble mutación es más susceptible a malignizarse, ya que el ADN se vuelve muy inestable.²⁴ Esto concuerda con los estudios que ubican a la PL como la forma clínica que más se maligniza.^{2,23,33}

Diagnósticos diferenciales: liquen estriado, nevo verrugoso, enfermedad de Darier lineal, incontinencia pigmenti, nevus unius lateris y verrugas.^{3,30}

Poroqueratosis palmoplantar diseminada (PPPD)

Clínica: aparece entre los 15 y 25 años de edad. Está caracterizada por el desarrollo de pápulas y placas queratósicas y anulares que al comienzo se localizan en palmas y plantas y luego se diseminan a otros sitios. La lesión elemental es una pápula pequeña, de 1 a 3 mm de diámetro, color blanco-grisáceo o amarronado, con una depresión central. Las lesiones planas o levemente atróficas crecen centrífugamente hasta aproximadamente 1 cm. En la periferia existe un borde más palpable que visible, el cual ocasionalmente presenta un surco central. El proceso es generalmente bilateral y simétrico. La diseminación ocurre luego de meses o años y abarca tronco y extremidades; la cara y el cuero cabelludo suelen estar respetados.³⁷⁻⁴⁰ En la afectación mucosa se observan anillos opalescentes con bordes hiperhémicos.¹

El curso clínico de las lesiones es persistente y lentamente progresivo a lo largo de la vida. Los síntomas son variables e incluyen prurito, dolor y sequedad local.

Existe una forma de presentación inusual de PPPD en la que las lesiones comienzan por tronco y extremidades y luego toman

palmas y plantas.⁴¹

Herencia: es una genodermatosis autosómica dominante. Recientemente se ha identificado el locus de esta entidad en un intervalo de 6,9 cM (centimorgans) entre D12S1613 y D12S1341, en el cromosoma 12q24.1-24.2.²²

Riesgo de malignización: la malignización de las lesiones no es frecuente; hasta el momento hay solo dos casos comunicados de pacientes que sufrieron transformación maligna.⁴⁰

Diagnósticos diferenciales: el diagnóstico diferencial principal es con la PASD, pero en esta última generalmente no hay compromiso de áreas no expuestas, no hay lesiones en palmas y plantas, y la edad de comienzo es más tardía.

Poroqueratosis punteada palmar y plantar (PPPP)

La primera descripción de esta entidad fue hecha por Brown⁴² en 1971 con el nombre de queratodermia punteada. En algunos libros de texto se la sigue encontrando dentro del capítulo de las queratodermias. El hallazgo histológico de una columela paraqueratósica decidió a Herman, en 1972, a llamar a esta entidad queratodermia poroqueratósica punteada, y finalmente fue acuñado el término de poroqueratosis punteada palmar y plantar (PPPP).⁴³

Clínica: se observan múltiples hoyuelos con tapones queratósicos diminutos que recuerdan a las púas de las cajitas musicales antiguas.^{44,45} Es una patología asintomática, lentamente progresiva pero no incapacitante, y habitualmente el motivo de la consulta es la molestia estética. La distribución limitada a palmas y plantas es característica y puede extenderse a la

superficie flexora de los dedos.⁴⁶

Herencia: es infrecuente, generalmente comienza luego de la pubertad (entre los 12 y 50 años), con la excepción de un caso presente al nacer. El origen puede ser hereditario o esporádico.

Asociaciones: está descripta la asociación con PM y PL.²⁶

Diagnósticos diferenciales: síndrome basocelular nevoide, queratodermia punteada familiar, queratosis arsenicales, queratolisis en sacabocado, verruga plantar, síndrome de Cowden y la forma palmoplantar del nevo comedónico.

Algunos autores proponen que esta variante podría ser una forma frustra de la poroqueratosis palmoplantar diseminada.

Variantes menos frecuentes⁽⁴⁷⁻⁵²⁾

(Cuadro 3)

Histopatología

Todas las formas clínicas de poroqueratosis poseen una característica clínica común que les otorga el sello a estas dermatosis: la laminilla cornoide, columna paraqueratósica ubicada sobre un surco o hendidura epidérmica, que se extiende a través de todo el espesor del estrato córneo ortoqueratósico circundante (Fotos 7 y 8). Para visualizarla, la biopsia debe tomarse en el límite del borde periférico. En las formas reticulada y lineal se ven laminillas cornoides múltiples.

En las PASD, PSD y PPPD, la laminilla cornoide está escasamente desarrollada en comparación con la que se observa en

Cuadro 3. Variantes menos frecuentes de PQ.

Formas clínicas	Descripción
Mínima de Freund ⁴⁷	Lesiones puntiformes lineales o zoniformes. Bordes hiperqueratósicos irregulares. Aparición temprana. Resolución espontánea.
Reticulada ^{48,49}	Malla reticulada formada por orlas hiperqueratósicas. Se localiza en abdomen, región suprapúbica, genitales y pliegues.
Minuta digitada ⁵⁰	Proyecciones córneas filiformes múltiples y asintomáticas. Resolución espontánea. Se localizan en pecho, hombros y brazos.
Eruptiva papulosa y pruriginosa ⁵¹	Sobre lesiones de PSD aparecen pápulas eritematosas y pruriginosas que duran varios meses y resuelven con lesiones anulares hiperpigmentadas.
Solar facial ⁵²	Pápulas de superficie verrugosa de 0,1 a 1 cm rodeadas de un collar hiperqueratósico que se localizan en cara, particularmente en nariz.
Postrasplante e inmunosupresión	idem PSD/PASD

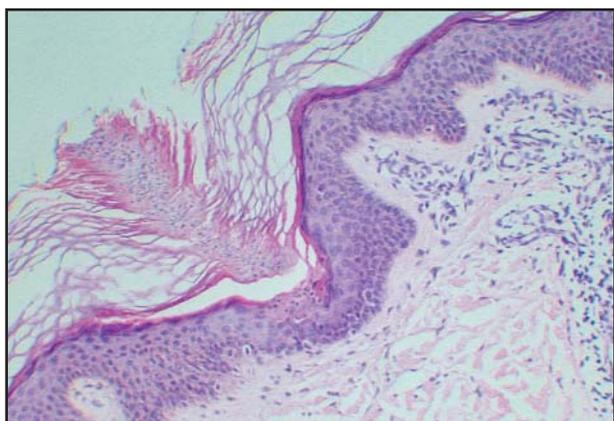


Foto 7. PQ - columela paraqueratósica (H-E).

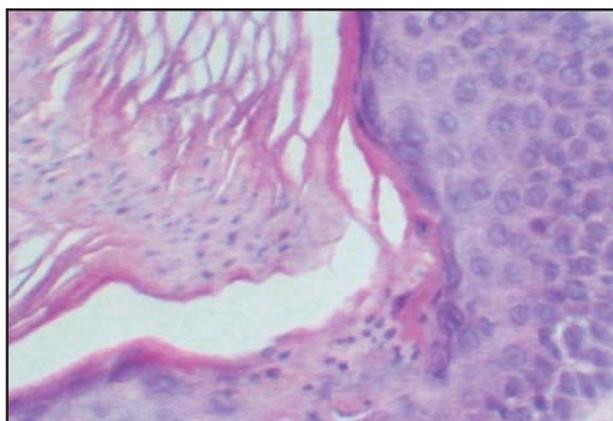


Foto 8. Detalle de la laminilla corneide (H-E).

la PM, que es muy prominente.

La capa granulosa por debajo de la laminilla corneide está disminuida o ausente; con frecuencia se evidencian queratinocitos disqueratósicos y vacuolados en su base. La epidermis en el centro de la lesión puede ser normal o atrófica, presentar hiperqueratosis y a veces acantosis. En la dermis subyacente se ven con frecuencia capilares dilatados y un infiltrado inflamatorio linfocitario, leve a moderado.

La microscopia en la variante hiperqueratósica de la PM tiene características similares a la forma clásica pero expresadas en un grado mayor.^{11,12}

En la PASD el infiltrado puede tener patrón liquenoide y cuerpos de Civatte, obligando a realizar diagnóstico diferencial con el liquen plano. La epidermis entre las columnas paraqueratósicas es atrófica con hiperqueratosis suprayacente, y la dermis puede presentar elastosis solar.

La laminilla corneide está presente incidentalmente en otras entidades que incluyen: tumores (epitelioma basocelular, espinocelular in situ), queratosis solar, queratosis seborreica, cicatrices, verrugas, algunos procesos inflamatorios y ciertos nevos epidérmicos como el NEVIL; a veces puede plantear dificultades diagnósticas si no se realiza la correcta correlación clínico-histológica.¹³

Etiopatogenia

La teoría más aceptada es que un clon anormal de queratinocitos mutantes se expande periféricamente llevando a la formación de la laminilla corneide, en el límite entre la población clonal y las células epidérmicas normales.⁵⁵

El patrón genético para el desarrollo de estos clones de queratinocitos mutantes sería hereditario. Esta hipótesis es sostenida por el hallazgo citológico de ADN poliploide, el aumento en la proporción de queratinocitos en fase S y G2/M del ci-

clo celular, así como por la sobreexpresión del producto del gen p53, aunque hasta la fecha no se ha demostrado la mutación de éste.^{54,57}

Una hipótesis es que habría queratinocitos con anomalías genéticas que serían modificados por la inmunosupresión u otros gatilladores, comprometiendo su viabilidad en estadios tempranos de la diferenciación terminal. La sobreexpresión del p53, notoria justo por debajo de la laminilla corneide, participaría en la remoción de estos queratinocitos anormales mediante la inducción de apoptosis prematura. Estos eventos desregularizarían el proceso normal de la queratinización contribuyendo a la patogenia de la PQ.⁵⁸ Hasta el momento no ha podido determinarse si la sobreexpresión del gen p53 está relacionada con el potencial de malignización.

En resumen, los factores gatilladores o que juegan un rol en la génesis de las lesiones poroqueratósicas serían:

- 1) **Genético.** En estudios in vitro sobre fibroblastos y linfocitos de lesiones poroqueratósicas se demostraron anomalías en el brazo corto del cromosoma 3p12-14,^{13,59} excepto para la PASD y la PPPD, en las cuales se encontraron locus comprometidos en el cromosoma 12 y 15 para la primera y únicamente en el 12 para la segunda.
- 2) **Irradiación.** Los estudios in vitro solo pudieron demostrar hipersensibilidad de los fibroblastos a la radiación X pero no a la UV.²⁰ Estaría en tela de juicio el verdadero rol de la radiación UV en la génesis de la PASD.^{60,65}
- 3) **Traumatismo.** El fenómeno isomórfico de Köebner ha sido demostrado en la PM y en la PL.^{64,65} Fue documentado el desarrollo de poroqueratosis sobre la cicatriz de una quemadura⁶⁶ y en el sitio de acceso de hemodiálisis.⁶⁷
- 4) **Inmunosupresión.** Se han comunicado casos de PQ en pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órganos, linfomas, cánceres hematológicos, HIV y enfermedades inflamatorias o autoinmunes que requieren tratamiento inmunodepre-

sor o quimioterapia.^{68,69} El período de latencia entre el inicio de la inmunosupresión y la instalación de la PQ varía de una semana a 16 años. Las lesiones generalmente se desarrollan en las piernas y en los brazos, aunque el tronco también puede estar afectado. La morfología de las lesiones semeja a la de las PSD y PASD.

Tanto la exposición a la luz solar como la inmunosupresión alteran la expresión de los antígenos HLA-DR en la superficie de las células de Langerhans; esto causaría una falla en la inmunovigilancia, con la consiguiente proliferación de queratinocitos anormales.^{70,71}

Porokeratosis y trasplante de órganos

La asociación con trasplante de órganos representa el tipo más frecuente de PQ inducida por inmunosupresión. Una revisión del año 1998 reveló, hasta esa fecha, 62 casos de PQ asociada a trasplante de órganos, de los cuales dos tercios correspondían a riñón, y entre los otros se encontraban descriptos corazón, médula ósea, pulmón e hígado. En un paciente con trasplante de médula ósea se observó remisión de las lesiones al suspender el tratamiento inmunosupresor.⁷²⁻⁷⁴

Al examen clínico se encuentran lesiones múltiples localizadas en piernas; las formas más prevalentes son la PSD y la PASD. El curso es lentamente progresivo y generalmente continúan apareciendo lesiones en los sitios inicialmente afectados. La histología no muestra diferencias entre este tipo de lesiones y las halladas en pacientes no trasplantados.

No se ha observado hasta el momento transformación maligna. Esto puede deberse al escaso tiempo de seguimiento que se lleva hasta la fecha.

Tratamiento

El tratamiento de las porokeratosis constituye uno de los principales motivos de su estudio ya que la escasa respuesta terapéutica de la entidad continúa representando un desafío para los médicos dermatólogos. Su correcta elección va a depender del tamaño, localización y extensión de las lesiones según sus diferentes formas clínicas.

Se pueden utilizar, en primer lugar, medidas generales como lubricación, queratolíticos y protectores solares en pacientes con PASD, sin que representen más que moderadores de los síntomas.

La escisión quirúrgica puede llevarse a cabo en lesiones pequeñas y circunscriptas de PM o PL, sola o combinada con in-

jertos de piel para optimizar los resultados estéticos.

Otras alternativas incluyen la destrucción con electrocoagulación, crioterapia, dermoabrasión y láser ablativo de CO₂.

Los tratamientos tópicos propuestos son utilizados con variadas respuestas; los glucocorticoides no han proporcionado resultados muy satisfactorios. El ungüento de 5-fluorouracilo resultó beneficioso, al igual que la tretinoína, en PM, PL, PSD y PASD, pero con recurrencia luego de suspender el tratamiento.^{1,2,75}

El imiquimod al 5% también ha sido probado con éxito en el tratamiento de la porokeratosis; el probable mecanismo de acción sería el estímulo de la respuesta inmune local. Si bien los resultados son alentadores, se requiere más tiempo y mayor cantidad de estudios controlados.⁷⁶

Los análogos de la vitamina D3 como el calcipotriol y el tacalcitol (este último con menor efecto irritante) resultaron eficaces para el tratamiento de PASD.⁷⁷

Con la administración de retinoides por vía oral se han obtenido muy buenos resultados. Se observó un efecto supresivo de estos fármacos sobre la carcinogénesis, al desaparecer la atipia citológica hallada en algunas lesiones de PL; pero al igual que con la aplicación tópica, hay recurrencia de las lesiones luego de suspender el tratamiento.⁷⁸

Por el momento no existe una terapéutica probadamente exitosa para las distintas formas de porokeratosis; sin embargo, la posibilidad aumentada de desarrollar enfermedades malignas hace necesaria su utilización junto con el seguimiento continuo de quienes padecen la enfermedad.

Conclusiones

Las variantes de PQ presentan una identidad histológica que las caracteriza, pero una expresión clínica muy variable. Dado el riesgo de malignización de éstas, es importante reconocerlas para establecer conductas de protección, eventual tratamiento y seguimiento de la patología, haciendo énfasis en los pacientes inmunodeprimidos.

Agradecimientos

A la Prof. Dra. Ana Kaminsky, por el material fotográfico aportado.

Yanina Mohr: Newbery 647, Ciudad Jardín, El Palomar - CP 1684. Prov. de Buenos Aires - Rep. Argentina.

E-mail: mohr@fibertel.com.ar



Referencias

- Sehgal VN, Jain S, Singh N. Porokeratosis. *J Dermatol* 1996; 23:517-525.
- Schamroth JM, Zlotogorski A, Gilead L. Porokeratosis of Mibelli. *Acta Derm Venereol* 1997;77:207-213.
- Balsa R. Las Poroqueratosis: clínica, histopatología y fisiopatología. *Arch Argent Dermatol* 1996;46:155-174.
- Enk A, Bork K, Haede N, and Knop J. Atypical facial porokeratosis of Mibelli. *Br J Dermatol* 1991;125: 596-598.
- Mehregan AH, Khalili H, Fazel Z. Mibelli's porokeratosis of the face. A report of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:394-396.
- Dominguez R, Martinez E, Bogaert H, et al. Poroqueratosis de Mibelli variedad lineal, con localización en mucosa oral. *Rev Domin Dermatol* 1997;24:29-32.
- Dupré A, Christol B. Mibelli's porokeratosis of the lips. *Arch Dermatol* 1978;114:1841-1842.
- Vergara G, Bamuls J, Botella R, Silvestre JF, et al. Porokeratosis of the lower lip. *Eur J Dermatol* 2002;12:500-502.
- Gallegos M, Cabrera H, Casas J. Poroqueratosis de Mibelli en pene. *Arch Argent Dermatol* 1998;48:239-242.
- Karthikeyan K, Thappa DM, Udayashankar C. Porokeratosis of Mibelli with nail dystrophy. *J Dermatol* 2003;3:420-422.
- Schaller M, Korting HC, Kollmann M, Kind P. The hyperkeratotic variant of porokeratosis of Mibelli is a distinct entity: clinical and ultrastructural evidence. *Dermatology* 1996;192:255-258.
- Jacyk W and Eskin L. Hyperkeratotic form of Porokeratosis of Mibelli. *Int J Dermatol* 1993; 32:902-903.
- Boix E, Monti J, Begnis M, Boix G. Poroqueratosis de Mibelli, forma sistematizada hemicorporal. *Dermatol Arg* 2001;7:125-128.
- Kaminsky A, Murphy C, Rifflé G, Sánchez G. Poroqueratosis de Mibelli diseminada y carcinoma espinocelular con metástasis. *Dermatol Argent* 1996;2:27-31.
- Bozdogan KE, Bicakci H, and Ermete M. Giant porokeratosis. *Int J Dermatol* 2004;43:518-520.
- Watanabe T, Murakami T, Okochi H, et al. Ulcerative porokeratosis. *Dermatol* 1998; 96:256-259.
- Kaur S, Thami GP, Mohan H, Kanwar AJ. Coexistence of variants of porokeratosis: A case report and review of the literature. *J Dermatol* 2002;29:305-309.
- Inamoto N, Watanabe T, Makamura K. Porokeratosis of Mibelli: benzylhydrochlorothiazide, induced new lesions accompanied by eosinophilic spongiosis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:357-361.
- Park BS, Moon SE, Kim JA. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with chronic liver disease. *J Dermatol*. 1997; 141:759-761.
- Watanabe R, Ishibashi Y, Otsuka F. Chromosomal instability and cellular hypersensitivity to X-ray irradiation of cultured fibroblast derived from porokeratosis patient's skin. *Mutat Res* 1990; 230:273-278.
- Xia K, Deng H, Xia J. et al. A novel locus (DSAP2) for disseminated superficial actinic porokeratosis maps to chromosome 15q25.1-26.1. *Br J Dermatol* 2002; 147:650-654.
- Wei S, Yang S, Li M, Song Y, et al. Identification of a locus for porokeratosis palmaris et plantaris disseminata to a 6.9-cM region at chromosome 12q24.1-24.2. *Br J Dermatol* 2003;149:261-267.
- Sasson M, Krain AD. Porokeratosis and cutaneous malignancy. *Dermatol Surg* 1996; 22:339-342.
- Freyschmidt P, Hoffmann R, Köning A and Happle R. Linear porokeratosis superimposed on disseminated superficial actinic porokeratosis: report of two cases exemplifying the concept of type 2 segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:644-647.
- Abajo Blanco P, Porras Luque JC, Feol Cortizas JC, y col. Poroqueratosis lineal coexistiendo con lesiones de poroqueratosis actínica superficial diseminada. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:475-479.
- Gautam RK, Bedi GK, Sehgal VN, et al. Simultaneous occurrence of disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP), linear and punctate porokeratosis. *Int J Dermatol* 1995;34:71-72.
- Miranda Romero A, Pérez Oliva N, Drake M, y col. Psoriasis sobre lesiones de poroqueratosis actínica superficial diseminada. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:492-494.
- Robak E, Wozniacka A, Sysa J, et al. Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1999;141:759-761.
- Kroiss M, Stalz W, Hohenleutner U, Landthaler M. Disseminated superficial porokeratosis induced by furosemide. *Acta Derm Venereol* 2000;80:52-53.
- Mateos AL, López Escobar M, Gómez S, et al. Poroqueratosis lineal. *Med. Cutan Iber Lat Am* 2003;31(5):311-313.
- Larangeira de Almeida H, Pereira Duquia R. Poroqueratosis lineal siguiendo al linhas de Blaschko. *An Bras Dermatol* 2000; 75(1):51-55.
- Chen HH, Liao YH. Onyodystrophy in congenital linear porokeratosis. *Br J Dermatol* 2002; 147:1272-1273.
- Otsuka F, Knebayashi Y, Watanabe S, et al. Porokeratosis large skin lesions are susceptible to skin cancer development. Histological and cytological explanation for the susceptibility. *Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:395-400.
- Suh DH, Lee HS, Kim SD, et al. Coexistence of disseminated superficial porokeratosis in childhood with congenital linear porokeratosis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(6):466-468.
- Happel R. Cancer proneness of linear porokeratosis may be explained by allelic loss. *Dermatology* 1997;195:20-5.
- Boente MC, López-Baró AM, Frontini MV, Asial R. Linear porokeratosis associated with disseminated superficial porokeratosis: A New Example of Type II Segmental Involvement. *Pediatr Dermatol* 2003;20(6):514-518.
- Guss SB, Osbourn RA, Lutzner MA. Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata: A third type of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1971;104:366-373.
- Shaw JC, White CR. Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *J Am Dermatol* 1984; 11:454-460.
- Marschalko M, Somalí B. Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *Arch Dermatol* 1986;122:890-891.
- Hrabar de Cordero Cuneo L, Civatte J. Poroqueratosis plantaris, palmaris et disseminata. *Arch Argent Dermatol* T.XXXVIII, 249-257, 1988.
- Neumann RA, Knobler RM, Gebhart W. Unusual presentation of porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *J Am Acad Dermatol* 1989;2:1131-1133.
- Brown F. Punctate keratoderma. *Arch Dermatol* 1971;104:682-683.
- Herman PS. Punctate porokeratotic keratoderma. *Dermatologica* 1973;147:206-213.
- Lestringant GC, Berge T. Porokeratosis punctata palmaris et plantaris. A new entity? *Arch Dermatol* 1989;125:816-819.
- Rahbari H, Cordero A, Mehregan A. Punctate porokeratosis: a clinical variant of porokeratosis of Mibelli. *J Cutan Pathol* 1977; 4:338-341.
- Sakas EL, Gentry RH, Colonel L. Porokeratosis punctata palmaris et plantaris (punctate porokeratosis). Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol*

- 1985;13:908-912.
47. Freund E. Ungewöhnliche Fall von systematisierter Porokeratosis Mibelli bei einem Kind. *Arch F Dermat u Syph* 1934;170:2-11.
48. Helfman RJ, Poulos EG. Reticulated porokeratosis. A unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol* 1985;121:1542-1543.
49. Driban NE. Poroqueratosis reticulada. *Rev Argent Dermatol* 1988;69:7-9.
50. Aloï FG, Pippione M, Molinero A. Porokeratotic minute digitate hyperkeratosis. In: *World Congress of Dermatology CMD Case Collection*. Stuttgart. Schattauer, 1987; 184-185.
51. Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Orgawa S. Eruptive pruritic papular porokeratosis. *J Dermatol* 1992;19:109-112.
52. Sharqui KE, Al-Baghdady BA. Solar Facial Porokeratosis. *J Dermatol* 2003;30:216-218.
53. Reed RJ, Leone P. Porokeratosis - a mutant clonal keratosis of the epidermis. *Arch Dermatol* 1970;101:340-347.
54. Otsuka F, Shima A, Ishibashi Y. Porokeratosis as a premalignant condition of the skin. Cytologic demonstration of abnormal DNA ploidy in cells of the epidermis. *Cancer* 1989;63:891-896.
55. Otsuka F, Iwata M, Watanabe R. Porokeratosis: clinical and cellular characterization of its cancer-prone nature. *J Dermatol* 1992;19:702-706.
56. Magge J, McCalmont T, LeBoit P. Overexpression of p53 tumor suppressor protein in porokeratosis. *Arch Dermatol* 1994; 130:187-190.
57. Urano Y, Sasaki S, Ninomiya Y, et al. Immunohistochemical detection of p53 tumor supresor protein in porokeratosis. *J Dermatol* 1996;23(5):365-368.
58. Shen CS, Tabata K, Matsuki M, et al. Premature apoptosis of keratinocytes and the dysregulation of keratinization in porokeratosis. *Br J Dermatol* 2002;147:498-502.
59. Sacppaticci S, Limbiae S, Orecchia G, Fraccaro M. Clonal chromosome abnormalities with preferential involvement of chromosome 3 in patients with porokeratosis of Mibelli. *Cancer Genet Cytogent* 1989;43:89-94.
60. Chernosky M, Anderson D. Disseminated superficial actinic porokeratosis. Clinical studies and experimental production of lesion. *Arch Dermatol* 1969;99:401-407.
61. Neumann R, Knobler R, Metzger D, et al. Disseminated superficial actinic porokeratosis: experimental induction and exacerbation of skin lesion. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1182-1188.
62. Shumack SP, Commens CA. Disseminated superficial actinic porokeratosis: a clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:1015-1022.
63. Schwartz T, Seiser A, Gschnait F. Disseminated superficial "actinic" porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:724-730.
64. Savage J, Lederer H. Porokeratosis (Mibelli). A case with extensive lesions. Results from animal inoculation. *Br J Dermatol* 1951; 63:187-192.
65. Chernosky ME. Porokeratosis: report of twelve patients with multiple superficial lesions. *South Med J* 1966;59:289-294.
66. Nova MP, Goldberg LJ, Mattison T, et al. Porokeratosis arising in a burn scar. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:354-356.
67. Nakazawa A, Matsuo I, Ohkido M. Porokeratosis localized to the access region for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 21:338-340.
68. Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, et al. Porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol* 1995;132:74-78.
69. Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant patients. *Br J Dermatol* 1997; 136: 176-179.
70. Sontheimer RD, Bergstresser PR; Gaillunas P, et al. Perturbation of epidermal Langerhans cells in immunosuppressed human renal allograft recipients. *Transplantation* 1984;37:168-175.
71. Manganoni AM, Facchetti F, Gavazzoni R. Involment of epidermal Langerhans cells in porokeratosis of immunosuppressed renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:779-781.
72. Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1988;8:459-465.
73. Raychaudhuri S, Smoller B. Porokeratosis in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 1992; 31:781-782.
74. Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, et al. Immunosuppression-induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:170-172.
75. Agrawal SK, Gandhi V, Madan V, Bhattacharya SN. Topical tretinoin in Indian male with zosteriform porokeratosis. *Int J Dermatol*.2003;42:919-920.
76. Marini M, Stark F, Magariños G. Poroqueratosis de Mibelli tratamiento exitoso con imiquimod. *Act Terap Dermatol* 2003;25:112-117.
77. Bohm M, Luger T, Bonsmann G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: treatment with topical tacalcitol. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40: 479-480.
78. Goldman G. Generalized linear porokeratosis treated with etretinate. *Arch Dermatol*. 1995; 131: 496-497.

Poroqueratosis

Yanina Mohr, Sandra Gusso, Elina Dancziger

Cuestionario de autoevaluación

Apellido y nombre: _____

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

Horas crédito: 3 Categoría: * _____

Requisito: 70% de respuestas correctas

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

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

1. Con respecto a la PM (marcar la incorrecta)

- a) Se manifiesta como lesión única o escasas lesiones.
- b) Posee un borde hiperqueratósico prominente.
- c) Con frecuencia se localiza en zona acral de extremidades.
- d) Nunca afecta mucosas.
- e) La probabilidad de transformación maligna es 7,5%.

2. La PSD (marcar la correcta)

- a) Es una forma generalizada de PQ.
- b) Se hereda en forma autosómica dominante.
- c) Es más frecuente luego de la quinta década.
- d) Se localiza en áreas fotoexpuestas.
- e) a y b son correctas.

3. La PASD (marcar la incorrecta)

- e) Afecta con mayor frecuencia a personas con exposición solar intensa.
- f) Posee las mismas características clínicas que la PSD.
- g) Puede hallarse en tronco.
- h) Es la forma más rara de PQ.
- i) Puede ser inducida por la inmunosupresión.

4. Con respecto a PL (marcar la incorrecta)

- a) Es la variante que tiene mayor riesgo de malignización.
- b) Aparece generalmente entre la 3ra. y la 4ta. década de la vida.
- c) Las lesiones se localizan en extremidades siguiendo las líneas de Blaschko.
- d) Es frecuente la asociación con otras PQ, especialmente con PASD.
- e) La laminilla cornoide es prominente en esta variante.

5. Con respecto a la PPPP (marcar la correcta)

- a) Es frecuente la transformación maligna de las lesiones.
- b) Siempre empieza en palmas y luego se generaliza.
- c) La diseminación posterior puede ocurrir años después de la aparición de la primeras lesiones.
- d) Es una genodermatosis autosómica recesiva, que se localiza en el cromosoma 12.
- e) Ninguna es correcta.

6. Dentro de los diagnósticos diferenciales de la PPPP se encuentran:

- a) Queratosis arsenicales.
- b) Verruga plantar.
- c) Síndrome basocelular nevoide.
- d) a y c son correctas.
- e) Todas son correctas.

7. Histopatología (marcar la incorrecta):

- a) La laminilla cornoide es la característica clínica distintiva.
- b) En la PASD, la PSD y la PPPD, la laminilla cornoide está escasamente desarrollada.
- c) En las formas reticuladas y lineales pueden observarse laminillas cornoideas múltiples.
- d) En dermis se observa un infiltrado inflamatorio linfocitocitario leve a moderado.
- e) La laminilla cornoide es una característica histopatológica exclusiva de las PQ.

8. Marcar la opción correcta:

- a) Dentro de los factores gatilladores de PQ, los virus juegan un rol importante.
- b) La asociación con trasplante de órganos es el tipo más frecuente de PQ asociada a inmunosupresión.
- c) La histología de la PQ asociada a trasplante de órganos tiene características distintivas.

- d) Los estudios in vitro corroboran el rol de la RUV en la génesis de las lesiones en la PASD.
- e) Ninguna es correcta.

9. Con respecto al tratamiento de las PQ (marcar la incorrecta)

- a) Los glucocorticoides tópicos son la piedra angular del tratamiento de las PQ.
- b) El mecanismo de acción del imiquimod sería el estímulo de la respuesta inmune local.
- c) Los análogos de la vitamina D3 calcipotriol y taccalcitol resultaron útiles en el tratamiento de PASD.
- d) La recurrencia luego de suspender el tratamiento es el principal problema que presentan el ungüento de 5-fluorouracilo y la tretinoína tópica.
- e) Con los retinoides orales se ha manifestado un efecto supresivo sobre la carcinogénesis.

10. Marcar la respuesta correcta

- a) La PQ eruptiva papulosa y pruriginosa aparece sobre lesiones de PSD.
- b) El riesgo de malignización general de la PQ es del 20%.
- c) La PQ reticulada se localiza preferentemente en cara.
- d) a y c son correctas.
- e) Todas son correctas.

Respuestas correctas: Vol. XI, Nº 1, año 2005

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

*

En 35 adolescentes con acné moderado a severo, resultó seguro y efectivo el tratamiento con 500 mg de azitromicina, 3 veces por semana durante 3 meses; además, fue excelente el cumplimiento de este esquema terapéutico.

Kapacha N
Int J Dermatol 2004;43:766-7
Lilian Fossati

*

Un eritema nudoso recurrente es seguido por lesiones granulomatosas sin que se encuentre enfermedad subyacente. Cinco meses después la paciente presenta una leucemia monocítica aguda. Se postula que el eritema nudoso recurrente y las lesiones granulomatosas pueden ser signos prodrómicos de leucemia.

Anan T
J Dermatol 2004;31:741-47
LF

*

Farmacogenética, fármacos genómicos y metabonómicos son términos nuevos que aluden a los factores individuales que inciden en el efecto que causan los medicamentos. Algunos ejemplos en dermatología son: déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (5-fluorouracilo), déficit de azatioprina, isoenzimas del citocromo P450 y transferasas (alergia a drogas y dermatitis por contacto alérgica), y reacciones de intolerancia a AINE.

Merk HF
Hautarzt 2005;56:44-47
LF

Tumores glómicos: glomangiomas múltiples familiares

Glomus tumors: familial multiple glomangiomas

Mara Lorena Ivanov*, María Alejandra Verea**

* Residente de 3er. año de Dermatología. ** Jefe de Sala de Dermatología. ITEA y C "San Juan de Dios", de La Plata

Fecha recepción: 29/9/04
Fecha aprobación: 16/12/04

Resumen

Los tumores glómicos son neoplasias vasculares benignas que derivan del cuerpo glómico, forma especializada de anastomosis arteriovenosa que interviene en la termorregulación. Clínicamente se clasifican en solitarios (90%) o múltiples (10%), siendo estos últimos esporádicos o familiares. Se presenta un caso de glomangiomas múltiples familiares en una mujer de 23 años, forma poco frecuente de esta patología, y se realiza una revisión de los diferentes tumores glómicos, sus características clínicas, histológicas, diagnósticos diferenciales y tratamiento (Dermatol Argent 2005;11(2):92-96).

Palabras clave: tumor glómico; glomangiomas múltiples; glomangiomioma.

Abstract

Glomus tumors are benign vascular neoplasms derived from the glomus body, specialized cutaneous arterio-venous anastomosis that act as temperature regulators. Traditionally, they have been classified as solitary (90%) or multiple (10%) being the last one sporadic or familial. A case of multiple familial glomangioma affecting a 23 years female old is presented, reviewing the different types of glomus tumors, their clinical features, histological aspects, differential diagnosis and treatment (Dermatol Argent 2005;11(2):92-96).

Key words: glomus tumor; multiple glomangiomas; glomangiomyomas.

Introducción

Los glomangiomas son tumores vasculares benignos derivados del cuerpo glómico. Éste es una forma especializada de anastomosis arteriovenosa ubicada en la dermis reticular, cuya función es la termorregulación.¹ Histológicamente se caracteriza por presentar una arteriola aferente seguida de una red anastomótica de canales llamados de Sucquet-Hoyer, que conectan a ésta con la vénula eferente; su endotelio se halla tapizado por hileras de células glómicas, las cuales corresponderían a células musculares lisas modificadas.²⁻⁴ Toda esta estructura se encuentra recubierta por tejido conectivo rico en fibras nerviosas.

Desde el punto de vista clínico se clasifican en solitarios y múltiples. El tumor glómico solitario fue descrito por Masson en el año 1924. Se observa en el 90% de los casos y se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida, ubicándose preferentemente en la región subungueal de los dedos de las manos.² Los tumores glómicos múltiples, también llamados glomangiomas, fueron descritos por Touraine en el año 1936 y representan el 10% restante. Pueden ser esporádicos o familiares, siendo en estos últimos la forma de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable.^{2,3,5,7}

Caso clínico

A. P. Sexo femenino, 23 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia.

Motivo de consulta: lesiones localizadas en región dorsolumbar y raíz de miembro inferior izquierdo.

Enfermedad actual: refiere presentar desde la infancia lesiones de coloración azul-violáceas, localizadas en dorso y muslo izquierdo, que aumentaron en número y tamaño en forma proporcional al crecimiento; algunas de ellas son "sensibles" a traumatismos mínimos y a cambios de temperatura.

Examen dermatológico: presenta en región paravertebral dorsolumbar derecha (Foto 1) y raíz de miembro inferior izquierdo (Foto 2), múltiples lesiones pápulo-nodulares profundas, azul-violáceas a pardo-azuladas, de aproximadamente 4 mm de diámetro, con algunas lesiones adyacentes de aspecto maculoso, levemente depresibles, no pulsátiles, sensibles a la palpación.

Antecedentes familiares: padre y dos de sus hermanas presentan lesiones de similares características (Foto 3).

Diagnósticos presuntivos: glomangiomas múltiples familiares, *blue rubber bleb nevus*, malformaciones venosas, hemanangiomas.

Exámenes complementarios de laboratorio: Sangre y orina completo: normal; sangre oculta en materia fecal: negativo; ecografía abdominal: normal.

Examen histopatológico: se observa a nivel epidérmico ligera hiperqueratosis. En dermis reticular se evidencia la presencia de espacios vasculares dilatados, revestidos por una única capa de células endoteliales aplanadas, rodeadas por células glómicas (Foto 4).

Con la técnica de inmunohistoquímica antivimentina (Foto 5) y antiactina muscular se observa positividad en dichas células.

Diagnóstico histopatológico: glomangiomas.



Foto 1. Lesiones en región dorsolumbar derecha.



Foto 2. Lesiones en raíz de miembro inferior.



Foto 3. Lesión en mejilla derecha de la hermana mayor.

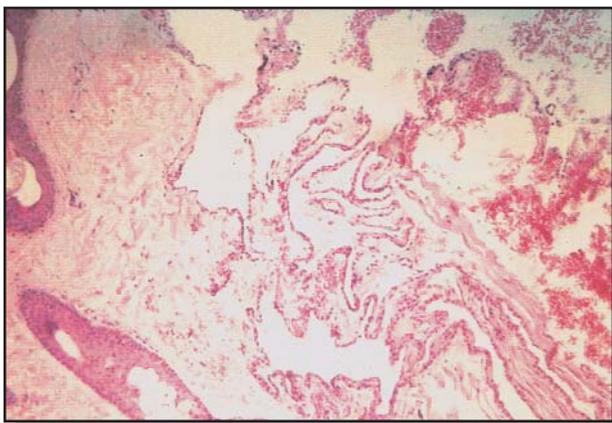


Foto 4. Hematoxilina-eosina de biopsia cutánea (x50).

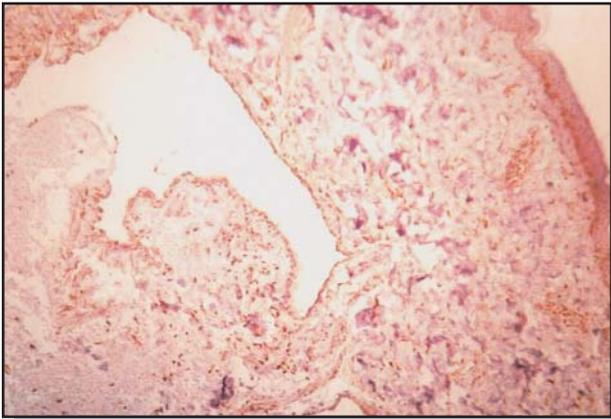


Foto 5: Inmunohistoquímica anti-vimentina (x50).

Discusión

Los tumores glómicos representan el 0,5 al 1,6% de todos los tumores de partes blandas.^{1,2,5,8,9} Como ya se ha expresado anteriormente, se clasifican en solitarios y múltiples.

La forma solitaria se presenta en pacientes entre la tercera y la cuarta década de la vida, como una pápula o nódulo dérmico o subcutáneo de menos de un centímetro de diámetro, firme, de coloración púrpura a rojo-azulada. Su ubicación preferencial es en manos y región subungueal, afectando más en este caso el sexo femenino; también se puede observar en otras localizaciones como, por ejemplo, piernas, rodillas, región poplíteas, mediastino, colon, tráquea, mucosas y huesos.^{1,3,6-10} La mayor frecuencia de estos tumores en las manos se puede explicar por el gran número de células glómicas en esta localización. Su aparición en las áreas restantes, que no poseen células glómicas, tendría su origen en la diferenciación a partir de células mesenquimáticas pluripotenciales de células musculares lisas o de células glómicas ectópicas.^{3,10} Uno de los atributos fundamentales de este tumor es el dolor, de características paroxísticas en relación a cambios de temperatura, especialmente al frío, y estímulos táctiles.^{1,2,6,9} El mecanismo por el cual se produce el dolor aún no está definido; al respecto están planteadas diferentes hipótesis: a) participación de la sustancia P, porque ha sido identificada en las fibras nerviosas presentes en estos tumores, b) riqueza de fibras nerviosas del tumor, c) número de células glómicas que rodean a las fibras nerviosas, d) desgranulación de células mastocitarias (opinión controvertida, ya que hay informes de tumores glómicos sin incremento de estas células), e) estímulo hormonal como factor desencadenante, avalado por la manifestación de esta patología durante el embarazo y el aumento de su sintomatología en el período premenstrual.^{3,10}

Los tumores glómicos múltiples, también llamados gloman-

giomas, son más frecuentes en edades más tempranas de la vida, principalmente en la niñez y la adolescencia, con ligero predominio en el sexo masculino. Se presentan como nódulos blandos, azulados, en número de dos a cien o más, agrupados en un área anatómica, generalmente miembros (forma localizada o regional) o distribuidos por todo el tegumento (forma diseminada), afectando preferentemente tronco y extremidades superiores. En general los glomangiomas tienen menos síntomas (dolor, prurito, decoloración intermitente) que el tumor glómico solitario, y en ocasiones se presentan en forma conjunta lesiones sintomáticas y asintomáticas.^{6,9} Es interesante mencionar que algunos pacientes con formas generalizadas extensas pueden mostrar evidencias del síndrome de Kassabach-Merritt.^{2,8,10} El 60% de los casos tiene historia familiar positiva; el patrón de herencia más probable es el autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable.^{2,5} Mediante estudios genéticos se ha identificado al gen de la glomangiomatosis múltiple en el cromosoma 1p21-22, locus denominado VMGLOM; su mutación originaría malformaciones vasculares con presencia de células glómicas.⁹

En la bibliografía, los glomangiomas cutáneos y los paragangliomas del cuerpo carotídeo, glomus yugular y cuerpo vagal son llamados "tumores glómicos". Blume-Peytavi y col.¹¹ sugieren que el término común de "tumores glómicos" es engañoso y debe ser abolido por dos motivos: a) el origen genético diferente de ambas entidades, ya que los glomangiomas múltiples se asociaron con alteraciones del cromosoma 1p21-22 y los paragangliomas con alteraciones del cromosoma 11q23, y b) su derivación histológica, pues los glomangiomas se originan de células musculares lisas y los paragangliomas del sistema de células APUD.

En 1990, Landthaler y col. describieron una variante de tumor glómico: la forma congénita en pseudoplaca. Ésta se presenta desde el nacimiento como numerosas pápulas rojo-azuladas agrupadas en placas solitarias o múltiples que miden entre 10 y 20 cm, aumentan de tamaño con el crecimiento del niño y generalmente son indoloras. Durante la pubertad, pueden aparecer lesiones en sitios distantes de la lesión primaria, así como sufrir transformación verrugosa e involución central espontánea. Se ha observado su asociación con malformaciones y complicaciones locales y sistémicas.^{2,3}

Consideramos importante la mención, en la bibliografía consultada, del desarrollo de un glomangiosarcoma a partir de un tumor glómico solitario preexistente¹² y la comunicación realizada por Chevrant-Breton y col.¹³ de la ocurrencia de neoplasias internas en un paciente con glomangiomas múltiples de aparición tardía, motivo que llevó a los autores a plantearse si los glomangiomas no serían un marcador cutáneo de enfermedad subyacente.

Histopatología

Los tumores glómicos se clasifican en tres variedades dependiendo de la proporción de células glómicas, vasos sanguíneos y tejido muscular liso; éstas son tumor glómico, glomangioma y glomangiomioma, respectivamente.^{2,5,8}

La imagen característica del tumor glómico es la de una lesión de localización dérmica bien circunscrita, compuesta por pequeños y numerosos espacios vasculares revestidos por fino endotelio, rodeado por varias capas de células epiteloides correspondientes a células glómicas pequeñas, uniformes, de citoplasma eosinófilo y núcleo central redondo a oval. También se identifican masas de células glómicas no relacionadas con estructuras vasculares. El estroma circundante es de tipo hialino o mixoide. Son mayormente encapsulados y presentan abundantes fibras nerviosas no mielinizadas y mastocitos.^{1,3,8,10,14} La uniformidad de las células neoplásicas y su falta de pleomorfismo son atributos característicos del tumor glómico.^{9,10}

Los glomangiomas son lesiones menos circunscriptas con grandes espacios vasculares irregulares de tipo cavernoso, tapizados por una única hilera de células endoteliales rodeada por una o pocas filas de células glómicas que pueden estar ausentes en parte de la pared; su número es mucho menor que el que se observa en el tumor glómico solitario. Pueden presentar trombosis, no son encapsulados y tienen menor cantidad de fibras nerviosas en el estroma, lo que puede explicar su menor sintomatología.^{1,3,8,10,15,16}

El glomangiomioma es el tipo menos frecuente. Es similar al tipo clásico, pero en algunas áreas se evidencia una transición entre las células glómicas y las células musculares lisas de aspecto fusocelular con fascículos de fibras musculares lisas próximas a los canales vasculares. El estroma conectivo peritumoral incluye fibras nerviosas.^{2,8}

Con técnica de inmunohistoquímica, las células glómicas expresan positividad para actina, vimentina y miosina, específicas de músculo liso. La positividad para desmina es variable y ha sido descrita por algunos autores.^{3,8-10,15} Los marcadores endoteliales como el factor von Willebrand, Ulex europeus y antígeno retardado factor VIII resaltan los espacios vasculares, pero son uniformemente negativos en las células glómicas.² Ultraestructuralmente las células glómicas se observan poligonales o redondeadas, con núcleo redondo y nucléolo prominente. Su superficie está cubierta por una lámina basal densa y en el citoplasma se evidencian filamentos similares a los de actina, numerosos y bien orientados, con cuerpos densos típicos que ocasionalmente terminan en placas densas en la membrana celular.^{2,7} A causa de estos hallazgos son consideradas células musculares lisas modificadas.^{7,8,10}

Diagnósticos diferenciales

En el tumor glómico solitario se plantea el diagnóstico diferencial con el nevo azul, fibrohistiocitoma, hemangiopericitoma, melanoma maligno, quiste dermoide, granuloma piógeno, y también con tumores dolorosos como el angioma en penacho, el espiroadenoma ecrino, la hiperplasia neuromatoide y los leiomiomas.^{2,9}

Los glomangiomas múltiples deben diferenciarse principalmente del nevo azul en tetina de goma (*blue rubber bleb nevus*), síndrome de Maffucci, hemangiomas y malformaciones venosas.^{2,9,15} El blue rubber bleb nevus se caracteriza por la presencia de múltiples angiomas cavernosos en la piel asociados con angiomas del tracto digestivo; en general es transmitido mediante un patrón autosómico dominante. Las lesiones cutáneas son clínicamente indistinguibles de los glomangiomas e incluso pueden ser dolorosas, y las lesiones de intestino delgado condicionan hemorragias a repetición y anemia crónica. Histológicamente se observan espacios vasculares amplios e irregulares con una sola capa de células endoteliales y sin células glómicas, por lo que la biopsia de piel es uno de los métodos complementarios que permite, de una forma sencilla y poco invasiva, establecer el diagnóstico diferencial.^{1,2,9}

Tratamiento

Sólo se considera necesario en aquellos casos sintomáticos o por razones estéticas.⁹ Se han planteado múltiples opciones terapéuticas: láser de argón y de dióxido de carbono, de utilidad en las lesiones superficiales;⁸ escleroterapia, que disminuye el color de algunas lesiones y probablemente también el sangrado en cirugías ulteriores;¹⁵ y la extirpación quirúrgica, considerada la terapéutica de elección, aunque no debemos despreciar las cicatrices inestéticas que podrían resultar de ellas.^{1,2,9,15}

Conclusiones

Nos pareció de interés comunicar este caso de glomangiomas múltiples familiares ya que es una rara forma de manifestación de tumor glómico. Destacamos la sintomatología (generalmente ausente en esta forma clínica) que presentaba la paciente, y también los antecedentes familiares, que estarían fundamentando la transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable.

.....
Mara Lorena Ivanov: Calle 56 N° 1612 - La Plata - Pcia.
de Buenos Aires - Rep. Argentina.
E-mail: maraivanov@yahoo.com.ar
.....



Referencias

1. Marcoval Caus J, Pagerols Bonilla X, Jucgla Serra A y col. Glomangiomas múltiples familiares. *Actas Dermosifiliogr* 1991; 82:33-35.
2. Calduch L, Monteagudo C, Martínez-Ruiz E et al. Familiar generalized multiple glomangioma: report of a new family, with immunohistochemical and ultrastructural studies and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19:402-408.
3. Carvalho VO, Taniguchi K, Giraldi S, et al. Congenital plaque-like glomus tumor in a child. *Pediatr Dermatol* 2001;18:223-226.
4. Kapur N, Lambiasi P, Rakhit RD, et al. Case report: Local and systemic expression of basic fibroblast growth factor in a patient with familial glomangioma. *Br J Dermatol* 2002;146:518-522.
5. Peña Penabad C, García-Silva J, del Pozo J et al. Two cases of segmental multiple glomangiomas in a family: type 1 or type 2 segmental manifestation. *Dermatology* 2000;201:65-67.
6. Vírneli Grevelink, Butler Mulliken J. Anormalidades vasculares, Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Wolff K et al. *Dermatología en medicina general*. Ed. Panamericana, Bs. As. Argentina, 2001; p. 1251.
7. Goodman TF and Abele DC. Multiple glomus tumors. A clinical and electron microscopic study. *Arch Derm* 1971;103:11-23.
8. Rojas Bilbao EA, García SM, Helmreich M. Variantes clínico-histológicas de los tumores glómicos solitarios. Presentación de tres casos clínicos y revisión bibliográfica. *Dermatol Argent* 2000;6: 357-360.
9. Urbina FG, Barrios M y Misads C. Glomangioma múltiple familiar. *Arch Argent Dermatol* 2002;52:159-164.
10. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations Part II, Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad of Dermatol* 1997; 17: 908-910.
11. Blume-Peytavi U, Adler YD, Geilen Ch et al. Multiple familial cutaneous glomangioma: A pedigree of 4 generations and critical analysis of histologic and genetic differences of glomus tumors. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:633-639.
12. Motohiko Aiba, Akira Hirayama and Shigeru Kuramochi. Glomangiosarcoma in a glomus tumor. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1988;61:1467-1471.
13. Chevrant-Breton J, Dunn JE, Laudren A. Multiple glomus tumors associated with multiple neoplasias. *Dermatologica* 1984; 168:290-292.
14. Jaworsky Ch, Dermatopathology of nails. Murphy GF. *Dermatopathology a practical guide to common disorders*. Ed. W. B. Saunders Company USA, 1995, p. 401.
15. Mounayer Ch, Wassef M, Enjolras O et al. Facial "glomangiomas": large facial venous malformations with glomus cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:239-244.
16. Murphy GF. Primary mesenchymal tumors. Murphy GF. *Dermatopathology a practical guide to common disorders*. Ed. W. B. Saunders Company USA, 1995. pp. 284-286.



En un hombre de 42 años con Kaposi endémico resistente a varios tratamientos, se ensaya una estrategia terapéutica que apunta a ejercer una función antiangiogénica con biomoduladores como pioglitazone y rofecoxib, combinados con una dosis baja de quimioterapia con trofosfamida. No hubo efectos tóxicos significativos y el resultado fue satisfactorio.

Coras B
Arch Dermatol 2004;140:1504-7
LF



Micofenolato mofetil (Mm) induce miopatía en un paciente con nefritis lúpica. Dos meses después de comenzado el tratamiento, desarrolla astenia, debilidad en miembros inferiores y aumento de enzimas musculares. La suspensión de Mm causó la completa recuperación clínica y enzimática.

Galindo M
J Rheumatol 2005;32:188-90
LF



Estudiando sólo 11 de 200 genes que pertenecen al sistema interferón, se encontraron 2 con clara conexión con lupus eritematoso sistémico: tirosinquinasa 2 (TYK 2) y factor 5 de regulación de interferón (IRF 5), lo que confirma las investigaciones de este grupo de científicos de la Uppsala University en Suecia.

Rönnblom L
Am J Hum Genet 2005;76:528-31
LF

Dermatitis de contacto por plantas. A propósito de dos casos por Rhus succedanea

Contact dermatitis caused by plants. Report of 2 cases by Rhus succedanea

Julieta Ruiz Beguerie**, Raúl Valdez*

*Jefe del Servicio de Dermatología. ** Médica de planta de Dermatología. Hospital Universitario Austral.

Fecha recepción: 10/2/05
Fecha aprobación: 31/3/05

Resumen

Las fitodermatosis causadas por diversas plantas son reconocidas mundialmente. Su típica presentación clínica es la de pápulas agrupadas, eritema o vesículas con un patrón generalmente lineal. Sin embargo, las manchas negras por fitodermatitis son mucho menos frecuentes y a veces plantean un desafío diagnóstico interesante, como en los dos casos comunicados en este artículo. Se realizó un esfuerzo por entender mejor y categorizar este extraño e interesante fenómeno escasamente descrito en la literatura, del depósito negro en lesiones cutáneas, únicamente observado por el arbusto de Rhus (Toxicodendron)¹ (Dermatol Argent 2005;11(2):98-104).

Palabras claves: Rhus; Toxicodendron; dermatitis de contacto.

Abstract

The phytodermatosis caused by different plants are known worldwide. Its usual clinical presentation is of clustered papules, erythema or vesicles usually with a linear pattern. Nevertheless, the black spots caused by phytodermatitis are much less frequent to see and many times they pose an interesting diagnosis challenge, as in both reported cases in this article. We did an effort to better understand and categorize this strange and interesting phenomenon seldom described in the literature, of the black deposit in skin lesions, only observed by the Rhus (Toxicodendron) plant (Dermatol Argent 2005;11(2):98-104).

Key words: Rhus, Toxicodendron, contact dermatitis.

Introducción

Tuvimos la oportunidad de observar dos pacientes de 3 años de edad, con máculas negras en distintas regiones del cuerpo, provocadas por el contacto directo con la oleoresina presente dentro de las hojas y frutos verdes del arbusto Rhus succedanea o Toxicodendron (Fotos 1, 2 y 3). Dicha oleoresina contiene un químico conocido como urushiol, que penetra en piel y mucosas rápidamente. Al combinarse con aire y su-

frir luego una serie de modificaciones químicas dentro de la epidermis, la zona del contacto toma color negro.

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 3 años, argentina, sin antecedentes de importancia, sin medicación previa, que consultó por presentar máculas negras bien delimitadas en región frontal, supralabial, mentón

Foto 1. Manchas negras en ambas palmas, antebrazo y cara de las pacientes.

Foto 2. Manchas negras en cara con 6 días de evolución.



Foto 3. Imagen del árbol *Rhus succedanea*.

y ambas palmas, de 48 horas de evolución. Las máculas medían entre 4 y 8 mm de diámetro y no habían sufrido modificación alguna desde su aparición. Eran asintomáticas e imposibles de eliminar con agua y jabón o alcohol. A los 5 días de la aparición de las lesiones, la niña manifestó ardor en la zona afectada, eritema perilesional y ampollas claras, en cuya superficie se hallaba la mácula negra. Posteriormente, el techo se desprendió en forma espontánea, con leve sangrado. Al sexto día, únicamente se observaban lesiones eritematosas con costra hemática y disminución del ardor. Fue tratada con cremas con vitamina A y factor de protección solar 65; la piel se normalizó a los 20 días del contacto sin dejar cicatriz.

Caso 2

Niña de 3 años, argentina, sin antecedentes patológicos de importancia, ni medicaciones previas, que consulta por presentar máculas negras en abdomen y palmas de 48 horas de

evolución luego de haber jugado con hojas de arbustos en el jardín de su casa en el conurbano bonaerense. A las 36 horas aumentó la intensidad del color, apareciendo prurito intenso generalizado, edema facial, eritema y ampollas claras en abdomen fuera de las máculas negras. Fue tratada con antihistamínicos (difenhidramina jarabe), protector solar y crema con vitamina A. El cuadro involucionó en 15 días.

Discusión

La familia *Rhus*, también llamada poison ivy, oako sumac, tiene una sustancia química denominada urushiol; es una pequeña molécula que se encuentra en la laca que emana de la incisión hecha en el tronco, hojas, frutos o flores.^{1,2} El urushiol es una oleorresina, compuesta por una mezcla de catecoles con 15 o 17 carbonos en la posición 3 de la cadena. El perteneciente a la planta de *Rhus* es de 15 carbonos (3-n-penta-

decilcateoles).³ Esta sustancia penetra rápidamente en piel y mucosas combinándose con proteínas cutáneas, formando de esta manera un complejo oleorresina-proteína. Éste sería reconocido por el sistema inmune como compuesto extraño, dando así una reacción de hipersensibilidad retardada.^{4,5}

El oscurecimiento en la piel es producido por la enzima tirosinasa de los melanocitos epidérmicos. Puede persistir en ropas, instrumentos y debajo de las uñas por meses, y producir dermatitis en otras personas que no han tenido contacto directo con la planta.

El oscurecimiento de la oleorresina ocurre al entrar en contacto con el aire (no con el sol) por una modificación química en el catecol alcalino que requiere la presencia de tirosinasa, oxígeno, dopa-oxidasa y humedad. Este viraje de color en la laca, de blanco transparente hacia el negro, fue descrito por un botánico sueco, Peter Kalm, en su libro *Peter Kalm's travel in North America*, en el año 1700.⁴ Otras oleorresinas, entre ellas la del pino, también tienen acciones tanto irritantes como alérgicas.

El urushiol actuaría como un alérgeno y al mismo tiempo como un irritante con efecto cáustico. De muchas especies de la familia Anacardiaceae, es bien conocido su material tóxico mediado por el 3-pentadecilcatecol, un irritante primario que produce lisis celular. Se puede observar la reacción alérgica, mediada por células, a las 6 horas del contacto, aunque generalmente aparecen entre las 24 y las 72 horas. Lo más frecuente de observar es eritema, placas urticarianas, vesículas y/o ampollas claras con un patrón lineal típicamente descrito para las fitodermatitis.^{6,7}

De los casos informados en la bibliografía mundial, en muy pocos la manifestación inicial fueron lesiones negras, maculosas, asintomáticas, que no se pueden quitar con ninguna sustancia. Esto fue lo ocurrido en nuestras dos pacientes. El color negro empieza a observarse a los 5 minutos del contacto directo con la oleorresina del interior de la planta, la cual fluye por canales conectados por todo el arbusto.⁸ La piel comprometida oscurecida puede rodearse de un eritema. El color oscuro y la dureza de la laca en la piel se hace aún más evidente hacia las 72 horas de la exposición.^{8,9} A los 10 días aproximadamente el color negro desaparece al destecharse la vesícula o ampolla formada, dejando al descubierto una piel eritematosa asintomática o sangrado (como en el caso número 1); luego se produce hiperpigmentación o hipopigmentación residual durante unos días o semanas, sin dejar cicatriz. El urushiol no se puede eliminar con el lavado de la ropa y puede producir dermatitis al tomar contacto con ella incluso meses después.⁴

Guin sugiere un práctico test, llamado the black-spot test (que se tuvo oportunidad de realizar), para comprobar si realmente se trata de una especie perteneciente al grupo de Rhus. Se tomaron con guantes muestras de hojas y frutos del mismo arbusto con el que tuvieron contacto las dos pacientes. Se rompieron, y al hacer contacto la resina con el aire y

la humedad, se pasaron sobre un papel blanco comprobando la aparición, en minutos, de un color negro.¹⁰ Este test sirve para descartar posibles diagnósticos diferenciales como nevus melanocíticos, melanoma y manchas negras por alguna otra planta (mango, cajú, pimientos, etc.) o producto químico (marcador indeleble, barniz, pintura, tatuajes).

En la biopsia (pocas veces realizada en los casos comunicados a nivel mundial y en ninguno de los nuestros, ya que el diagnóstico es clínico y evolutivo) de las lesiones de color negro por contacto con Rhus succedánea, se observa a nivel de la epidermis un material amorfo amarillento depositado en el estrato córneo,⁹ así como queratinocitos necrosados, infiltración de neutrófilos y algunos eosinófilos. También aparecen queratinocitos balonizados, vesículas subcórneas, infiltración mixta de mononucleares y polimorfonucleares, y un infiltrado denso superficial y profundo perivascular.

Hay tinciones diagnósticas especiales con Schmorl férrico o con aceite rojo O, que producen un color amarillento.¹

Las fitodermatitis producidas por arbustos de la familia del Rhus se pueden encontrar en zonas del mundo con climas subtropicales y templados. Existen 150 especies del género Rhus. Cinco de ellas se hallan en países orientales.⁶ En nuestro país existen las variedades de Rhus succedánea y R. typhina. El Rhus compone parte de la gran familia de las Anacardiaceae. Otros miembros de esta familia son los cajú, los mangos y el zumaque venenoso.¹¹ El Rhus llega a medir entre 8 y 12 metros de altura, mantiene prácticamente todo el año su color verde oscuro, aunque algunas especies toman en el otoño un color rojizo. Presentan una oleorresina dentro de prácticamente todo su tronco, hojas, flores y frutos amarillentos y verdosos.

Este arbusto era utilizado en China en el año 2255 a.C. La dermatitis por contacto con ella fue descrita en el año 453 a.C. Se usaba para decoración de muebles, pisos y ornamentos en todo el este asiático (Corea, China y Japón, principalmente). En la actualidad se lo sigue utilizando como medicina alternativa para dolencias gastrointestinales.^{6,12}

El primer informe publicado lo realizó Mc Nair, en 1923.⁹

Le siguieron unas pocas publicaciones sobre el mismo tema. En Europa, el arbusto Rhus únicamente se lo puede encontrar en jardines botánicos.¹³ En Estados Unidos es común hallarlo en los bosques de la costa Este. En nuestro país se puede encontrar en prácticamente todos los grandes viveros y también en jardines plantado con fines decorativos por personas que desconocen su peligro, como ocurrió en los 2 casos que estamos comunicando.

El tratamiento de la mancha negra es el mismo que el de la dermatitis típica por Toxicodendron: antihistamínicos para el prurito y corticoides locales (principalmente propionato de clobetasol) o sistémicos ante cuadros graves.¹⁴ Se ha comprobado experimentalmente que la formación de vesículas se reduce rápidamente al colocar antes de las 12 horas del contac-

to el ungüento de clobetasol 0,05%.¹⁵ Se debe tranquilizar al paciente o a sus padres explicándoles que, por su ubicación únicamente a nivel de la capa córnea, no quedará cicatriz y la piel retomará sus características normales en aproximadamente 15 días.⁴ Lo más importante es descartar su ingesta, ya que ésta es de mayor gravedad y requiere derivación urgente a una guardia hospitalaria o un centro toxicológico adecuado.

Para el tratamiento preventivo se postula a una sustancia conocida como organoclay, un producto químico presente en concentraciones del 2 y 3% en aerosoles de desodorantes y antitranspirantes. También se encuentra en pinturas, tintas y lubricantes. Parece actuar como un protector tópico, previniendo la dermatitis por Rhus durante 24 horas. Esto fue demostrado en un estudio doble ciego en Norteamérica en

1989, con una protección del 95,3%, en comparación con bentonita, kaolín y siliconas. Este resultado merecería ser estudiado en mayor profundidad ya que el estudio fue realizado experimentalmente, solo con tests cutáneos con urushiol.¹⁶ Otro químico sugerido como tratamiento preventivo es el quaternium 18- bentonita, cuyo mecanismo de acción es desconocido; se presume que interferiría en la absorción cutánea del alérgeno por bloqueo físico. Se encuentra presente en cosméticos y bronceadores.

Las lociones petroladas con vitaminas A, D y E y siliconas también se indican como preventivos. Ninguna de las sustancias anteriormente mencionadas fue aún aprobada por la FDA de los Estados Unidos.³

Cuadro 1. Plantas y arbustos silvestres tóxicos.¹⁸

Nombre vulgar	Nombre científico	Principio activo	Síntomas/signos
Yerba mora Dulcamara	<i>Solanum nigrum</i> <i>Solanum dulcamara</i>	Atropina, solamina y glucoalcaloides relacionados	Mucosas secas, midriasis y pérdida de la acomodación, calor, rubefacción, hipertermia y convulsiones.
Floripondio Chamico	<i>Datura arborea</i> <i>Datura ferox</i>	Escopolamina	Idem anterior
Veratro verde Veratro o eleboro blanco	<i>Veratrum viride</i> <i>Veratrum albuumil</i>	Alcaloides del veratrum	Irritación gastrointestinal, depresión respiratoria y cardiovascular
Fitolaca Hierba carmín	<i>Phytolaca sp.</i>	Resina simil podofilotoxina	Vómitos, sudoración, cólicos, diarrea, depresión SNC.
Podofilo	<i>Podophylum sp.</i>	Podofilotoxina	Neuropatía, vómitos, cólicos, diarrea, somnolencia, alteración visual.
Zumaque venenoso Rhus sucedáneo Roble venenoso	<i>Toxicodendron sp.</i>	Urushiol	Dermatitis, prurito, ampollas claras, irritación mucosa, manchas negras en piel, irritación gastrointestinal.
Estrella federal	<i>Euphorbia sp.</i>	Princ. ácido desconocido	Severa irritación de mucosas.
Cicuta virosa o menor	<i>Cicuta virosa L.</i>	Cicutoxina	Salivación, náuseas, vómitos, diarrea, alteración del sensorio, convulsiones, coma, muerte por parálisis respiratoria.
Cicuta mayor o gran cicuta	<i>Conium maculatum</i>	Conuna	Idem anterior
Jequiriti	<i>Abrus precatorius</i>	Fitotoxina abrina ormosina	Sensación de ardor en boca y garganta, depresión del centro vasomotor, colapso vascular.

Cuadro 2: Plantas tóxicas: flores y plantas ornamentales.¹⁸

Nombre vulgar	Nombre científico	Principio activo	Síntomas/signos
Filodendro	<i>Philodendron sp.</i>	Oxalatos	Irritación mucosa bucal y faríngea, edema. Gastroenteritis, hipocalcemia
Begonia	<i>Caladium sp.</i>	Oxalatos	Idem anterior
Caña del mudo, Caladio homeopático	<i>Dieffenbachia sp</i>	Oxalatos	Idem anterior
Oreja de elefante	<i>Colocasia sp.</i>	Oxalatos	Idem anterior
Potos	<i>Sindapsus aureus</i>	Oxalatos	Idem anterior
Cala	<i>Zantedeschia aethiopica</i>	Oxalatos	Idem anterior
Laurel rosa	<i>Nerium oleander</i>	Glucósidos cardiotoxicos	Irritación de mucosas. Toxicidad cardiovascular. Aumento del potasio.
Dedalera	<i>Digitalis purpúrea</i>	Idem anterior	Idem anterior
Lirio de los valles	<i>Convallaria majalis</i>	Idem anterior	Idem anterior
Junquillos, narciso	<i>Narcissus pseudonarcissus L. y otras Amarylidaceae</i>	Licorine (alcaloide)	Vómitos y diarreas
Azucena	<i>Hipeastrum vittatum</i>	Licorine (alcaloide)	Vómitos y diarreas.
Lirios	<i>Iris sp.</i>	Resina símil podofilotoxina	Irritación de mucosas, gastroenteritis
Hierba de la golondrina	<i>Euphorbia sp.</i>	Principio ácido.	Irritación de mucosas y gastroenteritis
Hierba del viento, pulsatilla	<i>Anémoma sp.</i>	Aglucón porto anemonima	Irritación de mucosas, gastroenteritis

Cuadro 3: Dermatitis de contacto por plantas (DCP).^{17,19}**DCP irritativa:**

- 1) *Irritación mecánica:* a) cactus, b) opuntia, c) cereus, d) palmera, e) rosa (*Rosa centifolia*), f) cardo (*Argemone mexicana*), g) liliaceae (*Asparagus plumosum*)
- 2) *Irritación química:* a) oxalato de calcio (*Malva sylvestris*, *Ananas canosus*) b) tiocianatos (*Brassica integrifolia* y *oleracea*), c) látex (*Euphorbia*, *Jatropha gossypifolia*), d) capsaicina (*Capsicum annum* y *frutescens*), e) ácido anacárdico (castaña de cajú), f) yodo (*Echinodorus macrophyllus*) g) podofilina (*Podophyllum peltatum*) etc.
- 3) *Urticariantes:* a) ortiga (*Cnidosculos urens*), b) Plantas frutales (limón, lima, frutilla, tomate, soja, jengibre, batata, melón, damasco, paltas, mamón, etc.)

DCP alérgica:

- 1) Ajo, cebolla, cebolla de verdeo, *Rhus*, *Ginkgo biloba*, eucaliptos, malva, jazmín, canela, vainilla, jengibre, menta, tomillo, aloe vera, tulipanes, crisantemos, bálsamo.

Fitofotodermatitis:

- 1) Furocumarinas (psoralenos 5-MOP u 8-MOP): limón, mandarina, higos, canela etc.

Cuadro 4. Clínica dermatológica relacionada con plantas^{17,20}

Eczemas irritativos o alérgicos
 Queilitis perioral
 Estomatitis
 Queilitis angular
 Eritrodermias
 Conjuntivitis
 Dermatitis de Berloque
 Urticarias
 Erupción polimorfa solar
 Reticuloide actínico
 Paroniquia
 Vasculitis leucocitoclástica
 Pápulas verrugosas
 Hipopigmentación y acromia vitiligoide
 Eritema polimorfo
 Reacciones granulomatosas

Conclusión

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 80% de la población mundial utiliza a las plantas como medicina. Las dermatitis de contacto por plantas representan un importante problema para la salud. En China, las provocadas por plantas usadas para medicina casera representan el 17,3% del total de dermatitis de contacto y en Europa el porcentaje sería del 5 al 10%.¹⁷

La jardinería es un hobby en expansión que cuenta con numerosos adeptos adultos, pero que motiva a una alarma por las intoxicaciones por plantas que sufren los menores de 5 años. Por esto, el dermatólogo deberá tener conocimientos sobre el grupo de plantas tóxicas (de crecimiento en interior

o exteriores) por las manifestaciones cutáneas (las conocidas fitodermatitis lineales a las que se agregan las manchas negras que tanto asustan al paciente), por el riesgo que representa su ingesta o por la aspiración como cuerpo extraño.

Los dos casos comunicados aquí fueron muy interesantes en su seguimiento y desafiantes en su diagnóstico. Aún se están estudiando tratamientos preventivos para aquellas personas que por su trabajo o pasatiempo tengan contacto con estas plantas, a través de dos mecanismos: inactivación del tóxico o inhibición de su penetración en la piel.

.....
 Julieta Ruiz Beguerie: Av. Perón 1500, Derqui - Prov. de Buenos Aires - Rep. Argentina. E-mail: jruiz@cas.austral.edu.ar

**Referencias**

- Hurwitz RM, Rivera HP, Guin JD. Black-spot poison ivy dermatitis. An acute irritant contact dermatitis superimposed upon an allergic contact dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1984;6:319-322.
- Rademaker M, Duffill MB. Toxicodendron succedaneum (Rhus tree), New Zealand 's poison ivy. *Contact dermatitis* 1995;33:357-358.
- Marks JG Jr, Fowler JF, Sheretz EF et al. Prevention of poison ivy and oak allergic contact dermatitis by quaternium- 18 bentonite. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:212-216.
- Kurlan JG, Lucky AW. Black spot poison ivy: a report of 5 cases and the review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:246-219.
- Griffiths CE, Nickoloff BJ. Keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression precedes dermal T lymphocytic infiltration in allergic contact dermatitis (Rhus dermatitis). *Am J Pathol* 1989;135:1045-1053.
- Park SD, Lee SW, Chun JH et al. Clinical features of 31 patients with systemic contact dermatitis due to the ingestion of Rhus (lacquer). *Br J Dermatol* 2000; 142 :937-942.
- Oh SH, Haw CR, Lee MH. Clinical and immunologic features of systemic contact dermatitis from ingestion of Rhus (Toxicodendron) Contact dermatitis 2003; 48:251-254.
- Mallory SB, Miller OF, Tyler WB. Toxicodendron radicans dermatitis with black lacquer deposit on the skin. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:363-368.
- Mallory SB, Hurwitz RM. Black spot poison ivy dermatitis. *Clin Dermatol* 1986;4:149-151.
- Guin JD. The black spot test for recognizing poison ivy and related species. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:332-333.
- Ippen H. Contact allergy to Anacardiaceae. A review and case reports of poison ivy allergy in central Europe. *Derm beruf Umwelt* 1983;31:140-148.
- Nakamura T. Contact dermatitis to Rhus succedanea. *Contact dermatitis* 1985;12:279.

13. Folster-Holst R, Hausen BM, Brasch J, Christophers E. Contact allergy caused by poison ivy (*Toxicodendron* spp.) *Hautarzt* 2001; 52:136-142.
14. Wooldridge, W.E. Acute allergic contact dermatitis. How to manage severe cases. *Postgrad Med* 1990;97:221-224.
15. Vernon HJ, Olsen EA. A controlled trial of clobetasol propionate ointment 0,05% in the treatment of experimentally induced Rhus dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:829-837.
16. Epstein WL. Topical prevention of Poison Ivy/Oak dermatitis. *Arch Derm* 1989;125:499-501.
17. Nogueira Diógenes MJ, Abreu Matos FJ. Dermatitis de contacto por plantas (DCP). *An Bras Dermatol* 1999;74:629-634.
18. Higa J. Plantas tóxicas. Clínica toxicológica. Bruch Igartua E, Higa J, Lazcano R. Editorial Akadia 1993, Buenos Aires. pp. 323-330.
19. Juckett G. Plant dermatitis. Possible culprits go far beyond poison ivy. *Postgrad Med* 1996; 100:159-63,167-171.
20. García Doval I, Rodríguez Ferreiro B, Pereiro Ferreiros MM. Casos para el diagnóstico: lesión eritematosa en el tronco. *Fitodermatitis. Piel* 1997;11:223-224.

*

La papulomatosis linfomatoidea (PL) se ve entre los 30 y 40 años de edad y ocasionalmente en niños. Puede asociarse con enfermedad linfoproliferativa, pero raramente con linfomas extranodales. Se comunica el caso de un hombre que tuvo PL a los 3 años de edad que persistió en la edad adulta; el paciente desarrolló posteriormente un linfoma de duodeno. El linfoma remitió con el tratamiento instituido, pero no así la PL.

Perna AG
Clin Lymphoma 2004;5:190-3
LF

*

La calpastatina es un inhibidor endógeno de la calpaína, proteasa que regula la inflamación. Un autoanticuerpo contra calpastatina fue identificado como específico en la artritis reumatoidea y se encuentra también presente en la psoriasis.

Matsushita Y
Clin Exp Immunol 2005;139:355-62
LF

*

El tiamazol, una droga antitiroidea, ha sido ya comunicada por estos autores como muy efectiva en el tratamiento de la psoriasis. Se afirma el concepto y se insiste en la relativa seguridad de esta medicación.

Hasegawa M
J Dermatol 2004;31:794-7
LF

Estimado lector: si desea publicar un trabajo, la bibliografía que lo acompaña deberá estar citada en el texto, como superíndice. Las referencias, numeradas por orden de aparición, estarán separadas por comas y, si son correlativas, separadas por guiones. Ejemplo: en lugar de (1,2,3,4) se debe poner: (1-4) Reglamento de Publicación (*Dermatol Argent* 2005;11(2):98-104).

Tricoepiteliomas y carcinomas basocelulares

Trichoepitheliomas and basal cell carcinoma

María Inés Diambra*, Andrea Molezzi**, Pablo Brea*, Alejandra Abeldaño***, María Cristina Kien****, Graciela Pellerano*****

*Médicos dermatólogos. **Médica cursista 3º año Cursos de Médicos Especialistas en Dermatología SAD. ***Médica dermatóloga. Médica de Planta. Encargada docente Dermatología - Fac. Med. UBA. ****Médica dermatopatóloga. *****Médica dermatóloga. Jefa Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".

Fecha recepción: 15/11/04

Fecha aprobación: 28/3/05

Resumen

El caso presentado corresponde a la coexistencia de tricoepiteliomas múltiples y carcinoma de células basales (CCB).

Se destaca el carácter familiar de los tricoepiteliomas, ya que tres hermanos de la paciente presentan lesiones de localización y de características similares.

El motivo de consulta de nuestra paciente fue la aparición de nuevas lesiones y su crecimiento, llegando a ser un desafío para nosotros lograr un tratamiento cosméticamente aceptable.

En este caso como en otros descritos en la bibliografía resulta difícil demostrar si el desarrollo de carcinomas de células basales es independiente de los tricoepiteliomas. Se recomienda el seguimiento periódico de los pacientes con tricoepiteliomas múltiples ya que no siempre se trataría de una condición benigna (Dermatol Argent 2005;11(2):107-111).

Palabra clave: carcinoma de células basales; tricoepiteliomas.

Abstract

This case report shows the coexistence of multiple trichoepitheliomas and basal cell carcinoma.

The familial presentation of trichoepitheliomas is considered since our patient had three brothers with tumors of similar location and characteristics.

The occurrence of new lesions and their growth brought the patient to consult. Their treatment presented the challenge of achieving an aesthetically acceptable result.

In this case, as is reported elsewhere, the independence of the development of basal cell carcinoma from trichoepithelioma is difficult to prove.

We recommend a periodic follow-up of patients with multiple trichoepitheliomas as not all of them would be of a benign nature (Dermatol Argent 2005;11(2):107-111).

Key words: basal cell carcinoma; trichoepitheliomas.

Introducción

El carcinoma de células basales (CCB) es una neoplasia fibroepitelial maligna de lento crecimiento que, aunque rara-

mente produce metástasis, tiene alto porcentaje de destrucción local y elevada morbilidad. El tricoepitelioma es un tumor fibroepitelial benigno, que puede presentarse en forma

solitaria o múltiple, esta última en un contexto familiar. El tricoepitelioma desmoplásico es una variante descrita hace más de veinticinco años, que se confundió con formas queratósicas de epiteloma basocelular cordonado. El CCB y los tricoepiteliomas son diagnósticos diferenciales clásicos en dermatopatología. La coexistencia de ambas entidades ha sido descrita, aunque la transformación maligna del tricoepitelioma es muy rara.

Se presenta un caso de asociación de tricoepiteliomas y de carcinomas basocelulares y se realiza una revisión de la bibliografía.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 68 años, quien consulta por presentar lesiones en dorso de nariz, surco nasogeniano y mentón de varios años de evolución. No presenta antecedentes personales de importancia. Como antecedentes familiares refiere que tres de sus hermanos tienen lesiones similares en cara.

Al examen físico se observan tres lesiones tumorales, hemisféricas, color rosado de 0,5-1 cm de diámetro aproximadamente, de superficie lisa, surcadas por telangiectasias, una de ellas pigmentada, asintomáticas, localizadas en

Foto 1. Tricoepiteliomas y epitelomas basocelulares en surcos nasogenianos.

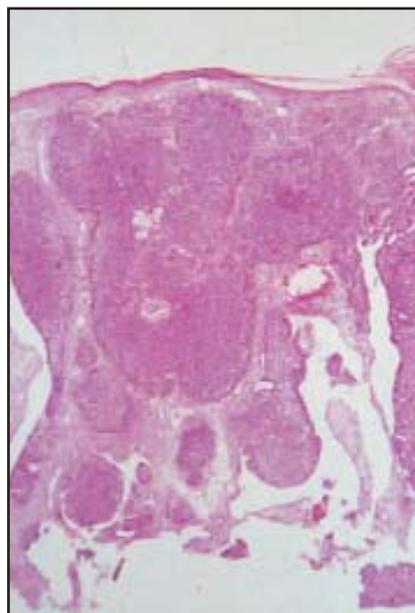


Foto 2. Tricoepiteliomas en surco nasogeniano izquierdo.

Foto 3. Lesión lobulada constituida por células basaloides con numerosos quistes córneos.

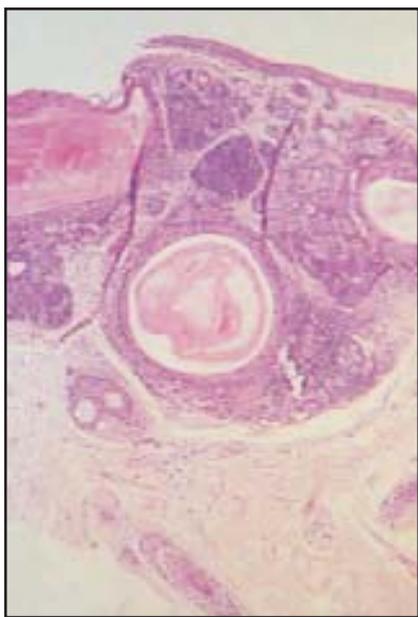


Foto 4. Nidos de células neoplásicas basaloides con escasos focos necróticos y retracción estromal.

el dorso de la nariz. También se observan múltiples pápulas color piel de 0,5 cm de diámetro, superficie lisa, algunas umbilicadas, consistencia firme, con tendencia a confluir, localizadas en surcos nasogenianos y mentón (Fotos 1 y 2). El resto del examen físico es normal.

Se realizó biopsia incisional de las lesiones de nariz y mentón que reveló: 1) Lesión lobulada constituida por células basaloides con disposición periférica en empalizada, masa tumoral rodeada de estroma mucinoso. Exhibe quistes córneos. 2) Nidos de células basaloides. Epidermis adelgazada. (Fotos 3 y 4)

Discusión

Los tricoepiteliomas son tumores benignos del folículo piloso, de histogénesis discutida. Afectan especialmente cuero cabelludo, cara, cuello y espalda. Se presentan en forma solitaria o múltiple, esta última de carácter heredo-familiar y de transmisión autosómica dominante.

Existe una variante descrita por Brownstein y Shapiro en 1977, el tricoepitelioma desmoplásico, conocido también como hamartoma epitelial esclerosante, el cual se confundió con formas queratósicas de epiteloma basocelular cordonado.¹

Clínicamente se presentan como pequeñas lesiones tumorales múltiples, que hacen aparición en la infancia o en la pubertad y se comportan como lesiones asintomáticas de lento crecimiento.

El carcinoma basocelular es un tumor maligno que, aunque raramente produce metástasis, tiene alto potencial de destrucción local. Es la neoplasia de piel más frecuente.²⁵

Brooke y Fordyce, hacia el año 1892, fueron los primeros en describir los tricoepiteliomas familiares como epithelioma adenoides cysticum.⁶

Durante el año 1894, White y Jarisch señalaron el desarrollo de epitelomas basocelulares sobre lesiones de tricoepiteliomas.

Hacia el año 1959, Howell y Caro establecieron un síndrome hereditario, raro, denominado síndrome del nevo basocelular, compuesto por múltiples carcinomas basocelulares de apariencia nevoide, quistes mandibulares y defectos del desarrollo principalmente óseo.

En 1976, Howell y Anderson concluyen que no existe transformación de tricoepiteliomas en CCB y que los casos descritos en la bibliografía no corresponden a CCB sino a casos no reconocidos del síndrome del nevo basocelular.^{7,8}

Clínicamente, las lesiones individuales de tricoepiteliomas múltiples tienden a ser menores en diámetro que las del tricoepitelioma solitario. Generalmente son pápulas hemisféricas o nódulos color piel o rosado de varios milímetros de diámetro, de superficie lisa, algunas veces surcadas por telangiectasias, rara vez hiperpigmentadas, localizadas en cara, con predilección por surcos nasogenianos, región preauricular y frente.²

Hasta el 35% de los tricoepiteliomas solitarios eran diagnosticados inicialmente por anatomía patológica como carcinomas basocelulares, lo que llevaba a tratamientos innecesariamente agresivos.²

La comprobación histológica de la transformación de tricoepitelioma en carcinoma basocelular, generalmente invasivo, se registra con baja frecuencia y se evidencia clínicamente por el cambio en la morfología macroscópica que sufren las lesiones; éstas aumentan de tamaño y se ulceran en superficie,^{5,7,9} fenómeno que motivó la consulta de la paciente.

Es imposible determinar si el CCB se desarrolla de tricoepiteliomas preexistentes o si la aparición de estos dos tipos de tumores es coincidente.⁵

En el caso que se presenta se evidenciaron las diferencias histológicas entre ambos y se descartó el síndrome del nevo basocelular, pero no es posible determinar si los CCB aparecieron de novo o se desarrollaron sobre tricoepiteliomas preexistentes. Existe en la bibliografía un caso de carcinoma basocelular nodular pigmentado originado en un tricoepitelioma solitario y esporádico.³

La causa de la transformación se desconoce, pero se mencionan los efectos carcinogénicos de la radiación ultravioleta.⁷

Dentro de los aspectos histológicos que diferencian el carcinoma basocelular del tricoepitelioma, se observan más semejanzas que diferencias (Cuadro 1).

Dentro de los diagnósticos diferenciales del tricoepitelioma

Cuadro 1. Características histológicas del carcinoma basocelular y del tricoepitelioma. (Modificado de Jaramillo Ayerbe).²

Carcinoma basocelular	Tricoepitelioma
Predomina epitelio	Predomina estroma
Agregados epiteliales que varían de forma y tamaño	Agregados epiteliales arborescentes, en encaje o cribados
Hendiduras estroma-parénquima	Hendiduras estroma-estroma
Estroma moderadamente fibroblástico que no simula tejido conectivo perianexial	Estroma marcadamente fibroblástico simula tejido conectivo perifolicular. No edema ni mucina
Sin colágeno alrededor de agregados de epitelio	Con colágeno alrededor de agregados epiteliales
Cuerpos papilares mesenquimáticos (raro)	Cuerpos papilares mesenquimáticos (frecuente)
Mucina epitelial presente	Mucina epitelial usualmente ausente
Necrosis de células epiteliales	No células necróticas
Agregados epiteliales grandes	Agregados epiteliales medianos
Diferenciación escamosa (poco frecuente)	Diferenciación escamosa
Figuras mitóticas epiteliales	Figuras mitóticas escasas o ausentes
Depósitos de melanina en células epiteliales y macrófagos adyacentes	Pigmento melánico (raro)
Pocos infiltrados inflamatorios	Infiltrados inflamatorios mononucleares
Conexiones epiteliales epidérmicas	Conexiones epiteliales epidérmicas infrecuentes
Ausencia de granulomas de tipo cuerpo extraño	Presencia de granulomas tipo cuerpo extraño

en la forma solitaria se encuentra el CCB nodular incipiente. En la forma múltiple, las lesiones usualmente comienzan a proliferar en la infancia y pueden ser confundidas con molusco contagioso. Con frecuencia los tricoepiteliomas múltiples se asocian con cilindroma y en un porcentaje menor con espiroadenoma ecrino.² Los tratamientos descritos en la bibliografía incluyen vaporización con láser de CO₂, radioterapia, criocirugía, cirugía convencional o cirugía de Mohs.¹²⁻²⁵

En esta paciente se realizó tratamiento de los CCB con criocirugía en dos tiempos, con ciclos de 30" cada uno, con muy buena respuesta. En lo que respecta a los tricoepiteliomas, serán tratados también con criocirugía, al finalizar la terapéutica de los CCB.

María Inés Diambra: S. Ortiz 2947 (1425) Capital
E-mail: midiambra@intramed.net.ar



Referencias

- Casas J, Gotlib N, Magnin P. Tricoepitelioma desmoplástico. *Rev Arg Derm* 1983; 64: 414-418
- Jaramillo Ayerbe F. Carcinoma basocelular originado en tricoepitelioma solitario. Diagnóstico diferencial histopatológico *Revista de la Sociedad Colombiana de Dermatología* 1992; 2(1):26-28
- Carsuzaa F, Carloz E, Lebeuf y col. Trichoépithéliomes multiples, cylindromes, grains de milium, dégénérescence carcinomateuse. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 746-748
- Wallace ML, Smoller BR. Trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision? *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 343-345
- Carapeto FJ. Tricoepitelioma múltiple con variable evolución de sus lesiones (Malignización y regresión espontánea). *Med Cut ILA* 1977; 1: 65-70
- Pariser R J. Multiple hereditary trichoepitheliomas and basal cell carcinomas. *Journal of Cutaneous*

- Pathology 1986;13: 111-117
7. Johnson SC, Bennett R. Occurrence of basal cell carcinoma among multiple trichoepitheliomas. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 322-326
8. Zarco Olivo C, Ortiz de Frutos FJ, Ivars Amoros J, y col. Desarrollo de epitelomas basocelulares sobre tricoepiteliomas hereditarios múltiples. *Actas Dermo-Sif.* 1989; 80 (6): 386-389
9. Cowen P, Connors T. Multiple hamartoma syndrome with trichoepitheliomas and basal cell carcinomas *Aust J Derm* 1985; 26: 118- 120
10. Harada H, Hashimoto K, Toi Y y col. Basal cell carcinoma occurring in multiple familial trichoepithelioma: detection of loss of heterozygosity in chromosome 9 q. *Arch Dermatol* 1997; 133: 666 – 667
11. Shapiro PE, Kopf AW. Familial multiple desmoplastic trichoepitheliomas. *Arch Dermatol* 1991; 127 (1): 83-87
12. Rosenbach A, Alster TS. Multiple trichoepitheliomas successfully treated with a high-energy, pulsed carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 1997; 23 (8): 708-710
13. Votruba M, Collins CM, Harrad RA. The management of solitary trichoepithelioma versus basal cell carcinoma. *Eye* 1998; 12 (1): 43-46
14. Sidhu SK, Wakelin SH, Wilkinson JD. Multiple familial trichoepitheliomas. *Cutis* 1999; 63(4): 239-240
15. Wheeland RG, Bailin PL, Kronberg E. Carbon dioxide (CO2) laser vaporization for the treatment of multiple trichoepithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10 (6): 470-475
16. Flores JT, Apfelberg DB, Maser MR, Lash H. Trichoepithelioma: successful treatment with the argon laser. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74(5): 694-698
17. Duhra P, Paul JC. Cryotherapy for multiple trichoepithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14 (12): 1413-1415
18. Sawchuk WS, Heald PW. CO2 laser treatment of trichoepithelioma with focused and defocused beam. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10(11): 905-907
19. Aygun C, Blum JE. Trichoepithelioma 100 years later: a case report supporting the radiotherapy. *Dermatology* 1993; 187(3): 209-212
20. Shaffelburg M, Miller R. Treatment of multiple trichoepithelioma with electrosurgery. *Dermatol Surg* 1998; 24(10): 1154-1156
21. Sajben FP, Ross EV. The use of the 1.0 mm handpiece in high energy, pulsed CO2 laser destruction of facial adnexial tumors. *Dermatol Surg* 1999; 25(1):41-44
22. Clarke J, Ioffreda M, Helm KF. Multiple familial trichoepitheliomas: a folliculosebaceous-apocrine genodermatosis. *Am J Dermatopathol* 2002 Oct; 24 (5): 402-405
23. Misago N, Narisawa Y. Basal cell carcinoma in association with multiple trichoepitheliomas. *Dermatology* 2001; 202(3): 261-265

*

El síndrome SAPHO (sinovitis-acné-pustulosis, hiperostosis, osteítis) es una afección recidivante que compromete la piel y tiene manifestaciones óseo-articulares. Los AINE y corticosteroides a veces no controlan la afección. Como tiene una acción inflamatoria destructora del hueso, la actividad de sustancias antiosteoclasticas, como los bisfosfonatos, parece útil. En este caso el ácido zoletrónico resultó exitoso.

Kopterides P
Arthritis Rheum 2004;50:2970-3
LF

*

Se comunica por primera vez el uso de azelastine y biscoclaurine en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático en un niño que no responde a la prednisona. Azelastine parece útil solo o en asociación.

Tadaatsu Ito
Allergol Int 2004;53:379
LF

*

El síndrome PFAPA comprende: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías. Afecta a niños y los cultivos de garganta son negativos. Responde bien a corticoides.

Kurtaran H
Turk J Pediatr 2004;46:354-6
LF

Remisión completa y prolongada con imiquimod al 5% de queratosis actínicas faciales múltiples recidivadas

Complete long term remission with Imiquimod 5% of multiples recurrent facial actinic keratosis

Adrián Alejandro Schejtman*, Rosa María Scuteri**, Mónica Susana Maiolino***, Gabriel Magariños****, José Schejtman*****

* Médico dermatólogo. ** Asesora médica, 3M Farmacéutica – Health Care División. Argentina & Uruguay. *** Médica dermatóloga. **** Médico patólogo. ***** Médico dermatólogo, Director Médico. Centro Dermatológico Schejtman, San Miguel, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha recepción: 23/2/05
Fecha aprobación: 14/4/05

Resumen

Las queratosis actínicas (QA) son procesos tumorales epidérmicos resultado de la proliferación de queratinocitos devenidos en neoplásicos, como consecuencia de la fotoexposición crónica a radiación ultravioleta, solar o de fuente artificial. Los factores predisponentes son la fotoexposición, la edad avanzada, la piel perteneciente a fototipos I a III, la inmunosupresión y la predisposición genética (xeroderma pigmentoso). El riesgo de progresión a carcinoma epidermoide en los pacientes con QA, según las distintas series, varía entre el 1 y el 16% a los 10 años.

El imiquimod es una imidazoquinolina, un modificador de la respuesta inmune local, aprobado por la FDA para el tratamiento de las verrugas anogenitales externas producidas por HPV y, recientemente, para el tratamiento de la QA y el carcinoma basocelular (BCC).

Adicionalmente, el imiquimod induce regresión tumoral no sólo en asociación con la intensa actividad de la respuesta inmune innata mediada por el sistema monocito-macrófago, sino también a través de la inducción de apoptosis.

Presentamos ocho casos de pacientes con afectación exclusivamente facial de queratosis actínicas, múltiple y recidivadas, la evolución de sus tratamientos con imiquimod al 5% y la remisión completa de las lesiones demostrada histológicamente en 2 de los 8 pacientes, luego del seguimiento a largo plazo (2 años), con una posología más cómoda, segura y corta (2 veces por semana por 4 semanas) que las descritas hasta el momento en bibliografía mundial (Dermatol Argent 2005;11(2):113-120).

Palabras clave: imiquimod; interferón; interleuquinas; modificador de la respuesta inmune; queratosis actínica.

Abstract

Actinic keratoses (AKs) are epidermic tumoral processes resulting from the proliferation of keratinocytes developed into neoplastic, as a result of chronic photo exposure to ultraviolet (UV) radiation, either of solar or artificial source. Risk factors for getting AK include such photo exposure, advancing age, skin type I to III, immunosuppression and genetic propensity (Xeroderma Pigmentosum). The risk of progressing into a Squamous Cell Carcinoma varies according to different series, between 1% and 16% of patients with AK each 10 years.

Imiquimod is an imidazoquinoline -the first molecule of a new generation of drugs that modify the local immune response- ap-

proved by the FDA for the treatment of external anogenital warts produced by HPV and, lately, for the treatment of AK and basal cell carcinoma (BCC).

Additionally imiquimod-induced Basal Cell Carcinoma regression is associated with a strong activity of the innate immune response, mediated by cells of macrophage-monocyte origin and is associated also with the induction of apoptosis.

We present eight cases of patients with multiple, recurrent exclusively facial AK, the evolution of their treatments, and the complete remission of the lesions, histologically proved after a long term follow-up, with a securer, shorter and more comfortable posology than those described up-to-date on the world literature and rehearsed in this pathology (Dermatol Argent 2005;11(2):113-120).

Introducción

La queratosis actínica (QA) es una dermatosis preneoplásica, según Dubreuil (III Congreso Internacional de Dermatología, Londres 1896),^{1,2} mientras que Bloch, en 1932, la define como "aqueellos cambios tisulares cuya evolución natural llevan al desarrollo de un tumor maligno".³ Actualmente, Ackerman,⁴ la considera una neoplasia in situ (carcinoma espinocelular [CE] in situ).^{5,9}

Es la dermatosis preneoplásica más frecuente: se observa en casi el 100% de los adultos mayores de 40 años, de raza blanca, sobre piel fotoexpuesta; se genera por efecto acumulativo de la radiación ultravioleta (RUV) y sobre alteraciones cromosómicas previamente determinadas.

Las personas con mayor predisposición a padecerlas son las que tienen fototipo cutáneo I a III, sobre todo cuando han abusado del sol o han transcurrido gran parte de su vida a la intemperie, sin protección solar: campesinos, marineros, camioneros, entre otros.¹⁰

Clínicamente, se presentan como pápulas o placas hiperqueratósicas, eritematosas, localizadas en áreas fotoexpuestas, sumamente recurrentes ante distintas alternativas terapéuticas. Característicamente se conocen tres evoluciones posibles: la permanencia como tal a lo largo de su evolución, la involución espontánea y la transformación neoplásica. La involución espontánea está descrita en más del 25% de los casos, y se cree que el sistema inmunológico jugaría un rol importante en este proceso, a través del incremento de las citoquinas producidas por linfocitos Th1 (IFN- α , IL-2, IL-10 y TNF- α) (Cuadro 1), ya descrito en el carcinoma de células basales con fenómeno de regresión espontánea. El riesgo de desarrollar cáncer cutáneo a partir de una QA diagnosticada está calculado entre el 1 y el 16% a los 10 años.²

También se ha demostrado, en la QA, la mutación del antioncogén p53, originalmente estudiado y determinado en más del 90% de los carcinomas espinocelulares.¹¹

El imiquimod es una imidazoquinolina, la primera molécula de una nueva generación de fármacos modificadores de la respuesta inmune local, aprobado por la FDA para el tratamiento de las verrugas anogenitales externas producidas por HPV¹² y recientemente también para la QA¹³ y el carcinoma basocelular (BCC).

Hay múltiples publicaciones anecdóticas y ensayos clínicos controlados con placebo que muestran su acción y efectivi-

dad sobre otras patologías neoplásicas,¹⁴ como el carcinoma basocelular,¹⁵⁻²⁰ la enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat,²¹⁻²⁴ carcinoma espinocelular,^{25,26} lentigo maligno,^{27,28} etc.

Sobre el sitio de aplicación, el fármaco induce aumento de los niveles de interferón-alfa (IFN- α), interleuquinas (IL) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) (Cuadro 1),^{29,30} activación de las células dendríticas y macrófagos, así como de otras células, vía el receptor de membrana Toll-like.^{7,31,32} lo que implica que la estimulación local de la respuesta inmune innata y adquirida juegan un rol importante en la curación y disminución de las recidivas de las verrugas producidas por HPV.³³ Un mecanismo similar puede estar involucrado en el tratamiento de la QA, resultado del aumento de la producción, por los queratinocitos, de IFN- α , IL-6, IL-8 e IL-10.³⁴

Son múltiples las publicaciones que muestran la acción de este fármaco sobre las QA, con alta tasa de remisión y muy baja tasa de recidiva.³⁵⁻³⁹

El tratamiento in vitro de queratinocitos con imiquimod produjo incrementos en la expresión de IFN- α , IL-6 e IL-8. El IFN- α , entre otras citoquinas, actúa sobre las células natural killer (NK) confiriéndoles propiedades antitumorales, actividad verificada en una serie de líneas celulares de tumores sólidos.^{40,41}

El IFN- α estimula los linfocitos NK, e indirectamente los linfocitos T. El mecanismo indirecto que ejerce el IFN- α es la estimulación de los linfocitos Th1 (helper) para la producción de IL-12 e IFN- γ ,¹² siendo finalmente estos últimos los responsables de estimular la producción de linfocitos T citotóxicos y de memoria, que serían los responsables de la respuesta antiviral y antitumoral observada en asociación con el uso de imiquimod y como manifestación de la respuesta de inmunidad celular adquirida.^{29,42}

Adicionalmente, el imiquimod induce regresión del carcinoma basocelular, no sólo asociado con la intensa actividad de la respuesta inmune innata mediada por el sistema monocito-macrófago, sino también a través de la inducción de apoptosis.^{43,44}

El imiquimod presenta, con respecto a otros esquemas terapéuticos habituales, tres ventajas: 1) es una terapia de autoaplicación por el paciente, 2) es la estimulación de los mecanismos naturales de defensa local del paciente, y 3) la "especificidad y memoria" que confiere la respuesta inmune celular frente a las células enfermas, a diferencia de la inespecifici-

cidad de la cirugía, crioterapia, electrodisecación o el láser.³⁷ En comparación con el 5-fluorouracilo, el imiquimod presenta menor reacción lesional secundaria (citotoxicidad y destrucción del tejido).

Este estudio tiene como objetivo mostrar la eficacia, la alta tasa de remisión a largo plazo (más de 18 meses, con una media de seguimiento de 24,5 meses) y la seguridad en el uso de imiquimod, con una posología cómoda y segura, además de ser el esquema más corto de tratamiento ensayado hasta la actualidad para esta patología.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con queratosis actínicas faciales recidivadas, vistos entre enero de 2001 y diciembre de 2002, en un estudio abierto de seguridad y eficacia con imiquimod crema al 5%, de aplicación trisemanal nocturna, durante 4 semanas.

Todos habían sido tratados previamente con algún método terapéutico estándar habitual: criocirugía, electrofulguración y curetaje, 5-fluorouracilo, ácido tricloroacético y ácido retinoico.

Al momento de la consulta todos presentaban recidiva de lesiones únicas o múltiples, y fueron incluidos en este ensayo piloto si se encontraban libres de tratamientos en los últimos 180 días y no referían sensibilización aparente a medicamento alguno.

Los participantes firmaron el consentimiento informado según las normas establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 52da. Asamblea General, Edimburgo, Escocia, de octubre de 2000.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con imiquimod en crema al 5% (Aldara MR 3M Farmacéutica, Laboratorio Sildus), en un esquema de autoaplicación nocturna, con previa

y posterior higiene de la zona (luego de 6-8 horas de acción), tres veces por semana, durante 4 semanas.

En la primera consulta se realizó el examen clínico-dermatológico, se fotografiaron las lesiones, se chequearon los criterios de inclusión y exclusión, se solicitó la firma del consentimiento informado y se realizó la biopsia de la lesión más representativa, mediante punch de entre 3 y 4 mm de diámetro, para confirmar el diagnóstico.

Se llevó a cabo el estudio histopatológico mediante la realización de cortes histológicos de 5 micras coloreados con hematoxilina y eosina.

En la segunda consulta, confirmado el diagnóstico, se implementó esquema de tratamiento propuesto.

Las lesiones se evaluaron clínicamente y fueron fotografiadas, en la segunda y en la cuarta semana, y 30 días posttratamiento.

Se realizaron biopsias de control a las seis semanas postratamiento en los casos 1 y 3. Se realizó el seguimiento clínico-dermatológico semestral de todos los pacientes.

Resultados y casuística

Cumplieron los criterios de inclusión al estudio 8 pacientes, con un rango de edad de 62 a 82 años (media de 71,9 años) y neto predominio del sexo femenino (6 casos) sobre el masculino (2 casos) (Cuadro 2).

Los efectos adversos locales que presentaron los pacientes se detallan en el Cuadro 3. Todos tuvieron carácter transitorio y sólo la paciente del caso 4 presentón fiebre que requirió suspensión temporaria por 7 días, completando luego el esquema de 4 semanas propuesto inicialmente, sin presentar complicaciones adicionales.

Todos completaron el tratamiento y alcanzaron la remisión total de las lesiones tratadas (Fotos 1, 2, 3 y 4), con persistencia de secuelas pigmentarias eritematosas y/o hipopigmenta-

Foto 1. Paciente caso 1. Pretratamiento.

Foto 2. Paciente caso 1. Postratamiento.

Foto 3. Paciente caso 4. Pretratamiento.

Foto 4. Paciente caso 4. Postratamiento.

Cuadro 1. Reseña de las acciones de las citoquinas inducidas por imiquimod.⁴

Citoquina	Antiproliferativo	Reducción desarrollo celular
Interferón α (IFN- α)	Antiangiogénico	Reducción crecimiento vascular tumoral
	Antiviral	Estimulación de la respuesta inmune celular antiviral
	Mejora reconocimiento inmune	Incrementa la presentación antigénica sobre la superficie celular
	Activación de linfocitos natural-killer	Destrucción de células tumorales infectadas por virus
Interleuquinas (IL)	Atracción de neutrófilos	Fagocitosis de células tumorales tumorales e infectadas por virus
	Inmunomodulación	Mejora la inmunidad por LTh1 y LT citotóxicos
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Inflamación local	Atracción de células involucradas en respuesta inflamatoria

LTh1: Linfocito T tipo helper 1

ción de algunas lesiones (Cuadro 3).

Un paciente (caso 4) presentó, como efecto adverso sistémico, fiebre, que remitió con la suspensión y le permitió reanudar el tratamiento a los 7 días, sin ulteriores complicaciones. El seguimiento de la evolución postratamiento de los pacientes se realizó cada 6 meses, y el tiempo total de control fue

de entre 18 y 42 meses (promedio de 24,5 meses), sin observarse recidivas de las lesiones en las zonas tratadas.

Histopatología

En los cortes de las biopsias iniciales de los casos analizados se observó hiper cromasia nuclear, pérdida de la polaridad ce-

Cuadro 2. Resumen de pacientes con queratosis actínicas tratadas con imiquimod.

N° Paciente	Edad (años)	Sexo (M/F)	Sitio	Fototipo	Trat. Previos	Coexistencia de tumor	Remisión de las lesiones	Seguimiento postratamiento
1	62	F	Reg. frontal, malar y nasal	I	AR ACTA	no	Completa	22 meses
2	72	F	Dorso nasal, reg. malar izq.	I	AR ACTA	no	Completa	18 meses
3	69	F	Reg. frontal	II	criocirugía	no	Completa	22 meses
4	76	F	Reg. frontal, nasal, mejillas bilat.	I	criocirugía 5-FU	no	Completa	42 meses
5	82	M	Reg. frontal, malar y sienes	I	5-FU criocirugía	sí	Completa	28 meses
6	71	F	Puente nasal, entrecejo, mejillas	I	AR	no	Completa	18 meses
7	71	M	Cuero cabelludo, reg. frontal, sienes, nasal.	II	criocirugía	sí	Completa	28 meses
8	75	F	Reg. frontal, malar, nasal	I	5-F Ucriocirugía	sí	Completa	18 meses

F, femenino; M, masculino; Reg., región; AR, ácido retinoico; ACTA, ácido tricloraacético; 5-FU, 5-fluorouracilo.

Cuadro 3. Reseña de los efectos adversos y las secuelas.

N° Paciente	Efectos adversos	Secuelas
1	Eritema, prurito,	Eritema, telangiectasias
2	Eritema, eccema, prurito, costras	Eritema
3	Eritema, eccema, costras serohemáticas	Eritema, hipopigmentación
4	Eritema, eccema, prurito, fiebre, dolor	Hipopigmentación
5	No presentó	Eritema
6	Eritema, eccema, dolor	Eritema
7	No presentó	No presenta
8	Eritema, edema, prurito	Eritema

lular, incremento del recuento mitótico y alteraciones en la maduración de los queratinocitos.

Las biopsias postratamiento demostraron leve fibrosis en la dermis papilar, incremento de la microvasculatura del plexo subpapilar e infiltrados linfoides superficiales, sin atipias remanentes en los queratinocitos de la epidermis.

Comentario

En este trabajo mostramos nuestra experiencia sobre 8 pacientes con QA faciales múltiples, recidivantes, con imiquimod en crema al 5% en un esquema de tratamiento corto de 4 semanas, seguro y eficaz.

La desaparición total de las lesiones en todos nuestros pacientes, sin nuevas lesiones o recurrencias de las anteriores en el período de seguimiento prolongado (promedio de 24,5 meses), tanto clínica como histopatológicamente, evidencia una nueva posibilidad terapéutica para un proceso que, según diversos autores (Ackermann), ya es considerado neoplásico.

Un trabajo publicado recientemente sobre 29 pacientes, con un esquema de terapia corta de 3 semanas iniciales y 3 semanas opcionales si la desaparición de las lesiones no superaba el 75%, mostró una efectividad de 72%.⁴⁵

No hemos observado, luego del período de seguimiento prolongado, recurrencia en ninguno de los 8 pacientes, la cual constituye un problema común en el tratamiento de las QA con otras estrategias terapéuticas (criocirugía, electrofulguración y curetaje, 5-FU).

El imiquimod fue bien tolerado por los enfermos. Generalmente se observó eritema, edema y prurito (dolor y fiebre sólo en uno de ellos), cuando con otros esquemas terapéuticos (crioterapia, electrofulguración, curetaje) es frecuente el dolor, la hiperpigmentación y la cicatrización defectuosa. En algunos de los pacientes se constató, como secuelas, eritema, telangiectasias e hipopigmentación; en ellos (y no por casualidad) las lesiones presentaban un patrón clínico más inflamatorio y la respuesta al tratamiento tuvo un carácter más intenso.

Como el mecanismo de acción propuesto del imiquimod depende de la activación de la respuesta inmune innata y celular,⁴⁶ la ocurrencia de eritema e inflamación local son previsi-

bles, ya que la producción de TNF- α , el infiltrado de células del sistema monocito-macrofágico e inmunológicas con efecto citotóxico así como la apoptosis y su resultado son verosímilmente responsables de estas manifestaciones en forma habitual. Los cambios cutáneos eritematosos, entonces, pueden ser usados como marcador clínico del comienzo de la respuesta inmune frente al tratamiento.

Tanto la QA como el carcinoma epidermoide tienen alterado el p53, en tanto que la delección de la región 9p21 que codifica para el supresor p16 (INK4 α) sólo está alterada en el CE, por lo que un grupo de autores han postulado que la progresión de las QA a CE podría involucrar la inactivación del p16.⁴⁷ Por el momento no podemos predecir clínicamente qué tipo de lesiones puede seguir esa evolución, por lo que el tratamiento temprano y extenso parece ser de beneficio para abortar potenciales carcinomas.

Debido a que la depresión del sistema inmune inducida por las radiaciones ultravioletas puede jugar un rol importante entre los factores etiológicos de las QA y su evolución a CE, proponemos al imiquimod como un candidato terapéutico ideal.

En la reciente aprobación de la FDA, el esquema de tratamiento utilizado para QA fue bisemanal durante 16 semanas, en tanto que para verrugas anogenitales la dosis sugerida es trisemanal por 12 semanas.

Este estudio piloto tuvo como objetivo mostrar la alta eficacia (100% de remisión total sin recidivas en el seguimiento de más de 2 años) y la seguridad del uso de imiquimod con la posología más cómoda, segura y corta descrita hasta el momento en la bibliografía mundial.

Nuevos ensayos clínicos con mayor número de pacientes y multicéntricos ayudarán a demostrar que este nuevo esquema terapéutico puede ser una alternativa útil y segura, por su alta eficacia y baja recidiva, muy buena tolerancia y aceptación de los pacientes, en el tratamiento de las queratosis actínicas.

.....
Dr. Adrián Alejandro Schejtman: Paunero 1994 - San Miguel - Pcia. Bs. As (1663) - Rep. Argentina
e-mail: info@centrodepiel.com.ar
.....



Referencias

- Camacho F. Precáncer epitelial cutáneo-mucoso. Armijo M, Camacho F. Tratado de Dermatología. Vol. I. Grupo Aula Médica. 1º Edición. España. 1998; pp. 437-453.
- Persaud A, Shamuelova E, Shearer D y col. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:553-556.
- Mc Kie RM. Tumores Cutáneos. Rook, A., Wilkinson, D., Ebling, F y cols. Tratado de Dermatología. Vol. III. Ed. Doyma. 4º Edición. España. 1989; pp. 2577-2688.
- Ackerman A. Respect at last for solar keratosis. *Dermatopathology: Practical & Conceptual* 1997;3:101-103.
- Lober B, Lober C. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000;93:846-850.
- Glogau R. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(suppl):s23-s24.
- Mittelbronn M, Mullins D, Ramos-Caro F y col. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37:677-681.
- Lebwohl M. Actinic Keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl. 66):31-33.
- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1, Part 2):11-17.
- Salasche S. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7.
- Ziegler A, Jonason A, Leffell D y col. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372:773-776.
- Tyring S. Immune-Response Modifiers: A New Paradigm in the Treatment of Human Papillomavirus. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000;61:584-596.
- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis. Results from two phase III, randomized, double blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50 (5):714-721.
- Tyring S, Conant M, Marini M, Van der Meijden W, Washnik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002;41:810-816.
- Beutner K, Geisse J, Helman D y col. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1002-1007.
- Shumack S, Robinson J, Kossard S y col. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the nodular basal cell carcinoma. Comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;38:1165-1171.
- Cowen E, Gail Mercurio M, Gaspari A. An open case series of patients with basal cell carcinoma with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:5240-248.
- Sterry W, Ruzicka T, Herrera E y col. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002;147:122-136.
- Geisse J, Rich P, Pandya A y col. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:390-398.
- Dummer R, Urosevic M, Kempf W, et al. Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work?. *Br J Dermatol* 2003;149 (Suppl. 66):57-58.
- Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J y col. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44 (3):462-470.
- Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and Erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl 66:43-47.
- Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history, presentation biology and treatment. *Australas J Dermatol* 2004;45 (1):1-11.
- Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003;2 (6):669-673.
- Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18 (1):93-95.
- Borucki U, Metz D. Topical treatment of lentigo maligna melanoma with imiquimod 5% cream. *Dermatology* 2003;207 (3):326-328.
- Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149(suppl 66):66-69.
- Powell A, Russell-Jones R, Barlow R. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(1):15-21.
- Miller R, Gerster M, Owens H, Slade M y cols. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharm* 1999; 21:1-14.
- Sanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:571-577.
- Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2:675-680.
- Meyer T, Nindl I, Schmook T et al. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl. 66):9-13.
- Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3(2):196-200.
- Eedy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology? *Br J Dermatol* 2002;147:1-6.
- Salasche S, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratosis of the face and scalp with 5% imiquimod cream: An open label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:571-577.
- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, y col. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144:1050-1058.
- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, y col. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1498-1502.
- Marini M, Starck F, Magariños G. Utilización de imiquimod en crema al 5% para el tratamiento de carcinomas basocelulares y queratosis actínicas. Nuestra experiencia en 60 pacientes. *Act Terap Dermatol* 2004;27:98-104.
- Smith K, Germain M, Yeager J y col. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:497-501.
- Sidky Y, Borden E, Weeks C. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992;52:3528-3533.
- Martin-Garcia RF. New insights into imiquimod mechanisms of action. *J Drugs Dermatol* 2004;3(3):247-249.
- Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol* 2003;121(5):1205-1209.
- Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, Berman B. Evaluation of superficial basal cell carcinomas al-

- ter treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg* 2003;29(12): 1181-1185.
44. Schon MP, Wienrich BG, Drewniok C et al. Death receptor-independent apoptosis in malignant melanoma induced by the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Invest Dermatol* 2004;122(5):1266-1276.
45. Chen K, Yap L, Marks R. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol* 2003; 44(4): 250-255.
46. Marini M, Miller R, Bernan B, Flowers F, Salasche S. Effect of immune response modification by imiquimod 5% cream in dermatological conditions. *Int J Dermatol* 2002;41(Supl 1 – mayo):1-20.
47. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E et al. Progresion of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlatos with deletion of the 9p21 region encoding the p16 (INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett* 2002;176:205-214.

*

La reactivación de cicatrices ya existentes como manifestación de sarcoidosis es un dato clínico poco reconocido. En el caso que se comunica, la radiografía de tórax mostró imágenes hiliares compatibles con sarcoidosis y el tratamiento con corticoides resolvió el cuadro.

Sorabjee JS
Postgrad Med J 2005;81:60-61
LF

*

Imatinib es uno de los principales agentes terapéuticos actualmente en uso para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Se comunica el caso de un paciente que desarrolló síndrome de Sweet en dos oportunidades, a posteriori de la administración de imatinib.

Ayirookuzhi SJ
Arch Dermatol 2005;141:368-70
LF

*

Un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, zileuton, disminuye el número de lesiones inflamatorias en el acné moderado e inhibe, en forma transitoria, la síntesis de lípidos sebáceos.

Zouboulis Ch C
Dermatology 2005;210:36-8
LF

Estimado lector: recuerde actualizar su domicilio en nuestra base de datos, para una correcta recepción de *Dermatología Argentina*.

SECCIÓN TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Dermatosis sugestivas de estadio temprano de linfoma cutáneo de células T

Skin lesions suggestive of early cutaneous T cell lymphoma

Alejandro Ruiz Lascano*, Iliana Garay**, María Kurpis, ***, Teresita Alvarellos****, Eduardo Cuestas *****, Alberto Woscoff*****

*Jefe de Servicio de Dermatología. Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Profesor y Director de la Carrera de Posgrado de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. **Médica del Servicio Dermatología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. *** Médica de Anatomía Patológica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. **** Jefe del Servicio de Biología Molecular, Fundación para el Progreso de la Medicina. ***** Departamento de Docencia e Investigación. Área de Epidemiología Clínica y Bioestadística Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. ***** Profesor consulto Titular de Dermatología, Universidad Nacional de Buenos Aires.

Fecha recepción: 17/3/05
Fecha aprobación: 28/4/05

Resumen

Antecedentes: El linfoma cutáneo de células T (LCCT) es una enfermedad de baja prevalencia, sus cuadros clínicos son variados y la histopatología difícil y controvertida en los estadios iniciales. El diagnóstico temprano es un factor pronóstico de importancia. La ausencia de cuadros clínicos específicos y de criterios histopatológicos universalmente aceptados para los estadios iniciales demoran el diagnóstico, el cual aún sigue siendo muy tardío.

Objetivo: Diagnosticar el LCCT en estadio inicial.

Materiales y métodos: Realizamos un trabajo prospectivo, de seguimiento y pronóstico, a lo largo de cinco años. Estudiamos 42 pacientes que consultaron por cuadros clínico-histopatológicos de dermatosis sugestivas de estadio temprano de LCCT. A todos se les realizó, al menos una vez al año, examen clínico, histopatológico, inmunohistoquímico y de biología molecular (PCR).

El análisis estadístico aplicado fue el de límites de confianza de 95% en resultados extremos, además se utilizó el CIA (Confidence Interval Analysis) para evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las variables estudiadas.

Resultados: De los 42 pacientes, 14 (33,3%) presentaron un cuadro clínico-histopatológico considerado como LCCT incipiente: los restantes 28 (66,7%) tuvieron un diagnóstico de probable-posible LCCT.

El cuadro clínico predominante en el grupo de LCCT incipiente fue el de micosis fungoide en parche y mostró una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 39%.

El criterio histopatológico más importante considerado como diagnóstico de LCCT incipiente fue la citomorfología (linfocitos marcocarióticos con núcleos convolutos de aspecto cerebroide), que mostró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%.

La inmunomarcación nos permitió determinar el inmunofenotipo T de los infiltrados.

La biología molecular (PCR) tuvo una sensibilidad de 78,6%, una especificidad del 65,4% y un valor predictivo positivo de 55%.

Conclusiones: El estudio muestra que el diagnóstico del LCCT incipiente es posible y el cuadro clínico predominante es la micosis fungoide clásica; su clínica es sensible pero no específica.

El criterio diagnóstico más importante basado en la citomorfología es el histopatológico, constituyendo el patrón de referencia del diagnóstico.

Los métodos complementarios son útiles en el contexto clínico-histopatológico; se confirmó el inmunofenotipo T en todos los casos y la monoclonalidad tuvo alta sensibilidad, menor especificidad y valor predictivo positivo de solo el 55% (Dermatol Argent 2005;11(2):122-130).

Palabras clave: linfoma cutáneo de células T; diagnóstico temprano

Abstract

Antecedents: Cutaneous T-cell lymphoma is a disease of low prevalence. Clinical patterns are varied, being its histopathology not only difficult but also controversial within the initial stages. Early diagnosis is an important prognostic factor. Lack of specific clinical patterns as well as absence of histopathological criteria universally accepted for the initial stages delay the diagnosis which is still very late in itself (per se).

Objective: Cutaneous T-Cell lymphoma diagnosis at initial stage

Methods and Material: Prospective research for study and prognosis was carried out during a five years period of time. Forty two (42) patients who consulted us about histopathological - clinical patterns of suggestive dermatosis in cutaneous T-cell lymphoma during initial stages were studied. Clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular biology examinations were carried out to all of them at least once a year. Statistical analysis with a range of confidence of 95% in extreme results as well as Confidence Internal Analysis were used in this research to evaluate, sensibility, specification, positive predictable value and negative predictable value of the studied variables.

Results: Fourteen (33.3%) patients within the above mentioned group of forty-two (42) patients showed a histopathological clinical pattern considered as incipient cutaneous T-cell lymphoma. The rest of the patients (28; 66.7%) had a probable- possible cutaneous lymphoma diagnosis.

Patch stage mycosis fungoides was the predominant clinical - pattern within the incipient cutaneous T- cell lymphoma group. It showed a sensibility of 85.7% and a specificity of 39%

Cytomorphology (macrocytological lymphocytes with convoluted nucleus of cerebral feature) was the main histopathological criterion considered as an incipient cutaneous T-cell lymphoma diagnosis. It showed a sensibility, a specificity, a positive predictable value and a negative predictable value of 100%

Immunostaining allowed us to set the T-immunophenotype of the infiltrate. Molecular biology showed a sensibility of 78.6%, a specificity of 65.4% and a positive predictable value of 55%

Conclusions: Incipient cutaneous T-cell lymphoma diagnosis is shown as something possible to be set, being its predominant clinical pattern the classical mycosis fungoides. Its clinical pattern is sensible but not specificity.

Cytomorphology is the main diagnosis criterion, being the reference pattern of diagnosis as well.

Complementary methods are useful within a clinical - histopathological context, being the T-immunophenotype confirmed in all cases. The study shows a high monoclonal sensibility, a lower specification and a positive predictable value of 55% (Dermatol Argent 2005;11(2):122-130).

Key words: cutaneous T-cell lymphoma; early diagnosis.

Introducción

Si bien el LCCT es una enfermedad de baja prevalencia, es el linfoma más frecuente de la piel, su incidencia en los Estados Unidos es de 0,42 por 100000 por año y está aumentando en las últimas décadas. Representa algo más del 2% de los linfomas en general.¹

Los cuadros clínicos del LCCT pueden ser muy diferentes, presentándose como lesiones eritemato-escamosas con escamas finas, o como lesiones hipocrómicas,² discrómicas o purpúricas.³ También se han descrito cuadros ampollares,⁴ prurito en piel aparentemente sana,^{5,6} queratodermia,⁷ eritema anular centrífugo,⁸ mucinosis folicular,^{9,10} o pacientes con lesiones pápulo-necróticas, además de placas, tumores o eritrodermia en estadios más avanzados. La variante clásica de la micosis fungoide, que se presenta en sus estadios iniciales como máculas eritematosas con descamación fina, es el cuadro más frecuente.

El cuadro histopatológico es muy importante en el diagnósti-

co, pero difiere según las lesiones y es difícil y controvertido en los estadios tempranos, ya que existen dermatosis crónicas que pueden simular esta enfermedad. Los métodos complementarios de diagnóstico, como la técnica de inmunohistoquímica y la biología molecular, pueden ayudar a clasificar como LCCT a cuadros clínicos no reconocidos previamente. El diagnóstico histopatológico de LCCT con hematoxilina-eosina (HE) se basa en criterios citomorfológicos y arquitecturales. Dentro de los primeros, se pretende identificar linfocitos T macrocarióticos irregulares, de núcleos cerebriformes. En estadios iniciales estos linfocitos se ubican en dermis superior y unión dermoepidérmica, algunos migran a la epidermis (epidermotropismo), pudiendo disponerse en forma aislada o agrupada y constituyendo los microabscesos de Pautrier.^{11,12} No existen en la actualidad criterios universalmente aceptados en el campo de la histopatología para el diagnóstico de estadios tempranos del LCCT, debido a que en esta etapa de la enfermedad es difícil la diferenciación con simulado-

res inflamatorios. Sin embargo, para algunos autores como Santucci y colaboradores (2000), del grupo de estudio de linfoma cutáneo de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), la utilización de ciertos parámetros citomorfológicos ayudan al diagnóstico. Consideran la presencia de células T de núcleos convolutos, cerebriformes de tamaño mediano a grande (7-9 micras) aisladas o agrupadas en la epidermis y en pequeños conglomerados en la dermis como el criterio más importante.¹³ En otro trabajo, este autor y sus colaboradores, entre ellos Gunter Burg, concluyen que la concordancia y reproducibilidad de los criterios histopatológicos para el LCCT son comparables a los de otros campos de la patología.¹⁴ Sin embargo, otros autores no están de acuerdo con los criterios establecidos por la EORTC. Albert Yeh y colaboradores (2001), de la Universidades de Arkansas y de Duke de Estados Unidos,¹⁵ reconociendo que el diagnóstico temprano del LCCT es un desafío para dermatólogos y dermatopatólogos, realizan un trabajo en el cual siete patólogos estudian de manera retrospectiva 30 casos de LCCT en estadios iniciales y 30 casos de dermatitis espongiformes (de interfase). Concluyen que no es posible distinguir la micosis fungoides de las dermatitis espongiformes, basándose solo en la atipia linfocítica en la epidermis y en la dermis. La técnica de inmunohistoquímica es útil para determinar subpoblaciones linfocitarias. El panel más utilizado está constituido por anticuerpos para moléculas de superficie: CD3, CD4, CD8, CD20, CD30, CD56, y la molécula nuclear Ki67 (MIB1).¹⁶

La biología molecular determina la monoclonalidad del infiltrado linfocitario, expresada por la proliferación de un único clon celular. La técnica actualmente utilizada para la amplificación de los rearrreglos del gen gamma y delta del receptor antigénico de linfocito T (TCR) es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), más sensible que el análisis por Southern blot y técnicamente más sencillo para pequeñas muestras de piel.^{17,18} Actualmente es importante considerar que la presencia de un clon dominante no es equivalente a una enfermedad clínicamente maligna. Esta situación ha llevado a algunos autores a reconocer como benigna una entidad denominada dermatitis clonal. Sin embargo, los mismos autores advierten que algunas de estas dermatitis se transforman en micosis fungoides.^{19,20}

El diagnóstico temprano del LCCT es un factor pronóstico de importancia, hoy se conoce que los pacientes con micosis fungoide que son tratados en estadios iniciales tienen una sobrevida igual a la de la población normal,²¹⁻²⁴ mientras que los casos más avanzados solo viven pocos años a pesar de los tratamientos realizados.²⁵ El tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico es de alrededor de 6 años.¹ Este largo período posiblemente se debe a la ausencia de criterios diagnósticos confiables para los estadios iniciales e influye no sólo en la morbilidad sino también en la morta-

lidad de los pacientes.

Algunos autores como Gunter Burg apoyan el concepto de enfermedades precursoras del LCCT,^{26,27} pero ello es controvertido, ya que su existencia se sostiene en hallazgos histopatológicos solo sugestivos. Estos síndromes conocidos como premalignos o prelinfomas T son usualmente reconocidos de manera retrospectiva.²⁸ En desacuerdo con esta teoría, Bernard Ackerman (1996) considera que las dermatitis llamadas prelinfomas fundamentalmente las parapsoriasis, son linfomas desde el comienzo, y que cuando se las considere como tal, se producirá un aumento muy importante de la incidencia del LCCT, como ha sucedido con la incidencia del melanoma.²⁹

En resumen, la ausencia de un cuadro clínico específico y de criterios histopatológicos universalmente aceptados para los estadios iniciales del LCCT demoran el diagnóstico, el cual aún sigue siendo muy tardío. Por ello, en la actualidad esta patología presenta tres problemas principales a investigar :

- 1 ¿Es posible el diagnóstico del LCCT en estadio inicial?
- 2 ¿Cuál o cuáles son los cuadros clínicos e histopatológicos del LCCT incipiente? ¿Se pueden establecer criterios que permitan diferenciarlos de las dermatosis simuladoras de esta patología?
- 3 ¿Cuál es la utilidad de métodos complementarios como la inmunohistoquímica y la biología molecular en el diagnóstico del LCCT incipiente?

El objetivo del trabajo fue diagnosticar el LCCT en estadio temprano determinando sus manifestaciones clínico-histopatológicas iniciales y evaluando, además, la utilidad de la biología molecular.

Material y métodos

Realizamos un trabajo prospectivo a lo largo de cinco años, desde octubre de 1997 a septiembre de 2002, en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado de Córdoba. El grupo estudiado estuvo integrado por pacientes que consultaron por cuadros clínico-histopatológicos de dermatosis sugestivas de estadio temprano de linfoma cutáneo de células T, es decir que insinuaban la enfermedad.

El diseño metodológico escogido fue el de un trabajo de seguimiento y pronóstico, mediante el cual se pudo conocer el curso clínico-histopatológico de la enfermedad con el objetivo de hacer juicios diagnósticos y pronósticos.³⁰ Los pacientes fueron incluidos en un punto temprano en el curso de la enfermedad; su incorporación no fue necesariamente simultánea.

El examen de los resultados de los investigadores fue a ciegas con respecto a otras características de los pacientes. Esto evitó el sesgo de sospecha diagnóstica y el sesgo de expectativa. Los análisis estadísticos aplicados fueron el de límites de confianza de 95% en resultados extremos, el CIA (Confidence In-

terval Analysis) para evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las variables estudiadas, y el estudio de concordancia clínica a doble ciego (intraobservador) para validar los criterios clínicos de inclusión.

Los exámenes se concretaron de la siguiente manera:

1. Examen clínico: búsqueda de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad.

2. Histopatología: las muestras fueron remitidas sin información clínica. Se utilizaron técnicas de rutina y coloración de hematoxilina-eosina para el estudio citomorfológico y arquitectural de los linfocitos.

3. Inmunohistoquímica: se utilizó un panel de anticuerpos CD3, CD4, CD8, CD20, CD30, CD56, Ki67.

4. Biología molecular: se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para las cadenas gamma y delta del receptor TCR. El material era enviado sin información histopatológica.

5. Criterios de inclusión (Figura 1): pacientes con cuadros clínicos sugestivos de estadio temprano de LCCT. La variedad de los cuadros clínicos descritos determinó que los pacientes para ser incluidos debían tener también un diagnóstico histológico de estadio incipiente o de probable-possible linfoma T en estadio temprano como condición indispensable para su ingreso. Se consideró diagnóstico histopatológico de LCCT incipiente a signos histológicos (citomorfológicos) consistentes con los criterios establecidos por Santucci y colaboradores,¹³ LCCT probable a signos histopatológicos consistentes, pero donde el diagnóstico de linfoma no podía ser realizado con seguridad; y LCCT posible a signos histológicos no consistentes, pero el diagnóstico de linfoma no podía ser excluido con seguridad.

6. Criterios de exclusión: pacientes que presentaron dermatosis con criterios clínicos-histopatológicos claramente diferentes al LCCT, pacientes con cuadros clínicos de dermatosis sugestivas de estadio temprano de LCCT, pero que tenían un

Figura 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio. Grupo a estudiar, seguimiento y posible historia natural.

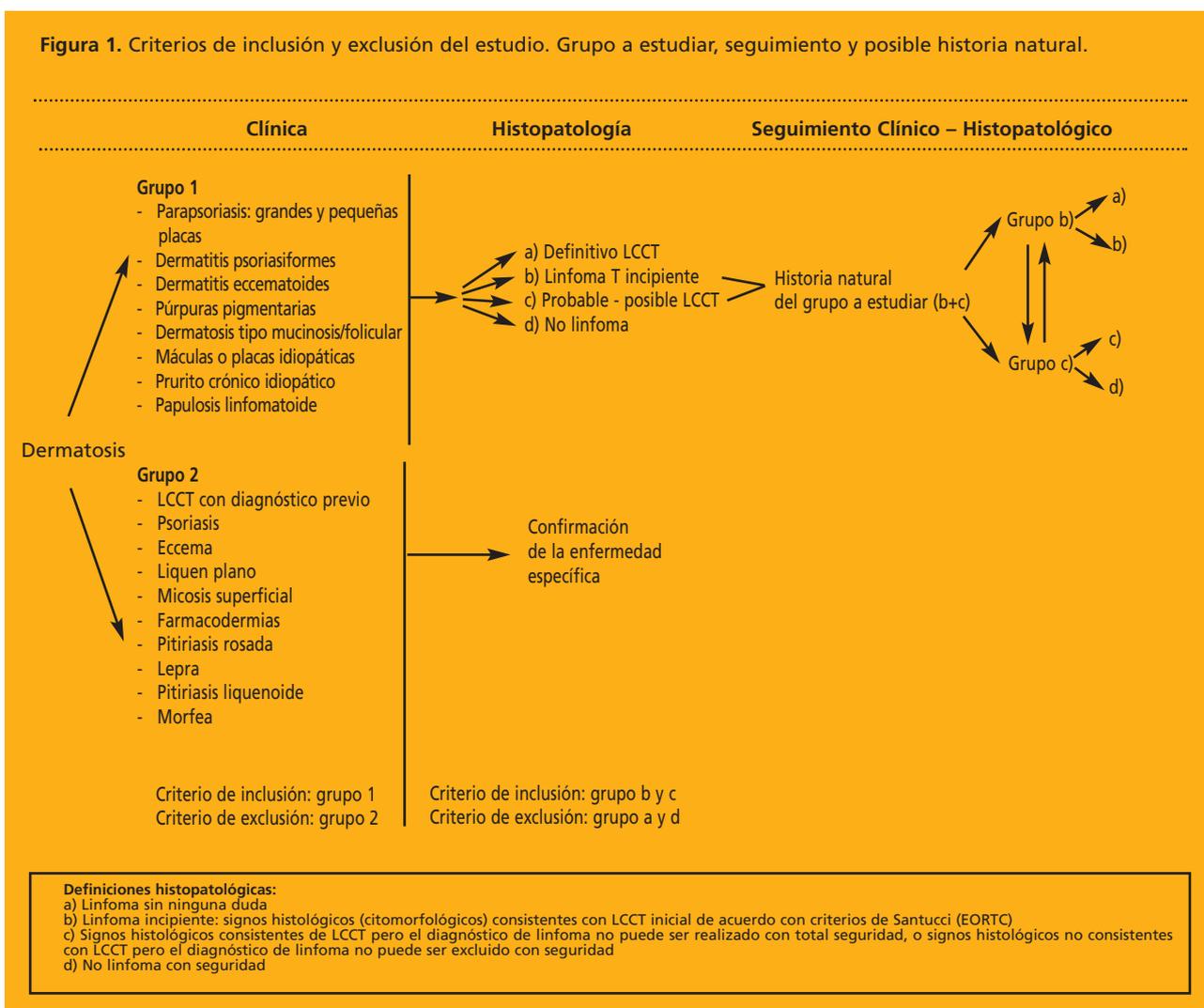
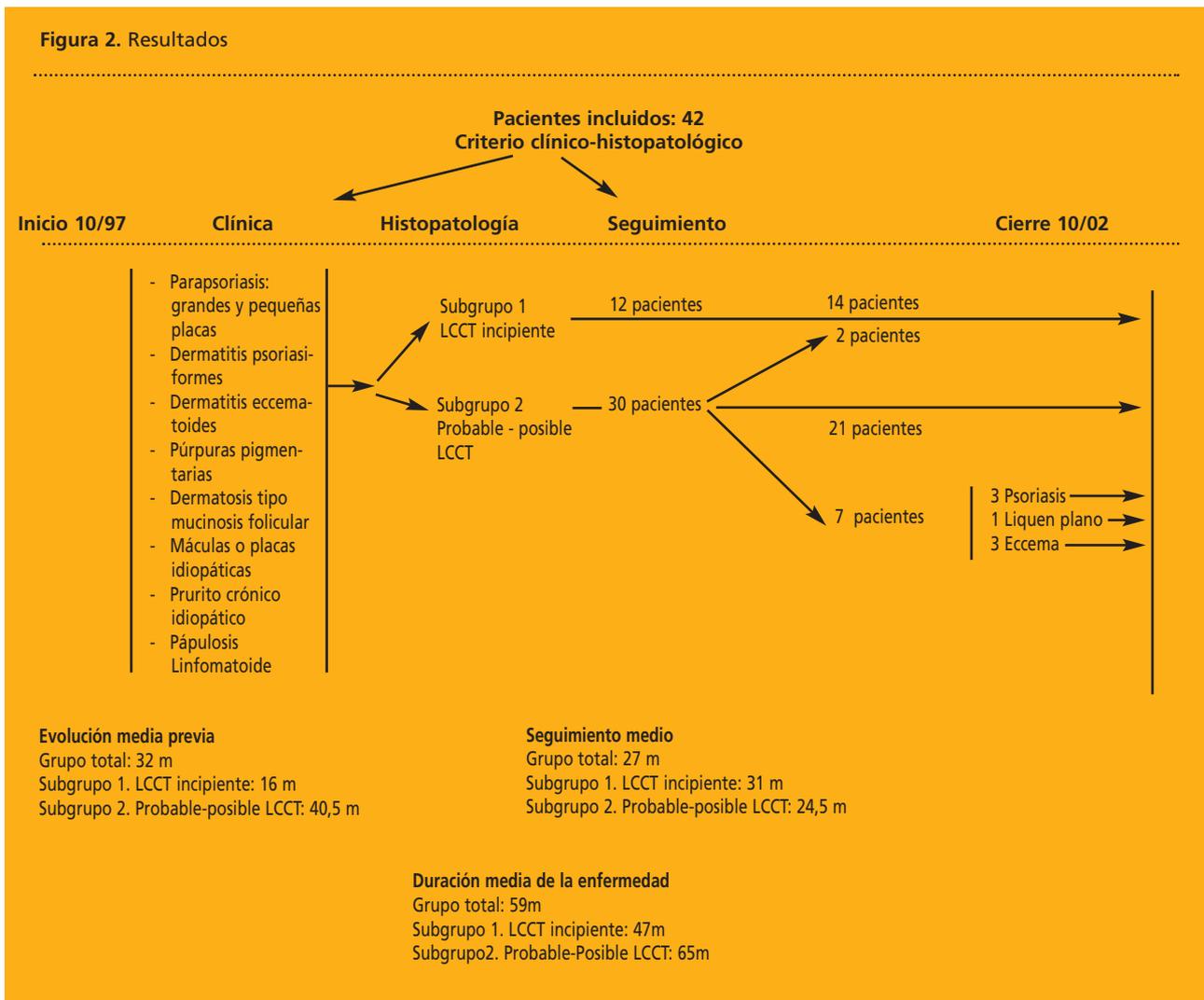


Figura 2. Resultados



diagnóstico histopatológico de LCCT definitivo o una imagen histopatológica que con seguridad lo excluía.

7. Seguimiento: los pacientes fueron evaluados por dos observadores independientes, uno clínico y otro patólogo. El seguimiento se realizó utilizando el diseño elegido, mediante el cual se pudo conocer el curso de la enfermedad, estableciendo, y corroborando en el tiempo, los criterios clínico-histopatológicos que permitieron confirmar el diagnóstico de LCCT en estadio temprano, diferenciándolas de las dermatosis que podían simularlas.

Resultados

Desde el 1 de octubre de 1997 hasta el 30 de septiembre del 2002 ingresaron al estudio 42 pacientes. Según los criterios de inclusión establecidos, presentaban un cuadro clínico sugestivo y un diagnóstico histopatológico de incipiente o probable-posible estadio inicial de LCCT. Se les realizaron, ade-

más, estudios de inmunohistoquímica y biología molecular.

La inmunohistoquímica mostró el inmunofenotipo celular del infiltrado. El resultado de la biología molecular se informó como presencia de múltiples bandas en la muestra analizada que indicaba policlonalidad en la población de células T, o como presencia de una banda monoclonal junto a bandas policlonales conservadas. Estos estudios fueron realizados al menos una vez al año.

Grupo estudiado (Figura 2): los 42 pacientes estudiados eran de raza blanca, 31 (73%) hombres y 11 (27%) mujeres y la edad media fue de 55 años con un rango de 14 a 81 años. El tiempo medio de evolución previa al ingreso al estudio fue de 32 meses, con un rango de 1 a 240 meses. El seguimiento medio fue de 27 meses con un rango de 4 a 61 meses, el tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad hasta el cierre del estudio fue por lo tanto de 59 meses.

Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes personales ni familiares de linfomas. No se observó relación entre la

dermatosis y la administración de drogas conocidas que pudieran producir infiltrados linfocitarios que simulan un linfoma cutáneo (pseudolinfomas).

Una vez ingresados, los pacientes fueron clasificados según el diagnóstico histopatológico en dos subgrupos:

- 1) LCCT incipiente.
- 2) Probable-possible linfoma cutáneo de células T en estadio inicial.

De los 42 pacientes, 14 (33,3%) presentaron un cuadro histopatológico considerado como linfoma cutáneo de células T incipiente; los restantes 28 (66,7%) pacientes tuvieron un diagnóstico histopatológico de probable-possible linfoma T. Se perdió el seguimiento de un paciente del subgrupo de probable-possible linfoma; todos los demás estaban vivos al cierre del estudio.

Subgrupo 1. Pacientes con LCCT incipiente.

De los 14 pacientes considerados en este subgrupo 10 (71%) eran hombres y 4 (29 %) mujeres, la edad media fue de 57,3 años (rango de 26 a 81), la evolución previa al diagnóstico fue de 16 meses (rango 1 a 60), el seguimiento fue de 31 meses (rango 6 a 57), siendo por lo tanto el tiempo medio aproximado de la enfermedad de 47 meses.

Dos pacientes estaban en el subgrupo de los probables-possibles LCCT. Una de ellas, con nuevas máculas eritemato-escamosas en mama derecha, mostró características histopatológicas de linfoma T incipiente a los cuatro meses del ingreso al estudio. La otra tuvo este diagnóstico histopatológico a los tres años del seguimiento; sus máculas eritemato-escamosas solo se habían extendido un poco en zonas no fotoexpuestas (glúteos y muslos).

Una paciente de este subgrupo con un cuadro clínico eczematoide e histopatológico de linfoma incipiente CD30 positivo, a los seis meses de seguimiento y únicamente con tratamiento de corticoides tópicos (clobetasol) no mostró los signos histopatológicos iniciales; debido a la posibilidad de involución espontánea de este tipo de linfoma se la mantuvo en este subgrupo. Todos los pacientes fueron tratados con terapia dirigida a la piel, doce con psoralenos más radiación ultravioletaA (puvaterapia), seis de ellos además recibieron corticoides tópicos de alta potencia (clobetasol), un paciente fue tratado con exposición solar más clobetasol y finalmente la paciente ya citada solo con clobetasol.

Ningún paciente presentaba antecedentes familiares de dermatosis y solo uno tenía antecedentes de carcinoma basocelular.

Clínica

Los cuadros clínicos de los pacientes de este subgrupo en 12 casos (85,7%) fueron sugestivos de micosis fungoide en estadio inicial; 10 (83%) de estos enfermos presentaron la forma clásica es decir máculas eritematosas con descamación fina. Las lesiones eran múltiples y de tamaño variable, en general mayores de 4 a 5 cm, y no afectaban más del diez por ciento de la superficie corporal, distribuidas en glúteos y miembros inferiores en todos los pacientes, además de localizarse también en tronco y miembros

superiores en cinco casos. Dos enfermos presentaron un cuadro clínico sugestivo de micosis fungoide, variedad púrpura pigmentaria, en miembros inferiores, glúteos y parte inferior del tronco. Dos pacientes de este grupo no tuvieron clínica sugestiva de micosis fungoide, uno presentó papulosis linfomatoide. Este caso fue incluido en la casuística siguiendo la clasificación de la EORTC. La otra paciente tuvo un cuadro eczematoide con biopsia de LCCT CD30+ en pierna derecha.

Ningún paciente presentaba adenopatías, el prurito no fue un síntoma importante y en todos los casos el motivo de la consulta fueron las lesiones de la piel.

Histopatología

Todos los pacientes de este subgrupo presentaron un diagnóstico histopatológico de LCCT incipiente, siguiendo los criterios de Santucci,¹³ caracterizándose por un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y difuso donde se destacaban linfocitos macrocarióticos de aspecto cerebroide, con epidermotropismo. Solo en un caso se observó un pequeño acúmulo linfocitario intraepidérmico.

Inmunohistoquímica

La inmunomarcación mostró CD3 positivo y CD20 negativo en todos los casos. La paciente con lesiones en pierna derecha presentó más del 40% de células CD30+ y el paciente con la papulosis linfomatoide solo escasas CD30+. En todos los pacientes el diagnóstico se estableció por el criterio citomorfológico.

Biología molecular

En once pacientes (78%) se observó una banda monoclonal evidente en presencia de bandas policlonales, lo que expresa la proliferación de un clon celular T y la presencia de linfocitos T reactivos. Tres presentaron bandas policlonales, uno de ellos era el enfermo de la papulosis linfomatoide, el otro caso fue la paciente que a los tres años de seguimiento pasó del grupo de los probables-possibles LCCT. El tercer caso fue la paciente con el LCCT CD30+.

Seguimiento

El seguimiento medio del subgrupo fue de 31 meses. Se corroboró que a pesar de que 12 de los pacientes fueron tratados con puvaterapia, la enfermedad recurría al suspenderla, con cuadros clínico-histopatológicos similares a los del momento del diagnóstico.

El paciente con papulosis linfomatoide y la enferma con LCCT CD30+ no presentaron recurrencia al cierre del estudio.

Subgrupo 2. Pacientes con probable-possible LCCT en estadio inicial.

Veintiocho pacientes, 21 (74%) hombres y 7 (26%) mujeres ingresaron en este subgrupo. La edad media fue de 53 años

(rango 14-78), el tiempo medio de evolución previo al diagnóstico fue de 40,5 meses (rango 1-240) y el seguimiento medio de 24,5 meses (rango 4-61), por lo tanto el tiempo medio aproximado de la enfermedad fue de 65 meses.

Ninguno refería antecedentes personales ni familiares de linfoma. Dos pacientes fueron tratados con puvaterapia, seis con corticoides tópicos (clobetasol), cuatro con exposición solar y los restantes solo emolientes y control.

Clínica

En este grupo la clínica fue más variada, presentando 17 casos (63%) cuadros clínicos descriptos como parapsoriasis a grandes y pequeñas placas sugestivas de micosis fungoide clásica en estadio inicial. La distribución de las lesiones se caracterizó por el compromiso de los miembros inferiores y glúteos, 15 enfermos presentaron, además, afectación de tronco o miembros superiores. El prurito no se presentó de manera constante, solo 12 casos refirieron el síntoma y en uno solo fue intenso. Dentro de los casos restantes, se presentaron pacientes con cuadros clínicos diversos, una paciente con dermatitis eccematoide y prurito crónico que posteriormente desarrolló lesiones de vitiligo, otra con una queratodermia idiopática de años de evolución, así como una mujer con máculas eritematosas con acentuación folicular, también de evolución crónica, que inducía a pensar en una alopecia mucinosa. Una paciente presentaba en zonas fotoexpuestas liquenificación, consecuencia de un intenso prurito crónico, cuadro que inducía al diagnóstico de dermatitis crónica actínica, difícil de diferenciar de un LCCT fotosensible.

Histopatología

El diagnóstico histopatológico se caracterizó por la presencia de edema moderado en dermis y un infiltrado inflamatorio mononuclear, con linfocitos macrocarióticos de distribución perivascular y exocitosis focal. En siete casos el patrón era también difuso. Dos casos no presentaron patrón perivascular y otros dos tuvieron infiltración perianexial agregada. Solo un caso presentó pequeños acúmulos linfocitarios epidérmicos.

Inmunohistoquímica

Todos los pacientes presentaron infiltrados CD3 positivo y CD20 negativo, lo que indicaba el inmunofenotipo T.

Biología molecular

Diecisiete pacientes (65,5%) presentaron múltiples bandas en la muestra analizada, indicando policlonalidad en la población de células T estudiada. Nueve pacientes (34,5%) presentaron una banda monoclonal franca, indicando la proliferación de un clon T; uno de ellos al ingreso al estudio presentó patrón policlonal pero luego en el control anual dio una banda monoclonal. Estos casos se

podrían considerar como dermatitis clonales. A dos pacientes no se les realizó el estudio.

Seguimiento

El seguimiento medio de este subgrupo fue de 24,5 meses. En este tiempo, tres pacientes presentaron signos clínicos atípicos pero histopatológicos compatibles con psoriasis, uno de ellos monoclonal en la biología molecular (clasificado inicialmente como parapsoriasis), otro enfermo desarrolló a los siete meses un liquen plano, también monoclonal. Tres pacientes, al cierre del estudio, presentaban eccemas, una con prurito crónico intenso que además presentó vitiligo. Dos pacientes fueron reclasificadas en el subgrupo de los linfomas incipientes; una de ellas previamente considerada como parapsoriasis y con policlonalidad en la biología molecular a los tres años mostró persistencia de las lesiones y un diagnóstico histopatológico de incipiente linfoma T. La otra enferma presentó al inicio una mácula eritematosa en mama derecha, a los cuatro meses aparecieron otras máculas y la imagen histopatológica de linfoma T incipiente, la biología molecular mostró monoclonalidad.

Análisis estadístico

El primer análisis estadístico realizado es el de límites de confianza de 95% (IC) en resultados extremos. De los 42 pacientes estudiados a 14 (subgrupo 1) se le realizó el diagnóstico de LCCT incipiente; ello representa el 33,3% del grupo general (IC: 21,0 - 48,4). Los pacientes con diagnóstico de probable-possible LCCT fueron 28 (subgrupo 2), y representaron el 66,7% (IC: 51,6 - 79,0). Dos pacientes de este subgrupo en el curso del estudio tuvieron diagnóstico de LCCT incipiente; éstos representan el 6,7% (IC 1,8 - 21,3) de los 30 enfermos del subgrupo 2 que comenzaron el estudio con diagnóstico de probable-possible LCCT. El segundo análisis aplicado fue el CIA (Confidence Interval Analysis) para evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las variables consideradas: clínica, histopatología y biología molecular. La histopatología se consideró como estándar de oro para este análisis a pesar de las controversias existentes. En la clínica el cuadro predominante en el subgrupo de LCCT incipiente fue el de micosis fungoide clásica, mostró una sensibilidad del 85,7% (IC: 60,1 - 96), pero una especificidad de sólo el 39,3% (IC: 23,6 - 57,6); esto es debido a que si bien 12 de los pacientes con linfoma presentaron esta clínica, 17 de los probables-possibles linfomas también, siendo además el VPP de este cuadro clínico de 41,4% (IC: 25,5 - 59,3) y el VPN de 84,6% (IC: 57,8 - 95,7). En la histopatología, el criterio más importante considerado como diagnóstico de LCCT incipiente, es decir la citomorfología (linfocitos macrocarióticos con núcleos convolutos de aspecto cerebroides) mostró una sensibilidad del 100% (IC: 75,7 - 100), especificidad del 100% (IC: 87,9 - 100), VPP del 100% (IC: 75,7 - 100) y VPN del 100%

(IC: 87,9 - 100). La utilidad diagnóstica de la biología molecular, es decir la reacción en cadena de la polimerasa para detectar monoclonalidad, mostró sensibilidad de 78,6% (IC: 52 - 92,4) especificidad del 65,4% (IC: 46,2 - 80,6) un VPP de 55% (IC: 34,2 - 74,2) y VPN de 85% (IC: 64 - 94,8).

El tercer análisis estadístico utilizado fue para validar los criterios clínicos de inclusión. Se realizó el estudio de concordancia clínica a doble ciego que mostró una concordancia del 95%, con una P de 0,000026 y un coeficiente kappa de 0,90.

Conclusiones

Para obtener conclusiones precisas es necesario recordar los problemas planteados que llevaron a la realización del estudio.

a) El primer problema planteado fue determinar si era posible realizar el diagnóstico del LCCT en estadio inicial, y el objetivo del estudio, diagnosticar los LCCT en estadio inicial.

Los resultados muestran que a 14 enfermos de los 42 estudiados se les realizó el diagnóstico de LCCT incipiente, a 12 (84%) desde el ingreso al estudio y a 2 (14%) en el curso del seguimiento. Estos 14 pacientes representan el 33,3% del grupo (IC: 21,0 - 48,4), lo cual significa que la probabilidad de diagnosticar un LCCT incipiente en pacientes que presenten las características clínico histopatológicas estudiadas en el presente trabajo van desde el 21% al 48,4%, según el intervalo de confianza obtenido. El tiempo medio de duración de la enfermedad antes que se realizara el diagnóstico fue de 16 meses, que comparados con los 6 años referidos en la bibliografía constituye un diagnóstico mucho más temprano.

b) El segundo problema planteado fue cuál o cuáles eran los cuadros clínicos e histopatológicos de los LCCT en estadio inicial.

En la clínica el cuadro predominante en el grupo de LCCT incipiente, es decir micosis fungoide en parche, mostró una sensibilidad del 85,7% pero una especificidad de sólo el 39%, siendo además el VPP de este cuadro clínico de solo el 41,3% y el VPN de 84,6%. Este cuadro clínico por lo tanto, es sensible (tasa de verdaderos positivos), es decir que un paciente con LCCT incipiente tiene alta probabilidad (85,7%) de tenerlo, pero es poco específico (tasa de verdaderos negativos), es decir que un paciente con probable-possible LCCT incipiente tiene una probabilidad de solo aproximadamente el 39% de no tener un cuadro clínico similar. Por otra parte el valor predictivo positivo de este cuadro clínico nos dice que un paciente que lo presente tiene una probabilidad del 41,3% de tener LCCT incipiente, vale decir que menos de la mitad de estos pacientes tendrá un linfoma.

En la histopatología, el criterio más importante considerado como diagnóstico de LCCT incipiente, es decir la citomorfo-

logía (linfocitos macrocarióticos con núcleos convolutos de aspecto cerebroide), mostró sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%. Este criterio, por lo tanto, demuestra ser el elemento más importante en el diagnóstico del estadio inicial de esta enfermedad, debido a que todo paciente que lo presente tendrá un linfoma y los pacientes que no lo presentan no tendrán la enfermedad. En consecuencia, es el patrón de referencia que debemos tener.

Deseamos remarcar que este estudio fue iniciado en 1997 y que Santucci y colaboradores¹⁴ publicaron el trabajo sobre criterios histopatológicos de diagnóstico incipiente de estos linfomas en el año 2000 y en un estudio retrospectivo, y que se ha tomado como referencia a dicho autor pues los hallazgos del presente estudio coinciden con sus conclusiones.

c) El tercer problema planteado fue si resultan útiles en el diagnóstico los métodos complementarios como la inmunohistoquímica y la biología molecular.

Los resultados nos muestran que la inmunomarcación nos permitió determinar el inmunofenotipo T de los infiltrados, descartar el inmunofenotipo B y en algún caso determinar la positividad del marcador CD30 en linfocitos grandes.

La biología molecular realizada nos muestra que con la metodología utilizada en este estudio, la PCR es sensible (tasa de verdaderos positivos), es decir que un paciente con LCCT incipiente tiene alta probabilidad (78,6%) de tener un resultado monoclonal, pero que es menos específica (65%, tasa de verdaderos negativos). Por otra parte, el valor predictivo positivo de la PCR nos dice que un paciente con un resultado monoclonal tiene una probabilidad de solo el 55% de tener LCCT incipiente. El valor predictivo negativo nos indica que un enfermo con un resultado policlonal tiene una probabilidad de 85% de tener un probable-possible LCCT incipiente.

En síntesis: el estudio nos muestra que el diagnóstico del LCCT incipiente es posible y que el cuadro clínico predominante es la micosis fungoide clásica, siendo esta clínica sensible pero no específica.

El criterio diagnóstico más importante es la citomorfología (linfocitos macrocarióticos con núcleos convolutos de aspecto cerebroide), constituyendo este criterio el patrón de referencia del diagnóstico.

Los métodos complementarios son útiles en el contexto clínico-histopatológico, confirmando el inmunofenotipo T en todos los casos y teniendo la monoclonalidad una alta sensibilidad, menor especificidad y un valor predictivo positivo de solo el 55%.

.....
A. Ruiz Lascano: Naciones Unidas 346 - (5016) Córdoba -
Pcia. de Córdoba - Rep. Argentina
E-mail: aruizlascano@hospitalprivadosa.com.ar
.....



Referencias

1. Weinstock MA., MD, PhD et al. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260:42-46
2. Akaraphanth R, Douglass M, Lim H et al. Hypopigmented mycosis fungoides: treatment and 6 _ year follow up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:33-39.
3. Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented purpuric eruptions to mycosis fungoides: Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:25
4. Bowman P, Hogan D, Sanusi D. Mycosis fungoides bullosa: Report of the case and review of de literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-939.
5. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:324-328
6. Pujol R, Gallardo F, Llistosella E, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S168-171.
7. Resnik KS, Kantor GR, Lessin SR, et al. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1995; 131 : 1052-1056.
8. Zackheim H, McCalmont T. Mycosis Fungoides: The great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:914-918
9. Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, Kerl H. Follicular Mucinosis. A critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002; 138:182-189.
10. Saguenza O. Mycosis Fungoides. New insights into an old problem. *Arch Dermatol* 2002; 138: 244-246.
11. Sánchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnostic. *Am J Dermatopathol* 1979; 1:5-26.
12. Nickoloff BJ. Light microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10: 468-477.
13. Santucci M, Biggeri A, Feller A, et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides. An EORTC Cutaneous Lymphoma Study Group Investigation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:40-50.
14. Santucci M, Biggeri A, Feller A, et al. Accuracy, concordance, and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma. An EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group Study. *Arch Dermatol* 2000;136:497-502.
15. Yeh A, Hudson A, Prieto V, et al. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2001;14 (4) :285-288.
16. Rook AH, Heald P. The immunopathogenesis of cutaneous T cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:997-1010
17. Liebmann R, Anderson B, McCarthy K, Chow J. The polymerase chain reaction in the diagnosis of early mycosis fungoides. *J Pathol* 1997;182:282-287.
18. Russell-Jones R, Whittaker S. T-cell receptor gene analysis in the diagnosis of Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:254-259.
19. Wood G. Using molecular biologic analysis of T-cell receptor gene rearrangement to stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1998;134:221-223.
20. Shieh S, Mikkola DL, Wood G. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in pityriasis lichenoides chronica. *Arch Dermatol*. 2001 ;137 :305-308
21. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M et al. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients.. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:418-425.
22. Diamandidou E, Colome M, Fayad L et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:914-924.
23. Kim Y, Chow S, Varghese A et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch. Dermatol* 1999; 135:26-32.
24. Van Doorn R, Van Haselen C, Van Voorst Vader P et al. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510.
25. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, et al. Histopathology staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Int Med* 1988; 109: 372-382.
26. Burg G. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996 ;132 :567-571.
27. Burg G. From inflammation to neoplasia. Mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors. *Arch Dermatol* 2001;137:949-952.
28. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:373.
29. Ackerman B. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an abortive one, it must be mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996;132:562-566.
30. Sacket R. Elaborar un pronóstico, en Epidemiología clínica. La ciencia básica de la investigación clínica. X edición. Editorial Panamericana. Bs. As. 1991; capítulo 6: 179-189.

SECCIÓN INMUNODERMATOLOGIA

Regulación de la respuesta inmune.
Células T reguladoras-supresoras. Parte I

Immune response regulation. Suppressor-regulator T-cells

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

Siglas y acrónimos utilizados:

Ag: antígeno.**AICD** (*activation induced cell death*): muerte celular inducida por activación. Es un mecanismo inductor de apoptosis periférica.**APC:** célula presentadora de Ag.**CB:** célula B (linfocito B).**CD25:** subunidad alfa del receptor de IL-2.**CT $\gamma\delta$:** células T con receptor gamma delta.**Cq:** citoquinas.**CT:** célula T (linfocito T).**CTLA-4:** *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*.**DC-LAMP:** *lysosomal membrane glycoprotein* de la célula dendrítica.**FOXP3** (*forkhead-winged-helix*): factor de transcripción.**GITR:** glucocorticoid-induced TNF-R : receptor de TNF inducido por glucocorticoides.**Th3:** CT productoras de TGF- β **Tr1:** células T reguladoras tipo 1, productoras de IL-10.**TGF- β :** *transforming growth factor- β* .**Treg:** células T reguladoras.

Los linfocitos no actúan únicamente como células efectoras, también cumplen un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune (RI). Ellos son capaces de inducir o suprimir reacciones inflamatorias y este accionar balanceado se refleja en el conocido concepto de respuestas T1/T2. Los linfocitos dependen de las células presentadoras de antígenos (APC), las cuales inducen su diferenciación y activación específica mediada por la captura, procesamiento y presentación de Ag. Estas APC representan el nexo entre la inmunidad innata y la adquirida. En forma similar a la dicotomía T1/T2, las APC pueden subdividirse en a) proinflamatorias, APC activadas clásicamente, como las células dendríticas maduras y monocitos/macrófagos (Mo) activados por INF- γ , b) antiinflamatorias, activadas en forma alternativa, tales como APC inmaduras activadas por IL-10 y Mo supresores inducidos por IL-4. Estas últimas pueden inducir o mantener la tolerancia hacia

alergenos y sustancias microambientales, controlar el curso de las reacciones inflamatorias y, particularmente, los procesos de cicatrización incrementando la angiogénesis. De esta forma, las APC juegan un papel fundamental en la conservación del balance entre inducción y supresión, tanto de la inflamación como de la RI. El fenómeno abre nuevas perspectivas en el desarrollo de inmunoterapias.

La regulación de la RI es el resultado de complejas interacciones protectoras y patogénicas, e involucra el mantenimiento de la tolerancia a los auto-Ag en tanto retiene la capacidad de montar una robusta defensa frente a microorganismos invasores. En los últimos años resurgió la idea de células T reguladoras (CT reg), y luego se plantearon interrogantes sobre cómo definir a estas células y qué poblaciones las integran, e identificar las señales y qué microambiente promueve su desarrollo y diferenciación.

Para intentar responder a estos interrogantes repasaremos algunos conceptos sobre: tolerancia, ignorancia clonal, delección y aborto clonal.

Un prerrequisito para que se desencadene la RI es la existencia de CT y/o CB con receptores competentes para un determinado Ag. Los linfocitos en desarrollo generan receptores de Ag con capacidad para reconocer Ag propios, y para activarse deben reconocer los MHC propios, lo que favorece considerablemente la posibilidad de un ataque autoinmune. El sistema inmune (SI) ha desarrollado diversos mecanismos para no responder contra los antígenos propios (autotolerancia). Éstos incluyen la eliminación física o funcional de las células con receptores con alta afinidad por los propios Ag (delección clonal y anergia, respectivamente). En consecuencia, el primer mecanismo en la regulación del sistema inmune es la eliminación de los clones linfocitarios capaces de reconocer Ag propios. Este proceso de eliminación masiva se produce en el timo y la médula ósea (nivel central). A pesar de ello, todos los individuos presentan CT y CB autorreactivas extratímicas, incluso en ausencia de enfermedad autoinmune. Los individuos sanos pueden presentar auto-Ac en títulos moderados, sin enfermedad evidente, y mayoritariamente no manifestarán nunca una patología autoinmune.

El sistema inmune ha desarrollado numerosos mecanismos reguladores alternativos, capaces de interferir o suprimir las respuestas inmunitarias en diversos compartimientos (nivel periférico). La aparición de RI autorreactivas indicaría que los mecanismos reguladores pueden, en ocasiones, ser insuficientes. Ello sería consecuencia, al menos en parte, de ausencia y/o alteración de mecanismos reguladores específicos, tanto en el nivel central como en el periférico.

Aunque la idea de CT que controlan la RI en forma negativa no es nueva, la identificación de un grupo funcional distintivo de células reguladoras es hoy en día origen de múltiples trabajos.

Tolerancia

Agrupar a aquellos procesos de inactivación y eliminación de clones linfocitarios específicos. Este mecanismo constitutivo resulta esencial en la eliminación e inactivación de células inmunes autorreactivas. La tolerancia, sin embargo, también puede ser impuesta frente a Ag exógenos. Los Ag extraños son inmunogénicos por excelencia y sólo excepcionalmente resultan tolerogénicos. Inversamente, los Ag propios son tolerogénicos en condiciones fisiológicas "normales", e inmunogénicos sólo patológicamente.

Otros factores que inciden en el tipo de respuesta (tolerogénica o inmunogénica) se relacionan con las características químicas, vía de ingreso y la dosis del Ag.

La tolerancia es un mecanismo que puede "ser aprendido". De hecho, cualquier Ag puede ser tolerogénico cuando se in-

trduce en un organismo durante el período neonatal o durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, el concepto de tolerancia no se restringe a la delección clonal (apoptosis de células autorreactivas) (Figuras 1 y 2). Otros mecanismos de tolerancia se producen como resultado de la interacción de Ag extratímicos con los receptores específicos localizados en la superficie de los linfocitos, en ausencia de señales coestimuladoras. La ausencia de señales desencadena bloqueo de la proliferación (anergia) (Figura 3).

La existencia de células T autorreactivas podría deberse a:

- Los auto-Ag no se expresan en el timo.
- Los auto-Ag se encuentran expresados en bajas concentraciones en el timo.
- Los timocitos autorreactivos presentan baja afinidad por determinados auto-Ag.
- Las APC del timo no presentan "adecuadamente" dichos auto-Ag.

Sin embargo, las CT autorreactivas extratímicas no producen, habitualmente, una respuesta autorreactiva (autoinmune). Esto podría obedecer a dos mecanismos: ignorancia clonal y tolerancia clonal o periférica.

Ignorancia clonal

Los linfocitos T autorreactivos no atacan, en la periferia, a sus auto-Ag respectivos. Esto puede relacionarse con las siguientes situaciones:

- 1- El Ag está compartimentalizado. (Las CT no pueden ingresar al tejido donde se encuentran los auto-Ag.)
- 2- El Ag está en muy baja concentración, hecho que podría asociarse a que las APC no presentan el Ag adecuadamente, o bien que las APC tisulares expresan bajos niveles de moléculas MHC (HLA) y de moléculas coestimuladoras.

Cuando se utilizan Ag "extraños" en condiciones tales que resulten tolerogénicos, se produce la pérdida funcional de los clones reactivos, aun cuando después se utilicen los mismos Ag en forma inmunogénica. La inducción terapéutica de tolerancia en forma selectiva presenta un escenario potencialmente útil para combatir las enfermedades autoinmunes.

Tolerancia clonal

Habitualmente los LT autorreactivos, con capacidad de reconocer epítopes propios, son tolerantes. Esto puede ocurrir por varios mecanismos:

- Delección clonal
- Aborto clonal (sólo válido para linfocitos B periféricos)
- Anergia clonal
- Supresión clonal
- Regulación: CT reguladoras

Delección (Figuras 1 y 2)

La delección clonal linfocitaria T puede desencadenarse tanto en el nivel central (tolerancia por selección negativa en el timo) como en la periferia. Los mecanismos involucrados en la eliminación de CT autorreactivas comprenden la apoptosis inducida por la estimulación antigénica de los timocitos (de

lección o tolerancia central) o la apoptosis de los linfocitos T autorreactivos en la periferia (tolerancia periférica).

En la muerte celular inducida por activación (AICD) intervienen los receptores asociados a la muerte celular relacionados con la proteína Fas y con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF-R).

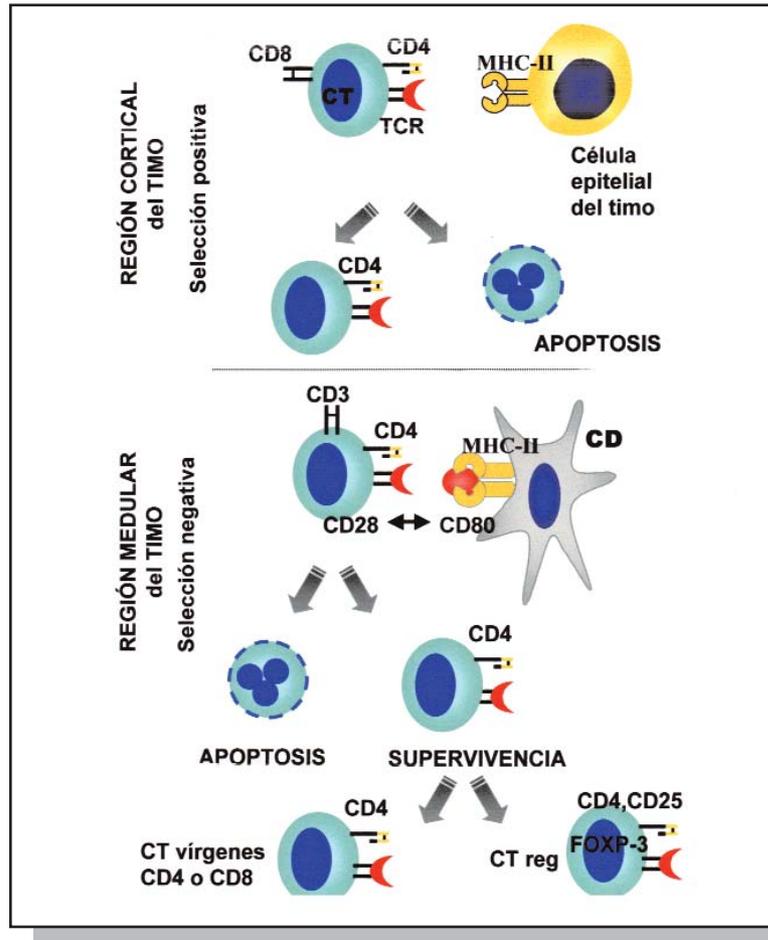


Figura 1. Delección tímica.

Las CT provenientes de la médula ósea están sometidas a un doble proceso de selección. La selección positiva promueve aquellos linfocitos T que poseen receptores competentes en el reconocimiento de las moléculas del MHC presentes en las células epiteliales tímicas. La selección negativa, en cambio, desencadena la muerte de aquellos linfocitos cuyos receptores interactúan productivamente con afinidad frente a péptidos propios asociados a las MHC (esfera roja).

En la corteza del timo se elige toda CT cuyo receptor presenta mayor afinidad por las moléculas del MHC un umbral determinado (selección positiva). Aquellos linfocitos que no reconocen los MHC o lo hacen pobremente, son eliminados (apoptosis).

Las CT migran desde la corteza hacia la médula del timo, donde interactúan con células dendríticas tímicas (CD), que presentan péptidos (esfera roja) asociados a moléculas de histocompatibilidad (MHC). Aquellas uniones del receptor T (TCR) con alta afinidad para los péptidos asociados a MHC de las células dendríticas inducen la selección negativa, que consiste en la destrucción por apoptosis de los clones involucrados. En tanto, las uniones de baja afinidad inducen supervivencia de estos últimos.

Los clones con especificidad por péptidos propios que se encuentren escasamente expresados en el timo podrían sobrevivir, pasar a circulación e ingresar en estado de anergia o presentar delección en la periferia.

Aborto clonal

Respecto del compartimiento B, la situación es diferente, ya que en la médula ósea (nivel central) el proceso de deleción clonal no es tan intenso como en el timo. Sin embargo, una buena parte de linfocitos B autorreactivos, una vez que reconocen sus auto-Ag, mueren en la médula ósea por apoptosis (deleción clonal).

Aquellos linfocitos B autorreactivos que escapan de los mecanismos de deleción clonal central salen de la medula ósea y van a la periferia, y después de un tiempo entran en apoptosis (aborto clonal).

El aborto clonal ha sido descrito sólo para linfocitos B. Estas CB no sufren deleción en la medula ósea, disminuyen la expresión de su receptor antigénico, circulan por la sangre, no ingresan a los órganos linfoides secundarios y desencadenan apoptosis varias

semanas después de salir de la médula ósea.

Los linfocitos B autorreactivos son más abundantes que los linfocitos T autorreactivos. Sin embargo, dado que la producción de Ac por parte de los linfocitos B es T dependiente, muchos de los LB autorreactivos no responden a sus respectivos auto-Ag por la ausencia de la actividad colaboradora de los CT. Si el compartimiento T es tolerante frente al auto-Ag, muchos de los CB autorreactivos se mantienen tolerantes debido a la imposibilidad de interactuar con los linfocitos T (colaboración T-B).

La generación de CT reg requiere la expresión del gen del factor de transcripción FOXP-3. Para que se exprese FOXP-3 en el timo se requiere: 1) reconocimiento del TCR de MHC-II y 2) estimulación por el CD28.

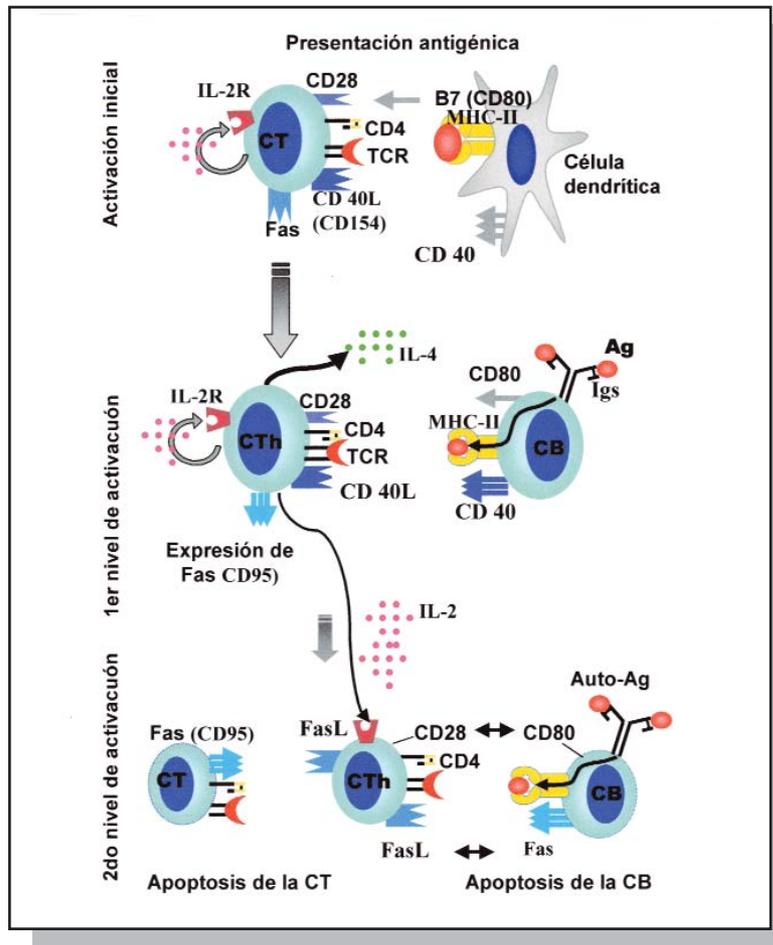


Figura 2. Muerte inducida por activación (AICD).

Las CT vírgenes son activadas inicialmente por células dendríticas (APC profesionales), que estimulan sus funciones colaboradoras (CTh). Las CTh pueden ser reactivadas por CB (ilustración intermedia), generando un primer nivel de activación. En este nivel de activación, se produce la expresión génica de Fas (CD95) y prevalece la función colaboradora con linfocitos B. También se induce la expresión de CD40L y la síntesis de IL-2 e IL-4. Si la estimulación continúa, se acumulan elevados niveles de IL-2. Las CT que reciben una fuerte estimulación de IL-2 pueden ser reestimuladas por linfocitos B alcanzando un segundo nivel de activación. La célula T hiperestimulada desencadena la apoptosis de células B y T que expresan FasL (CD178), y esto permite que se frene la RI. Si el linfocito T no puede progresar hacia el segundo nivel de activación, los clones autorreactivos son estimulados y expandidos a través de la reacción cruzada con Ag propios presentados por los LB activados y se puede desencadenar una respuesta autoinmune.

Anergia clonal (Figura 3)

Con el término de anergia se designan colectivamente a todos los mecanismos que vuelven refractarios a los linfocitos frente a la estimulación antigénica específica. Este estado implica una estimulación inadecuada por el Ag (ausencia de señales coestimuladoras). La anergia ocurre frecuentemente en los tejidos periféricos. Sin embargo, el estado anérgico es inestable y puede revertirse si se establecen condiciones apropiadas de coestimulación. Las APC son particularmente apropiadas para revertir este estado de anergia por su capacidad para suministrar señales coestimuladoras. Las células dendríticas expresan moléculas CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD40L (CD154) y Cq (IL-12), capaces de inducir la activación linfocitaria T (Figura 4).

La expresión de estos coestímulos depende, a su vez, de los estímulos por parte de Cq proinflamatorias (IL-1, TNF- α , IFN- γ) o ciertos productos bacterianos (patrones moleculares derivados de patógenos), derivados de los componentes estructurales y de secreción que interactúan con receptores similares a Toll (Toll-like, receptores para patrones moleculares), los cuales "alertan" a la célula dendrítica sobre "un desequilibrio en el estado de integridad tisular". En ausencia de estos coestímulos, las células dendríticas pueden presentar Ag en forma tolerogénica. Sin embargo, estas APC preservan su capacidad de maduración. El resultado neto es la regulación negativa de la célula T.

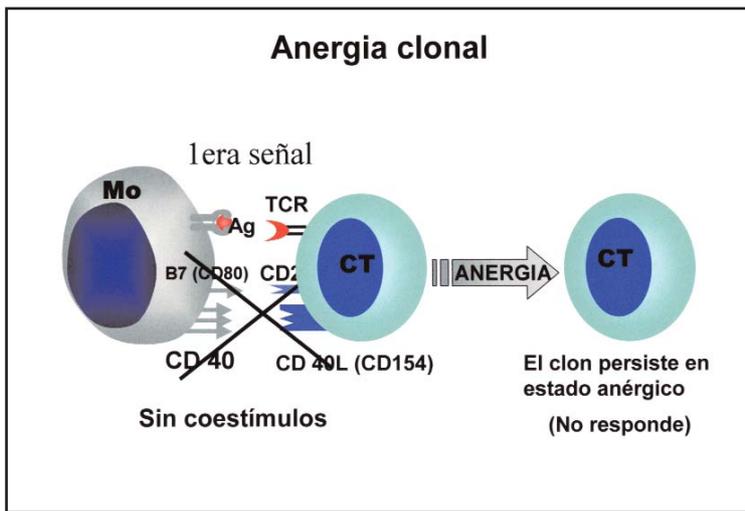


Figura 3: Anergia clonal por estimulación incompleta (ausencia de señales coestimuladoras) de las CT.

La anergia incluye todos los mecanismos capaces de inducir un estado refractario de los linfocitos a la estimulación antigénica específica. Otro tipo anergia podría relacionarse con la interacción de la molécula B7 (CD80 y CD86) de la APC con ligandos inhibitorios (CTLA-4) presentes en los linfocitos T reg (Figura 7).

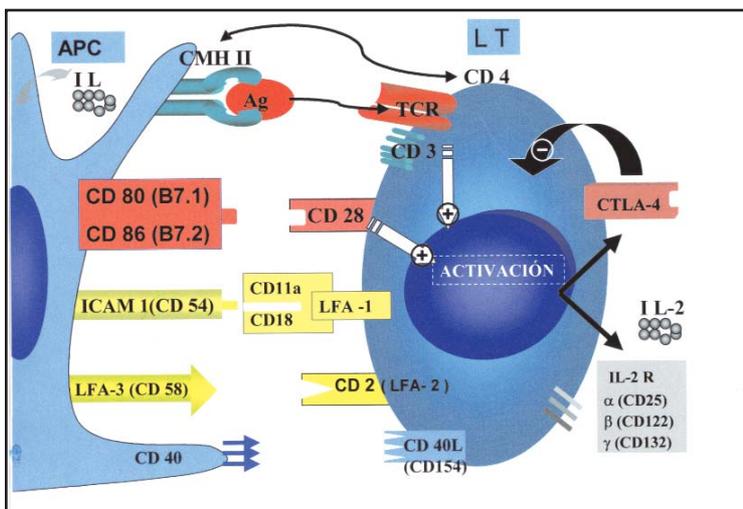


Figura 4: Presentación de un Ag en un ganglio linfático. Señal 1: MHC/Ag – TCR. La célula T "virgen" debe tomar contacto con la célula presentadora (APC) que tiene sobre su membrana un péptido antigénico asociado a un Ag de histocompatibilidad (MHC); el receptor del linfocito (TCR) es específico para este péptido. El reconocimiento del péptido informa sobre la naturaleza molecular del Ag. Así, la CT, recibe su primera señal; luego, si recibe las señales coestimuladoras adecuadas, es activada.

Señal 2: coestímulos que otorgan potencial proliferativo o no (inhibición/supresión). Involucra pares de moléculas de adhesión celular que se expresan en la membrana de la CL y de la CT y son respectivamente: B7.1 (CD80) / CD28, B7.2 (CD86) / CD28, ICAM-1 / LFA-1, CD40 / CD40L (CD154). Habitualmente, después de un coestímulo positivo, como el que ejercen las moléculas CD80 y CD86 de la APC, sobre el ligando (CD28) en la CT, se produce la maduración y expansión de este clon de CT. Para limitar esta RI y que no se produzcan daños en el anfitrión, la RI debe ser frenada. El linfocito activado expresa CTLA-4 que tiene más afección por las moléculas B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) que el CD28 y la CT deja de multiplicarse. Se frena la expansión de ese clon (supresión o regulación negativa).

Contrarregulación Th1/Th2: ciertos grupos de Cq pueden modular negativamente la producción y la liberación de otras Cq, características de determinadas subpoblaciones linfocitarias. Los linfocitos CD4 pueden diferenciarse en subtipos linfocitarios Th1 y Th2, cada uno de los cuales se caracteriza por un patrón secretorio diferente (Th1 produce básicamente IFN- γ y Th2 libera esencialmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13). De hecho, Th1 y Th2 presentan perfiles de secreción que son parcialmente antagónicos entre sí (Figura 5). Las Cq Th2 se encuentran involucradas en la protección fren-

te a ectoparásitos y vermes gastrointestinales y suprimen la inflamación inducida por las Cq Th1. La respuesta Th2 puede desencadenar eccema atópico, síntesis de IgE, eosinofilia y producción de mucus. Las IL-4, 5, 6 e IL-13 se consideran Cq antiinflamatorias, a pesar de su acción proinflamatoria en las enfermedades alérgicas. De hecho la "propiedad antiinflamatoria" queda restringida a su capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria asociada a las Cq liberadas por la población Th1, productoras de IL-2, TNF- β e IFN- γ , que comandan respuestas tipo "inmunidad celular" con actividad citolítica.

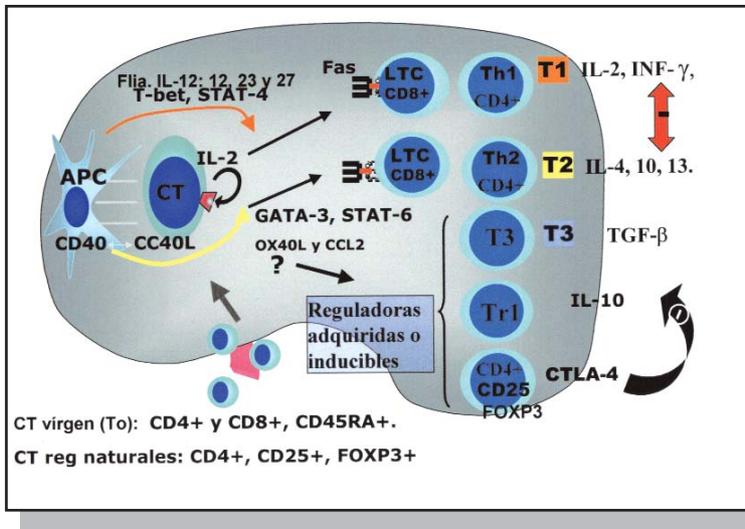


Figura 5. Señal 3: mediadores que determinan el tipo de RI de acuerdo con el patrón de Cq que liberan las células efectoras: T1, T2, T3, Tr1 y CT reg periféricas.

La transcripción de T-bet y STAT-4, junto con la liberación de IL-12 por la APC, estimula las respuestas T1. Las respuestas tipo 2 se desencadenarían por la ausencia o baja concentración de IL-12, sumada a la transcripción de factores GATA-3 y STAT-6 (coadyuvan con estos factores los ligandos de OX40 y de la quimioquina CCL2). Además, las CD tienen receptores de histamina H1 y H2 en la superficie; la presencia de grandes cantidades de histamina modula la respuesta a favor de un patrón tipo CTh2.

STAT-4: *signal transducer and activation of transcription-4*

Bibliografía: podrá ser remitida por los autores a pedido del lector.

SECCIÓN LA PIEL EN LAS LETRAS

Hijo de hombre

El cura miraba de reojo la talla, con un dejo de invencible repugnancia en el gesto, en la voz. En verdad, la facha del Cristo no impresionaba bien. Le faltaba el pelo, las vetas de la madera le jaspeaban la cara y el pecho de manchas escamosas y azules.

Es la obra de un lazamiento -dijo el cura-. Hay el peligro del contagio. La casa de Dios debe estar siempre limpia. Es el lugar de la salud...

Se extendió sobre la extraña vitalidad de los bacilos. Mientras hablaba se había estado reuniendo mucha gente. Lo escuchaban sin convicción, con los ojos vacíos, fijos en la talla.

El cura percibió que no entendían muy bien sus explicaciones. No encontraba en guaraní las palabras adecuadas para describir técnicamente el mal y los riesgos de la contaminación.

-...No podemos meter adentro esto... -dijo, pero se interrumpió

al notar la creciente resistencia que encontraban sus palabras-. Si..., mis queridos hermanos... Es cierto que tiene la figura de Nuestro Señor Jesucristo. Pero el enemigo es astuto. Usa muchos recursos. Es capaz de cualquier cosa por destruir la salvación de nuestras almas. Es capaz de tomar la propia figura del Redentor... -recogió el aliento y prosiguió en tono de admonición-: y si no, piensen bien quién talló esta imagen... ¡Un hereje, un hombre que jamás pisó la Iglesia, un hombre impuro que murió como murió porque...!

-¡Gaspar Mora fue un hombre puro! -le interrumpió el viejo Marcario con los ojos ásperamente abiertos.

Un rumor de aprobación apoyó sus palabras. El cura quedó desconcertado.



El Autor

Augusto Roa Bastos nació en Paraguay en 1917 y falleció en 2005.

Participó en la guerra del Chaco, vivió exiliado en Argentina y luego en Francia. Sus historias transcurren dentro de la tradición guaraní y muestran la realidad social del Paraguay.

Entre sus obras se destacan Madera Quemada, El Fiscal, Yo el Supremo y El Trueno entre las Hojas.

Fue distinguido con el Premio Cervantes en 1989.

María del Rosario Ferro

Docente Adscripta de la U.B.A.

SECCIÓN DERMATOPATOLOGIA

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

Malignant peripheral nerve sheath tumor

Maurício Pedreira Paixão*, Carlos Machado D'Aparecida Santos Filho**, Jhonny De La Riva Salinas***, Márcio Wagner***, João Chiu***, Juliana Pettinati****

* Médico Residente del Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC. ** Jefe Interino y Profesor Adjunto del Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC. Master y Doctor en Dermatologia por la Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. *** Médico Residente del Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC. **** Médica Patóloga del Serviço de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Caso clínico

Paciente de 40 años, negro, refiere una lesión en muslo derecho desde hace 10 años, de crecimiento lento. Se le había realizado cirugía en el interior de Bahía (Brasil) hace 10 años, pero desconoce el diagnóstico; consulta a nuestro servicio por recidiva de la lesión. Al examen dermatológico presenta, en zona lateral del muslo derecho, una tumoración de aproximadamente 12 cm de diámetro, bordes y límites imprecisos, de

color variable entre blanco y violáceo, consistencia firme, adherida a planos profundos. En el resto del examen físico: adelgazamiento importante y discreta palidez de mucosas.

Se realizaron dos biopsias de muslo derecho, y 21 días después del procedimiento presentó en los lugares de biopsia un nódulo violáceo de 2 cm de diámetro y una tumoración de 4 cm de diámetro de aspecto necrótico (Fotos 1 y 2).



Foto 1. Tumoración de muslo derecho (antes de la biopsia).



Foto 2. Tumoración de muslo derecho, que demuestra rápido crecimiento (21 días después de la biopsia).

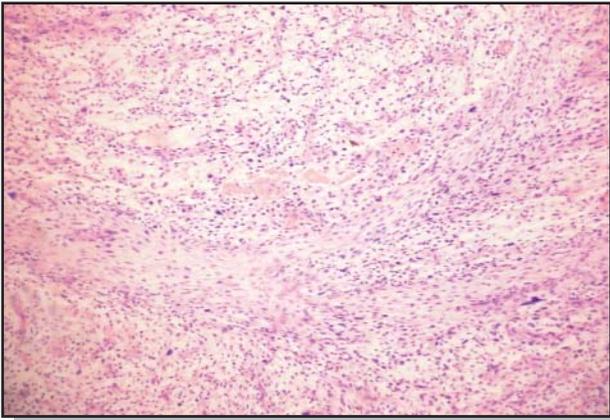


Foto 3. Células tumorales fusiformes formando filetes entrelazados (H-E x200).

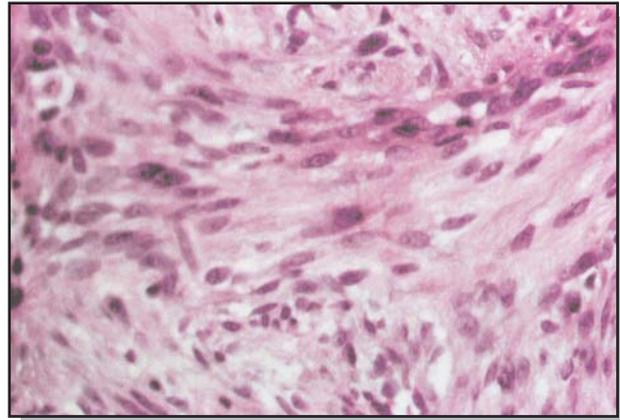


Foto 4. Células fusiformes de disposición radial alrededor de la pared del vaso (H-E x400).

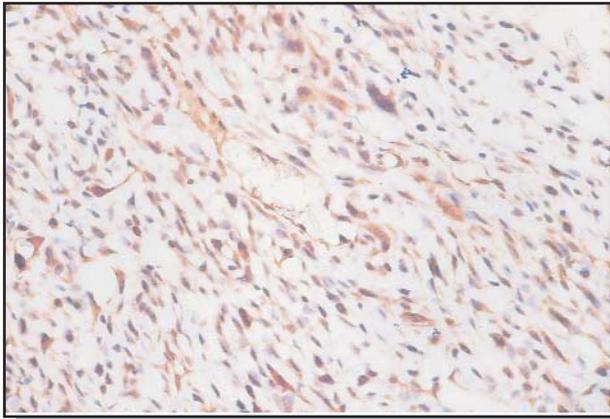


Foto 5. Inmunohistoquímica S-100 positivo para células tumorales.

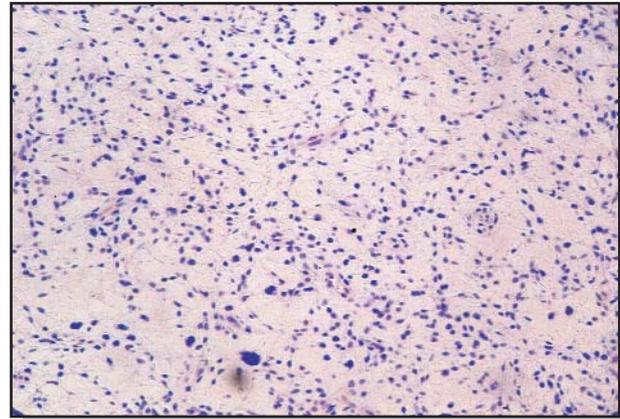


Foto 6. Inmunohistoquímica: HNF-35 negativo para células tumorales.

Exámenes complementarios

Hemograma: hemoglobina: 11,2 g/dl (VN: 13,6 - 17,5), hematocrito: 33% (VN 39-49%); LDH: 600 mU/ml (VN: 130-500). Perfiles hepático y renal, electrocardiograma, coproparasitológico, orina, examen oftalmológico sin alteraciones.

Las tomografías computarizadas demostraron: 1) Tórax: múltiples nódulos pulmonares bilaterales, probablemente de origen metastásico. 2) Abdomen sin alteraciones. 3) Miembro inferior derecho: tumoración que mide 12 cm de diámetro sin evidencias de compromiso muscular y óseo.

Al examen histopatológico con hematoxilina-eosina (HE) se observa la presencia de células de aspecto estrellado o fusiforme, formando filetes alargados, entrelazados (Foto 3), con células atípicas (tasa mitótica: 8/campo). A mayor aumento, se encuentra la presencia de células fusiformes con disposición radial alrededor del vaso sanguíneo (Foto 4).

En la inmunohistoquímica para el marcador S-100, las células tumorales se tiñen fuertemente (Foto 5). La tinción es negativa para el marcador HNF-35 (Foto 6) y también para los marcadores HMB-45, CD34 y CD57.

Tratamiento

Se le programaron 4 ciclos de quimioterapia intravenosa con 750 mg de ciclofosfamida (500 mg/m²), 2 mg de vincristina, 75 mg de adriamicina (50 mg/m²) y 600 mg de dacarbacina (400 mg/m²), en régimen ambulatorio, con discreta reducción de la lesión primaria del muslo después de terminadas las sesiones. Cuatro días antes de la cirugía programada, después de 43 días de la consulta inicial, fue internado de emergencia y falleció a causa de tromboembolismo.

Discusión

El tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) es también conocido como neurofibrosarcoma, sarcoma neurogénico, neurilemoma maligno, schwannoma maligno, entre otros.¹ Es un tumor neural de mecanismo etiológico incierto, cuyo origen se describe a partir del eje nervioso o de neurofibroma. Existe asociación con la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo 1 [NF-1]) en aproximadamente el 50% de los casos, porcentaje que puede variar conforme a la serie estudiada.^{2,3}

Se trata de un tumor agresivo, con tendencia a la recidiva local y a producir metástasis, y exhibe una variedad de formas histológicas. La sobrevida media es de 5 años en aproximadamente 40%.²

La incidencia estimada de TMVNP es de 0,0001% en la población general, el 2% de los pacientes con NF-1 pueden desarrollar TMVNP, con un riesgo próximo a 4600 veces mayor en los últimos.^{2,4,5} En este paciente no fue encontrado ninguno de los estigmas de la neurofibromatosis. La afectación de extremidades es bastante común, y se observa en cerca del 27% de los casos.⁴ La edad de presentación tiene una media de 44 años para los casos no asociados a NF-1.²

El origen de TMVNP fue descrito a partir de un nervio.² La topografía del tumor en nuestro paciente correspondía a la zona de inervación del complejo ciático-femoral. Clínicamente, el tumor presentó un aspecto semejante a un dermatofibrosarcoma protuberans o cualquier otra variante sarcomatoide, compatible con lo descrito en la bibliografía.¹ Existen situaciones donde el TMVNP puede ser confundido con el melanoma maligno neurotrópico, y ambos pueden mostrarse positivos para el S100 en la inmunohistoquímica. El dato negativo para el HMB-45 y la ausencia de sitio primario, sin existencias obligatorias, son datos que van en contra de este último.⁶ El TMVNP puede asumir varios patrones histológicos: mesenquimático, glandular, epitelioide y símil neuroepitelioma.² En el examen histológico con hematoxilina-eosina, las células fusiformes forman fascículos entrelazados, característica encontrada en este tipo de tumores; además puede observarse en otros cortes la presencia de una matriz mixoide floja. Dichos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de la variante mesenquimática de TMVNP. Esta degeneración mixoide del tumor incluye variantes fibrosarcomatosas, osteosarcomatosas, condrosarcomatosas y liposarcomatosas.^{2,7,8} En mayor detalle se puede observar que, alrededor de un vaso sanguíneo,

las células neoplásicas adquieren una disposición radial (Foto 4); esta aglomeración es señalada en la bibliografía médica como correspondiente a área de necrosis (Foto 2).²

No existe método inmunohistoquímico único y definitivo para la identificación de TMVNP, y su diagnóstico requiere la adecuada correlación anatomoclínica.¹ Sin embargo, la inmunohistoquímica representa un recurso diagnóstico auxiliar, que normalmente demuestra positividad para S-100 en cerca del 40 al 80% de los casos (Foto 5), y fue el único marcador positivo en este caso. No es usual la utilización de marcadores como CD57 (Leu-7), CD34, antígeno epitelial de membrana y vimentina.¹ Otros marcadores son generalmente negativos, como el HHF-35 (normalmente positivo en el leiomiomasarcoma) y el HMB-45 (puede ser positivo en el melanoma), y fueron negativos en este caso.

La baja sobrevida de 5 años para este tumor torna cuestionable en nuestro paciente la existencia del tumor 10 años atrás. Existen casos de evolución rápida y con diversas recidivas locales.² Las variables que implican peor pronóstico incluyen: tumor de más de 10 cm, historia de irradiación previa, edad superior a 6 años, márgenes quirúrgicos estrechos, necrosis tumoral mayor o igual a 25%, asociación con enfermedad de Von Recklinghausen, tumor de alto grado y tasa mitótica elevada (superior a 20 mitosis en 10 campos).^{1,4}

En nuestro paciente no se conocían historia de irradiación ni los márgenes quirúrgicos utilizados previamente; el peor pronóstico estuvo condicionado solamente por el tamaño del tumor (mayor de 10 cm), pues éste era de bajo grado y con bajo índice mitótico. Sin embargo, la rápida evolución fatal se justifica por el curso tumoral avanzado, comprobado por la existencia de metástasis pulmonares.

La cirugía con márgenes amplios es la conducta más adecuada, y debe ser evaluada incluso la posibilidad de amputación. La radioterapia y la quimioterapia son tratamientos coadyuvantes, como intento de reducir la masa tumoral en lugares donde la exéresis amplia no fuera posible. La resección de metástasis pulmonares puede ser realizada⁹ cuando el total es inferior a seis,¹⁰ pero el elevado número en nuestro caso impidió su realización.

.....
M. Pedreira Paixão: Rua Antônio Lobo, 167, apt. 31, Ed. Antônio Lobo - Santo André - São Paulo - Brasil.

E-mail: mauricio_paixao@uol.com.br
.....



Referencias

1. Sangüeza OP, Requena L. Neoplasms with neural differentiation: a review. Part II: Malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1998;20(1):89-102.
2. Hruban RH; Shiu MH; Senie RT; Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer* 1990;66(6):1253-1265.
3. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999; 89(1):23-30.
4. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, Schild SE; Gunderson LL. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(2):351-360.
5. Probst-Cousin S, Schaus M, Feldt B, Al-Dandashi N, Gullotta F. Malignant peripheral nerve sheath tumor with extensiveiliary metastases: a case report. *Gen Diagn Pathol* 1997;142(5-6): 357-360.
6. King R, Busam K, Rosai J. Metastatic malignant melanoma resembling malignant peripheral nerve sheath tumor: report of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10):1438-439.
7. Reed RJ, Harkin JC. Supplement: Tumor of peripheral nervous system. 2nd series, Fasc. 3, Washington DC: Armed Forces Institute of pathology, 1983.
8. Woodruff JM, Perino G. Non-germ cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on malignant triton tumor. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:69.
9. White HR. Survival in malignant schwannoma: An 18-year study. *Cancer* 1971;27:720-729.
10. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resections of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985;55:1361-1366.



Se aisló de la protuberancia una población de células madre (*stem cells*) con amplia capacidad pluripotencial. Estas células aisladas en cultivo frente a estímulos químicos se diferenciaron a células con fenotipo e inmunohistoquímica característica de neuronas, glia, queratinocitos y melanocitos. Los hallazgos in vitro se repitieron al realizar el trasplante de estas células en un ratón, donde se observó que estas células madre generaban in vivo diferentes células no epidérmicas.

Proc Natl Acad Sci 2005;102:5530-34
Juan Lucas Bernabó



En un estudio clínico sobre 15 pacientes que habían recibido trasplante renal y presentaban múltiples lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi asociado al tratamiento inmunosupresor, se suspendió este tratamiento y se inició otro con sirolimus, una droga inmunosupresora con efectos antitumorales. A los 3 meses todos los pacientes presentaban remisión completa tanto clínica como histopatológica de las lesiones, y no se observó ningún caso de rechazo agudo al trasplante a los 6 meses de tratamiento con esta única droga.

N Engl J Med 2005;352:1317-23.
JLB



Investigaciones anteriores habían localizado las células madres de la epidermis en la protuberancia del folículo piloso. En este estudio se logró por primera vez cultivar células aisladas de este sitio y se observó que presentaban las dos características propias de las células madres: autorrenovación y pluripotencialidad. Por un lado, las células pudieron reproducirse en cultivo y por otro, al ser injertadas en la espalda de ratones sin pelo, las células generaron piel y anexos completos. Estos resultados dan pie a futuras técnicas para tratar quemaduras y otras lesiones de piel e incluso combatir la alopecia.

Cell 2004;118:635-48
JLB

SECCIÓN ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Caso 1

Tumores eritematosos en área escapular Erythematous tumors on the scapular area

Patricio Martínez Chabbert*, Agustín González Cocorda**, José Brusco***

*Médico de Planta del Servicio de Dermatología. **Médico Residente de tercer año del Servicio de Dermatología. *** Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata

Paciente de 62 años, que consultó por presentar en área escapular izquierda tres lesiones tumorales eritematosas, de varios meses de evolución, de consistencia duroelástica, adherida a planos profundos, de 1 cm. de diámetro no ulceradas. Rodeando estas lesiones presentaba placas eritematosas, infiltradas, de bordes circinados que dejan en su interior sectores de piel sana, que remedan una tricoficia (Fotos 1 y 2). No refería otros síntomas asociados ni se palpaban adenopatías ni visceromegalias. Los valores del laboratorio, la radiología de tórax y una tomografía axial computada de tórax y ab-

domen estaban dentro de parámetros normales. La punción de médula ósea fue normal.

Histopatología

Extensa infiltración linfoide atípica, a nivel de la dermis con epidermis y dermis papilar subyacente libres de afección. A mayor aumento la infiltración linfoide atípica está formada por células clivadas pequeñas y células grandes (Foto 3).

La inmunomarcación mostró patrón de diferenciación positiva para células B (CD- 20+) (Foto 4).



Foto 1



Foto 2

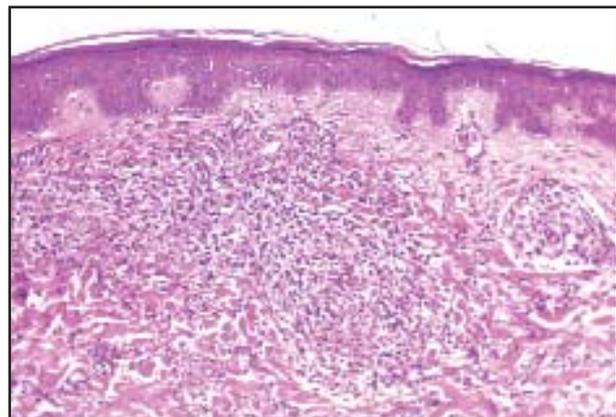


Foto 3

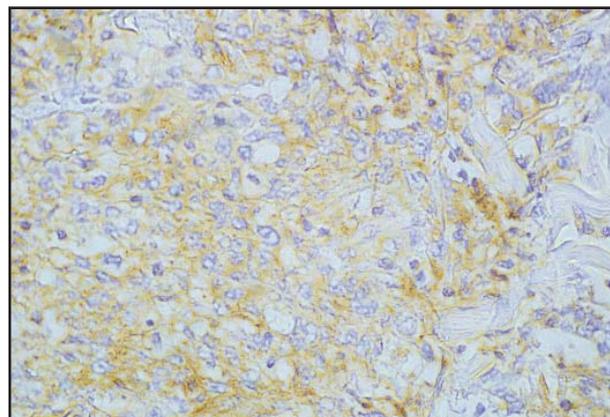


Foto 4

Diagnóstico: linfoma cutáneo de células B centro-folicular (linfoma de Crosti)

Los linfomas cutáneos de células B (LCCB) son una entidad clinicopatológica distintiva y deben ser diferenciados de los linfomas no Hodking con compromiso cutáneo secundario de la piel y de los pseudolinfomas.

Se los define como linfomas de células B originados en la piel, sin evidencia de compromiso extracutáneo, al momento del diagnóstico y dentro de los 6 meses posteriores a él.^{1,2} La clasificación de los LCCB, de acuerdo a la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Clasificación de los LCCB (EORTC)

Tipo	Subtipo
Indolente	Linfoma cutáneo de células B centrofolicular. Inmunocitoma
Intermedio	Linfoma de células B de zona marginal Linfoma de células B grandes de las piernas
Provisional	Plasmocitoma Linfoma cutáneo de células B intravascular

El linfoma cutáneo de células B centrofolicular (LCCBC), denominado "reticulohistiocitoma del dorso" por Crosti en 1951, tuvo varias denominaciones hasta la actual.

El LCCBC es la variante más común de LCCB y representa el 70-80% del total.

Se lo define como un linfoma cutáneo B de células centrofoliculares, principalmente centrocitos (células pequeñas y grandes clivadas) y centroblastos (células grandes no clivadas) con un patrón de crecimiento folicular o difuso.^{1,4}

Clínicamente presenta tumores solitarios o agrupados, eritematovioláceos, de consistencia duroelástica. Es frecuente que estén rodeados de placas eritematosas levemente infiltradas, las cuales pueden preceder en años a la aparición del tumor. Se localiza principalmente en cabeza y tronco y son de crecimiento lento y progresivo. La afección extracutánea es infre-

cuenta. Hombres y mujeres se afectan por igual y la edad media de presentación es a los 60 años.^{1,3,5}

Histológicamente se observa un infiltrado linfocitario con patrón de crecimiento folicular o difuso que respeta epidermis y dermis subyacente (área de Grenz). Las lesiones recientes se distinguen por presentar un infiltrado rico en centrocitos (células clivadas pequeñas y grandes) y algunos centroblastos, además de un número importante de linfocitos T reactivos. Las lesiones antiguas poseen un infiltrado más denso con células de mayor tamaño (centrocitos grandes y centroblastos), a la vez que decrece el número de células T reactivas.

En caso de presentarse con patrón clínico de tipo folicular se observan células Bcl 6 positivas inmersas en una red de células dendríticas CD21 positivas.^{1,3,6,9}

Presentan un patrón de diferenciación B (CD20- CD22- CD79a) y expresan inmunoglobulinas de superficie monoclonal, principalmente IgM / kappa. No expresan los antígenos CD5, y CD10 ni la proteína Bcl2 (que ayuda a diferenciarlos de los linfomas de células centrofoliculares ganglionares con compromiso cutáneo).^{1,3,8,11} Muestran reordenamiento monoclonal para genes de inmunoglobulinas. En la mayoría de los casos no presentan translocación T (14;18) a diferencia de lo que ocurre en los linfomas centrofoliculares de origen ganglionar.^{1,4,11,12}

Los LCCBC tienen pronóstico favorable, se alcanza una supervivencia a los 5 años superior al 95 %.

El patrón de crecimiento de las células tumorales, así como su número y tamaño, no influyen en el pronóstico.

La terapéutica de elección en la mayoría de los casos es la radioterapia local, utilizando una dosis media de 40 Gy. El tiempo libre de recidiva a los 5 años supera el 60%. En casos de tumor único, la cirugía, seguida de radioterapia, se presenta como otra opción terapéutica. En casos de afectación cutánea generalizada o con compromiso sistémico, la quimioterapia o poliquimioterapia son los tratamientos que ofrecen mejores resultados. La utilización de Rituximab, un anticuerpo anti CD20, en forma sistémica o intralesional aparece como una nueva modalidad terapéutica que todavía debe ser estudiada.^{1,3,10,12,13}

Dr. José Brusco: Hospital Privado de la Comunidad. Córdoba 4545 - 7600 - Mar del Plata. e-mail: jebusco@arnet.com.ar



Referencias

1. Santucci M., Pimpinelli N. Primary cutaneous B cell lymphomas: Current Concepts I. Haematologica 2004; 89(11):1360-1371.
2. Kerl H., Cerroni L. Controversies in Cutaneous Lymphomas. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2000;19:157-160.
3. Mei Yap L., Blum R., Foley P et al. Clinical study of primary cutaneous B-cell lymphoma using both the European Organization for Research and Treatment of Cancer and World Health Organization classification. Australian Journal of Dermatology 2003, 44:110-115
4. Demiene M.F., Kerl H., Willenz R. Primary Cutaneous B Cell Lymphomas: a practical approach. Haematol. Oncol. Clin. North. Am. 2003;17(6):1333-50.
5. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General 5ª edición Bs. As., editorial Panamericana. Sterry W., Jahn S. Cap 1. Otros linfomas sistémicos con infiltrados cutáneos. Tomo II 2001:1319-1321.
6. Bergman R., Kurtin P., Gibson L. Et al. Clinicopathologic, Immunophenotypic, and Molecular Characterization of Primary Cutaneous Follicular B-Cell Lymphoma. Arch. Dermatol 2001; 137: 432-439.
7. Leinweber B., Colli C., Chott A., et al. Differential Diagnosis of Cutaneous Infiltrates of B Lymphocytes with Follicular Growth Pattern. Am. J. Dermatopathol. 2004;26:119-122.
8. Marzano A., Berti E., Alessi E. Primary cutaneous B-cell lymphoma with a dermatomal distribution. J. Am. Acad. Dermatol 1999;41 (5 Pt 2):884-886.
9. Ploysangman T., Breneman D., Mutasiun D. Cutaneous Pseudolymphomas. J. Am. Acad. Dermatol. 1998; 38:877-895.
10. Cerrioni L., Kerl H. Cutaneous follicle center cell lymphoma, Follicular Type: Critical Reviews. American Journal of Dermatopathology 2001;23(4):370-373.
11. Mendes S., Dreno B. Diagnosis of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma by Immunohistochemical and in situ Hybridization Methods. Acta Derm. Venerol. 2003; 83:167-170.
12. Smith B., Glusac E., Mc Niff J., et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma Treated with Radiotherapy: A comparison of the EORTC and WHO Classification System. Journal of Clinical Oncology 2004;22(4):634-639.
13. Pimpinelli N., Campolmi P., Papi M. et al. Cutaneous B-Cell Lymphomas: management and prognosis. Haematologica 2003 (88) Suppl. 5: 35-36.

Fe de Erratas: Trabajo *Dermatosis neutrófilica (vasculitis pustular) del dorso de las manos* de los autores: Dres. R. Villa, A. Torres Cortijo +, R. Ciancio, P. Peláez. (Dermatol Argent 2004;4:278-281). Fecha de primera recepción: 03/04/2003

Caso 2

Pápulas asintomáticas en dorso de mano Asymptomatic papules on the back of hand

Anabel Manzone*, Marcela Bacchiocchi**, José Brusco**, Patricio Martínez**, Agustín González*, Mariana Velocci****

*Médico Residente de tercer año del Servicio de Dermatología. **Médico de Planta del Servicio de Dermatología. ***Jefe del Servicio de Dermatología. ****Médico Residente de segundo año. Hospital Privado de la Comunidad.

Caso clínico

Un varón de 17 años, sin antecedentes personales de relevancia, consulta por una erupción papular asintomática de 2 meses de evolución.

El examen físico reveló pequeñas pápulas color piel, brillantes, agrupadas, localizadas en el tercer dedo de mano izquierda (Fotos 1 y 2). No se observó compromiso de mucosa oral ni genital. Las palmas, plantas y uñas estaban respetadas.

Histopatología

Infiltrado linfohistiocitario circunscripto, localizado en la dermis superior, rodeado por redes de crestas elongadas. La epidermis suprayacente estaba adelgazada y presentaba vacuolización de la capa basal (Fotos 3 y 4)



Foto 1



Foto 2

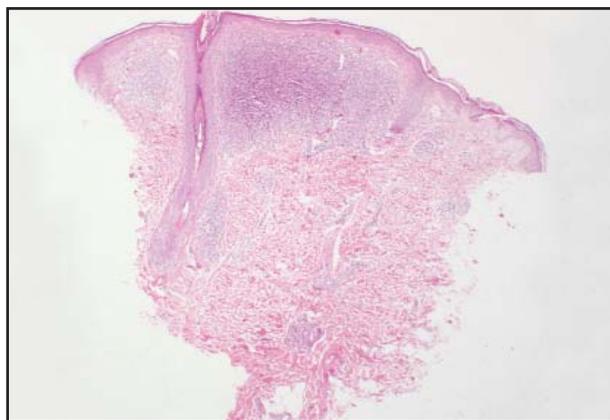


Foto 3

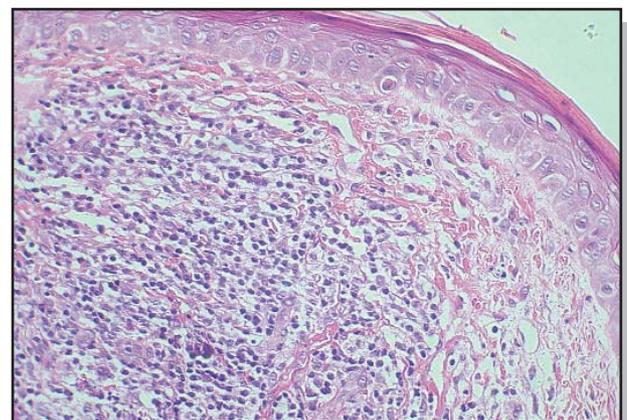


Foto 4

Diagnóstico: liquen nítido

El liquen nítido (del latín nítidus, "brillante" o "reluciente")¹ es una dermatosis poco frecuente, asintomática, que usualmente afecta a niños y adultos jóvenes.¹

Fue descrita por primera vez por Felix Pinkus en 1901, y caracterizada por este autor en 1907.^{2,3}

Afecta por igual a hombres y mujeres, y no se observa predilección racial. La frecuencia es desconocida ya que usualmente es subdiagnosticado. Se han descrito casos familiares.⁴

Las lesiones características consisten en pápulas asintomáticas de 1 a 3 mm, redondas o poligonales, bien delimitadas, color piel o rosadas, que suelen agruparse pero no coalescen. La superficie es lisa, brillante y ligeramente elevada.⁵ Pueden presentar una fina descamación o un tapón hiperqueratósico.

Se localizan en miembros superiores, tronco, abdomen, y genitales (fundamentalmente el pene)⁶, aunque se han reportado casos de formas generalizadas.⁷ Al igual que en el liquen plano, puede observarse el fenómeno de Koebner.

El compromiso palmoplantar suele manifestarse con hiperqueratosis bilateral y una textura que remeda al papel de lija. Menos frecuente es la presencia de pequeñas pápulas con una depresión central. Las uñas pueden desarrollar estrías longitudinales y hoyuelos.⁸

Se han descrito pocos casos de afectación de la mucosa oral, con pápulas amarillentas pequeñas o petequias en el paladar duro. La variante purpúrica hemorrágica es inusual y debe diferenciarse de las púrpuras pigmentarias crónicas.⁹

El liquen nítido actínico, descrito por primera vez por Bedi en 1978 bajo el término "erupción liquenoide actínica de verano" consiste en lesiones clásicas de liquen nítido, tanto clínica como histológicamente, limitadas a áreas fotoexpuestas.^{10,11} Otras variantes poco frecuentes de liquen nítido incluyen las formas vesicular, perforante y lineal (Cuadro 1).

elongadas y dan la apariencia de abrazar el infiltrado (imagen en "garfio"). La epidermis suprayacente se encuentra adelgazada y exhibe alteración vacuolar de la capa basal, hendiduras subepidérmicas focales, disminución de la capa granular y paraqueratosis focal.¹²

La mayoría de las células del infiltrado son linfocitos T, además de histiocitos y células de Langherhans.

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran predominio de linfocitos T CD4+ sobre las células CD8+.¹³

La inmunofluorescencia directa es negativa para depósitos de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica.

La posible vinculación entre el liquen nítido y el liquen plano fue motivo de controversia durante años. En la actualidad se consideran como dos entidades distintas.

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta : psoriasis guttata, verrugas planas, queratosis pilar, liquen espuloso, eczema papuloso, sífilides liquenoides, papulosis bowenoide, sarcoidosis y liquen amiloide.

El curso clínico del liquen nítido es variable e impredecible, con un buen pronóstico. Frecuentemente la enfermedad es asintomática y resuelve espontáneamente luego de varios meses o años, sin dejar secuelas, y sin necesidad de tratamiento. El mismo se reserva para los casos sintomáticos o persistentes, y está dirigido a mitigar el prurito y las consecuencias estéticas de la erupción. Los corticoides tópicos se utilizan con buenos resultados. Las modalidades terapéuticas para las formas generalizadas son los corticoides sistémicos, astemizol,¹⁴ PUVA y fototerapia con UVB, mientras que la acitretina puede tener valor en los casos de liquen nítido palmoplantar. Dinitroclorobenceno tópico^{15,16}, ciclosporina a bajas dosis¹⁷, itraconazol via oral y tacrolimus tópico¹⁸ han sido ocasionalmente publicados (Cuadro 2).

Cuadro 1

Formas clínicas

clásico
generalizado
palmoplantar
oral
purpúrico hemorrágico
actínico
vesicular
perforante
lineal

Cuadro 2

Tratamiento

Tópico	corticoides dinitroclorobenceno tacrolimus
Sistémico	corticoides astemizol PUVA acitretina ciclosporina itraconazol

En la histología se observa un infiltrado linfocitario bien delimitado, granulomatoso, con células gigantes multinucleadas y células epitelioides, en la dermis papilar inmediatamente por debajo de la epidermis. Las crestas interpapilares están

Dr. José Brusco: Hospital Privado de la Comunidad. Córdoba
4545 - 7600 - Mar del Plata, Rep. Argentina
e-mail: jebrusco@arnet.com.ar



Referencias

1. Rudd M E, Ha T and Schofield O M V. An unusual variant of lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28 (1): 100-102.
2. Lucker G P H, Koopman R J J, Steijlen P M, et al. Treatment of palmoplantar lichen nitidus with acitretin. *Br J Dermatol.* 1994; 130 (6) : 791-793.
3. Chen W, Schramm M and Zouboulis Ch C. Generalized lichen nitidus. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 630-631.
4. Kato N. Familial lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20 (4): 336-338.
5. Tilly J J, Drolet B A and Esterly N B. Lichenoid eruptions in children. *J Am Acad Dermatol.* 2004 ; 51 (4): 606-624.
6. Davis D A, Skidmore R A and Woosley J T. Lichen nitidus. *Urology.* 1996 ; 47 (4): 573.
7. Kubota Y, Kiryu H and Nakayama J. Generalized lichen nitidus successfully treated with an anti-tuberculous agent. *Br J Dermatol.* 2002 ; 146 (6): 1081-1083.
8. Munro C S, Cox N H, Marks J M, et al. Lichen nitidus presenting as palmoplantar hyperkeratosis and nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol.* 1993 ; 18 (4): 381-383.
9. Endo M, Baba S and Suzuki H. Purpuric lichen nitidus. *Eur J Dermatol.* 1998; 8 (1): 54-55.
10. Hussain K. Summertime actinic lichenoid eruption, a distinct entity, should be termed actinic lichen nitidus. *Arch Dermatol.* 1998; 134 (10): 1302-1303.
11. Kanwar A J, Kaur S. Lichen nitidus actinicus. *Arch Dermatol.* 1999; 135 (6): 714.
12. Magro C M, Crowson A N. Lichenoid and granulomatous dermatitis. *Int J Dermatol.* 2000; 39 (2): 126-133.
13. Smoller B R, Flynn T C. Immunohistochemical examination of lichen nitidus suggests that it is not a localized papular variant of lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1992 ; 27 (2 Pt 1): 232-236.
14. Vaughn R Y, Graham Smith R, jr. The treatment of lichen nitidus with astemizole. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23 (4 Pt 1): 757-758.
15. Kano Y, Otake Y and Shiohara T. Improvement of lichen nitidus after topical dinitrochlorobenzene application. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39 (2 Pt 2) : 305-308.
16. Stricker R B, Goldberg B. Lichen nitidus and dinitrochlorobenzene. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40 (4): 647-648.
17. Capella G L, Della Casa-Alberighi O and Finzi A F. Therapeutic concepts in clinical dermatology: cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol.* 2001; 40 (9): 551-561.
18. Dobbs C R, Murphy S J. Lichen nitidus treated with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol.* 2004 ; 3 (6): 683-684.

SECCIÓN CONGRESOS

13er. Congreso Europeo de Dermatología y Venereología

El 13er. Congreso Europeo de Dermatología y Venereología se realizó del 17 al 21 de noviembre de 2004 en la mágica ciudad de Florencia. El congreso se desarrolló dentro de un magnífico fuerte medieval reacondicionado con la tecnología del siglo XXI. Predominó en todo momento un clima de confraternidad, donde cada uno de los ponentes y asistentes intercambiaban sus experiencias, a veces contrapuestas.

En la sesión sobre dermatología estética se revalorizó, dentro de las sustancias de relleno, al ácido poliláctico. Este preparado se usa para generar relleno en las zonas de mejillas y labios. Las fotos revelaban excelente respuesta, pero advertían sobre la formación de granulomas y la sobrecorrección. Se señaló una desventaja relativa: la necesidad de múltiples sesiones para lograr los resultados esperados, en promedio no menos de 3 para las mejillas en pacientes con lipodistrofia por antirretrovirales anti-SIDA. También se comentaron los resultados estéticos moderados del uso de hilos APTOS o reafirmantes faciales.

En la sesión sobre efectos adversos a drogas se repasaron las pustulosis agudas exantemáticas generalizadas, el riesgo del allopurinol en la génesis de necrólisis epidérmica tóxica.

La toxina botulínica despertó interés no solo por su acción en las arrugas de expresión faciales sino por su importancia en el manejo de los pacientes con hiperhidrosis palmoplantar y axilar. Se explicaron las distintas técnicas de inyección, las diluciones más usadas y la necesidad de una buena anestesia tópica.

En las sesiones correspondientes a psoriasis se mostraron los resultados de las terapias biológicas en los casos graves y resistentes a otros tratamientos habituales.

Como novedad en el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples, se comentaron las ventajas de la terapia fotodinámica.

Dr. Luis Diego Sevinsky

American Academy of Dermatology Annual Meeting 2005

Nueva Orleans, una ciudad de ambiente festivo que lleva el mote de *Big Easy*, a diferencia de Nueva York, la *Big Apple*, ofrece en su casi inconmensurable Centro de Convenciones un programa nada fácil para los 14.000 dermatólogos allí reunidos. Es que se ha acortado en un día la duración del *meeting*, lo cual aprieta más los tiempos necesarios para coordinar las conferencias a que se asistirá, concediendo también espacio a la visita de cientos de posters y 3.000 stands comerciales.

Comparando con encuentros anteriores, se perciben tendencias interesantes en algunos temas, ascensos y descensos en suave oleaje. Un ejemplo son los llamados tratamientos biológicos para la psoriasis. Luego del esfuerzo para retener sus intrincados nombres y de haber escuchado el año pasado en Washington toda

suerte de bondades acerca de ellos, pareciera que el furor se ha atenuado. Nada menos que Allan Menter, en *Therapeutic Hottlines*, recordó que no deben "desvanecerse" los tratamientos antiguos, remarcando especialmente el uso del metotrexato. Otro panelista en la misma mesa afirmó que la mayor desventaja del metotrexato es ser barato. En cuanto al infliximab, se sugiere la consulta con un cardiólogo antes del tratamiento, por los casos comunicados de falla cardíaca. También se han referido casos de desmielinización. En otro workshop, dedicado exclusivamente a psoriasis, el Dr. Bruce Theirs afirmó que los tratamientos biológicos son caros y los resultados escasos en comparación con los tratamientos ya conocidos. En *Treatments and how medications work*, se alerta sobre el riesgo de tratar la psoriasis con medica-

mentos biológicos, por la posible aparición de linfomas. El más riesgoso en este aspecto parece ser el efalizumab.

Otra tendencia: luego de ver en años pasados técnicas de *resurfacing* usando diversos aparatos de láser con proyecciones bastante cruentas, se dedicó toda una sesión a tratamientos no ablativos en cirugía cosmética. Se mencionaron un nuevo infrarrojo, LED 810, especial para arrugas profundas peribucales, la luz pulsada AURORA asociada a radiofrecuencia, el LASER TITAN para párpados y el VELA SMOOTH para celulitis.

El Dr. Robert Baran, desde su experiencia en su Clínica de Uñas en Niza, indicó terbinafina día por medio en forma indefinida en las onicomicosis por *Trichophyton rubrum*, para impedir su recidiva.

En un workshop sobre fotodermatosis, se mencionó una sustancia recientemente liposomada, pimericine, que aplicada en forma tópica repararía el ADN. Se espera su aprobación por la FDA.

En *Diagnostic Uptodate* se citó a los corticoides como "el alérgico del año" 2004. En el 2003 le correspondió ese título a la baci-tracina.

En *Emerging Infectious Diseases* se advirtió sobre la reaparición de una toxina virulenta de estreptococo betahemolítico grupo A, infección que predomina en piernas y se controla con clindamicina. *El Vibrio vulnificus* se puede encontrar en las ostras y dura por lo menos 24 horas en piel. En SIDA, el *Micobacterium fortuitum* provoca infección diseminada y adenopatías: suele relacionarse erróneamente con *Nocardia*. En chicos, el *Micobacterium scrofulaceum* ocasiona linfangitis cervical. Se encuentra principalmente en las piletas de natación, y el cloro jugaría un papel importante. En la sesión dedicada a hemangiomas se hizo referencia, en el caso de hemangiomas grandes o de hemangiomas hepáticos, a la posible asociación con hipotiroidismo. En estos pacientes se encuentra la TSH alta y la T4 baja. Se subrayó la afectación visceral, más frecuente en el caso de los hemangiomas segmentarios (28%), y la asociación de éstos con el síndrome PHACES en el 40% de los individuos. En la conferencia sobre pelo, el Dr. Leonard Sperling se refirió a la tricodisplasia acral viral en los inmunocomprometidos, que trata con cidofovir en crema al 3%; a la ya muy mencionada fibrosis frontal en mujeres menopáusicas, que sería una forma de liquen plano; y a la densidad menor de pelo en los coreanos comparados con blancos o negros. Sugirió abandonar la expresión pseudopelada de Brocq y decir sencillamente alopecia de Brocq, y señaló que no se encuentran buenos trabajos sobre el síndrome de Graham Little. Con referencia a nuevos signos de enfermedades sistémicas, el Dr. James Williams comentó –entre otros– los de la dermatopatía nefrogénica fibrosante, la dermatitis granulomatosa intersticial con artritis, los leiomiomas como expresión de cáncer renal, el empedrado en axila y los dedos arrugados en pulpejos como manifestación de amiloidosis.

El Dr. Gupta se refirió a tratamientos antifúngicos. Al abordar el tratamiento de la pitiriasis versicolor recordó que a los 7 tipos conocidos de *Malassezia* se agregan 5 nuevos. En el tratamiento de esta afección utiliza itraconazol 200 mg durante 5 días, o ketoconazol 400 mg un día, repetido a la semana, o fluconazol 300 mg un día, también repetido a la semana. Ni la terbinafina ni la griseofulvina son útiles en este caso, si bien, como es sabido, la terbinafina y la griseofulvina son los medicamentos más efectivos para tratar dermatofitos y tiñas, respectivamente. Sugiere hacer la pro-

filaxis de la pitiriasis versicolor con itraconazol 200 mg/d 3 días por mes o ketoconazol 400 mg/d una vez por mes, ambos durante 6 meses. En la dermatitis seborreica utiliza el itraconazol en dosis de 200 mg/d durante 7 días, o terbinafina 250 mg/d durante 4 semanas. Prefiere champúes con ciclopirox o ketoconazol, o con una combinación de ambos fármacos.

El Dr. Camisa se refirió a afecciones bucales y comentó la asociación de aftas mayores con el síndrome MAGIC. Presentó como nuevo tratamiento para el mucocelo la inyección de solución salina hipertónica al 15% en lidocaína al 1% con epinefrina, seguida de compresión sostenida durante 10 minutos. Mostró algunos casos de localización de epiteloma basocelular en el sector bermellón de los labios. Es ésta una localización rara y que puede confundirse en el comienzo con un herpes simple; puede ser rápidamente infiltrante en esta zona y el tratamiento más aconsejable es la cirugía de Mohs.

En la sesión *Advances in Dermatology*, el Dr. Richard Gallo habló de *Skin Defenses Against Microbials*. Enunció un concepto simple, pero novedoso: los microbios no procuran causar enfermedades, sólo intentan reproducirse. Resultan patógenos sólo si fracasa la respuesta inmune del huésped. Al menos dos tipos de células residentes, los queratinocitos y los mastocitos, cumplen este papel de defensa. La respuesta debe ser sin embargo limitada para no dañar al huésped. Entre los receptores más adecuados para reconocer los diferentes tipos de moléculas están los de la familia TLR. En particular, 9 genes importantes prometerían protección contra la agresión microbiana.

El Dr. Michael Detmar se refirió al papel de los vasos sanguíneos en el tratamiento de psoriasis y cáncer en *The Cutaneous Vasculature: a new Therapeutic Target*. Este destacado investigador en el área afirmó que prosigue la investigación de diversos inhibidores de la angiogénesis, y uno de ellos, el bevacizumab, ya ha sido ya aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de colon. Los cánceres de piel como el melanoma serán susceptibles de esta terapéutica. El factor VEGF (*vascular endothelial growth factor*) fue identificado hace 10 años en la psoriasis. La epidermis de pacientes con psoriasis segrega altos niveles de VEGF, que se liga a receptores específicos presentes en los vasos sanguíneos y produce angiogénesis. Se puede desarrollar psoriasis en ratones si este factor está elevado. Es éste un nuevo blanco en el tratamiento de la psoriasis en un futuro cercano: inhibir la angiogénesis. Esta investigación conduce, además, a evidenciar el papel de los vasos sanguíneos en las metástasis y en el sarcoma de Kaposi. Es posible que los nuevos descubrimientos sean de aplicación en el tratamiento de hemangiomas.

En otra conferencia, el Dr. Arbiser también se refirió a la inhibición de la angiogénesis, resaltando que los dermatólogos han sido pioneros en este campo. Señaló que la úlcera venosa evidencia exceso de angiogénesis que a su vez causa inhibición de la epitelización. En aftas ulceradas y en epidermólisis ampollar distrófica está también elevado el VEGF. En una impactante proyección afirmó que desde la insulina, pasando por los antibióticos y la cortisona, no ha habido descubrimiento más importante que éste sobre inhibidores de la angiogénesis.

Lilian Fossati

IX Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel

11 al 15 de noviembre de 2002

Entre los días 11 y 15 de noviembre de 2002 se llevó a cabo la *IX Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel - "Por una piel sana controle sus lunares"*, organizada y subvencionada por la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) para cumplir con su objetivo: **prevención y fotoeducación.**

La Campaña fue declarada de interés para la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Res. Nº 1 227) y contó con el auspicio del: Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (Res. Nº 1508), la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (Res. Nº 605) y la Fundación Cáncer de Piel.

Se llevó a cabo en 190 centros de atención que incluyen hospitales públicos y privados, centros de salud, clínicas dermatológicas y filiales de LALCEC. El material fue enviado al interior del país por el Correo Argentino y en Capital y Gran Buenos Aires por la Empresa EMEDE (total de envíos: 311).

La difusión estuvo a cargo de la agencia de comunicación y prensa "Off the Record", quien difundió la Campaña a través de una gacetilla confeccionada por el Comité Coordinador y fue presentada en diferentes medios de comunicación en todo el país (diarios, revistas, radios, televisión abierta y cable). La repercusión fue muy amplia y se reflejó en un mayor número de consultas, en los hospitales y en los consultorios privados, durante la semana de la Campaña y a posteriori.

Asimismo, estuvimos presentes en el Programa Vacaciones en la Ciudad - 2002, del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, dirigido a 12.000 niños en edad escolar. En esa oportunidad se entregaron señaladores, diseñados por el Comité Coordinador con las recomendaciones de protección solar, y muestras de protectores solares, cedidas generosamente por las distintas empresas farmacéuticas.

Nuestro proyecto, de llegar a los niños y dirigir la Campaña hacia ellos, se hizo realidad. Como parte de este objetivo y para decidir las estrategias futuras de comunicación de la Campaña, implementamos, gracias a un acuerdo con la Secretaría de Educación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, un estudio de campo en tres escuelas municipales.

Se eligieron tres escuelas al azar, que incluyeron 452 niños de primero a séptimo grado. Se evaluó a través de la técnica de dibujo y escritura, la información que tienen los niños acerca del sol y cómo deben protegerse. Cada niño recibía una hoja con 5 preguntas alusivas al tema que debía responder por escrito y dibujar. Los datos recogidos fueron estudiados por la Dra. Marina Khoury (epidemióloga), la Licenciada Margarita Robertazzi (psicóloga) y fueron presentados durante el Congreso Argentino.

Se recolectaron 12.852 fichas. De éstas, el 71,7% pertenecían al sexo femenino y el 28,3% al sexo masculino (Gráfico 1). La edad de los pacientes varió entre 0 a 99 años (Gráfico 2).

Los tumores representaron el 3,6% sobre el total (Gráfico 3).

Los tipos de tumores hallados fueron: 331 carcinomas basocelulares (CBC), 71 carcinomas espinocelulares (CEC), 63 melanomas (M) y 17 lesiones desconocidas (Gráfico 4). El porcentaje de melanomas detectados fue de 0,5% (Gráfico 5). Las localizaciones más frecuentes fueron cara, cuero cabelludo y espalda (Gráfico 6).

A partir de esta campaña, la SAD cuenta con un sistema operativo de recolección de datos que asegura mayor eficiencia. Su instalación y ensayo retrasó la presentación del presente informe. Agradecemos al Dr. Marcelo Adaglio, quien trabajó en el desarrollo de la base de datos y a todos los médicos dermatólogos participantes.

Dra. Patricia Troielli
Coordinadora General

Comité Coordinador: **Dras. María Antonia Barquin, Susana Block, Désiree Castelanich, Rebeca Rubinson.**

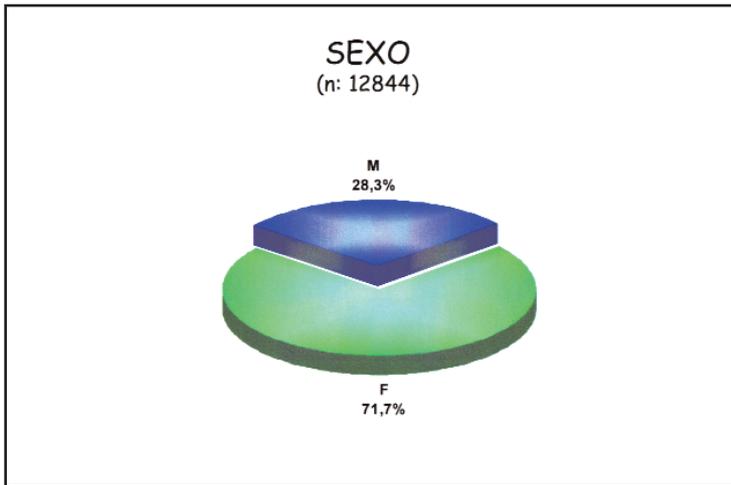


Gráfico 1.

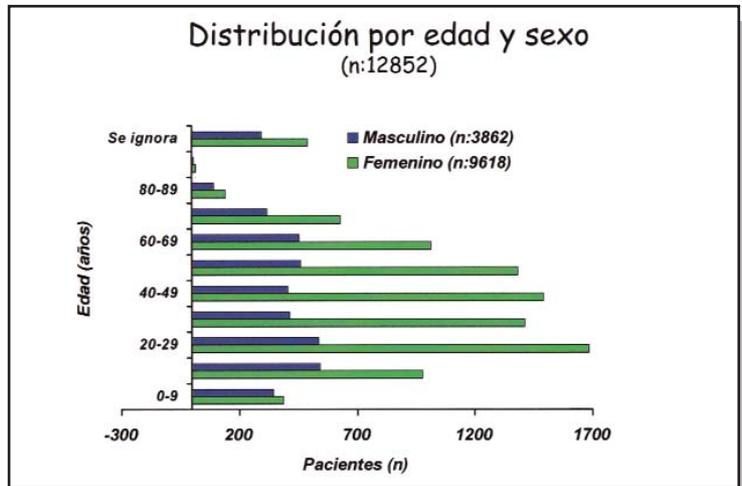


Gráfico 2.

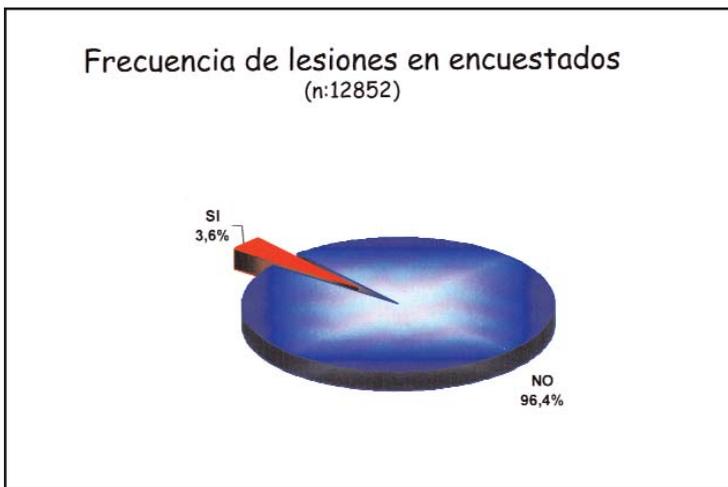


Gráfico 3.,

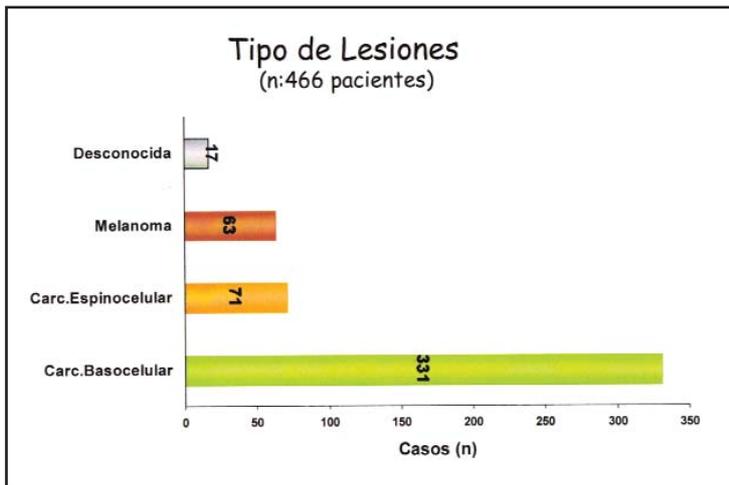


Gráfico 4.

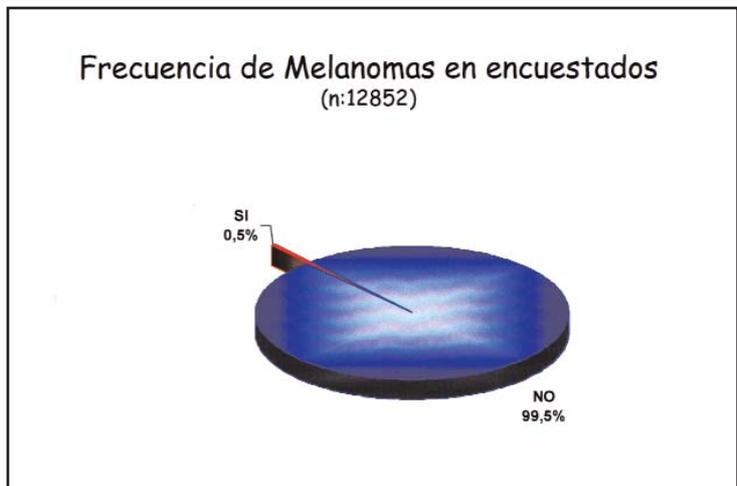


Gráfico 5.

Localización por Tipo de Lesión (n:466 pacientes)

Localización	Carc.Basocelular (n:331)	Carc.Espinoelular (n:71)	Melanoma (n:63)
C.Cabelludo	27	4	1
Cara	235	44	12
Cuello	12	2	3
Tórax	15	6	7
Espalda	23	6	15
Abdomen	2	1	1
Glúteo	2	0	1
Brazo	9	4	4
Antebrazo	4	1	7
Muslo	3	2	5
Pierna	11	6	4
Mano	5	5	0
Pie	1	0	3
Genitales	0	1	0
Boca	1	1	0

IX Campaña Nacional de Prevención del CÁNCER de PIEL

Gráfico 6.

CARTAS AL EDITOR

Como delfines

Sra. Directora:

Ya el número de dermatólogos ejerciendo en el país es irracionalmente elevado; sin embargo se prosiguen otorgando, con cadencia acelerada, más titulaciones de la especialidad. Así, desoyendo a la enorme mayoría, se persiste en ello.

A esta altura es difícil conocer la intimidad de las pulsiones que promueven tal actitud. Las que sí son fáciles de imaginar son las consecuencias.

Pero.... ¿Para qué más especialistas? Ya hay sobresaturación de especialistas, ateniéndonos a cualquier indicador que escojamos; por ejemplo, a la población objeto de asistencia.

¿Se estará, tal vez, especulando en formar profesionales para la investigación? Tarea siempre pendiente. Pero... las probabilidades son escasas: tanto el Estado como compañías privadas no muestran mayor proclividad en sufragar fondos en investigación, ya sea por no querer o no poder. En todo caso, los programas de formación no reflejan esa intención.

Con sinceridad confieso no encontrar motivos válidos que justifiquen se continúe con este irresponsable número de vacantes.

El más sutil sentido de realidad indica que lo que está sucediendo nos arrastra a todos a más y más crisis. Sí, todos, a los formados y más aún a los en formación, en quienes se crea una ilusión que la realidad invalida al primer paso.

Se empuja a un creciente número de colegas a la "estética liviana" y a ejercitar prácticas poco basadas en la evidencia para costear la subsistencia.

Una imagen que evoco al ver este descalabro se observa periódicamente, como un fenómeno particular, en la vida de los cetáceos: por causas oscuras y en un momento impreciso se producen "suicidios colectivos" al encallar en la orilla de los mares...

En lo nuestro, es llamativo que miembros de la especialidad se constituyan, sin buscarlo, en detractores de las condiciones generales del ejercicio de la profesión del conjunto. Para que ello cese es necesaria una reflexión sincera, desinteresada, despojada de recelos.

No menos llamativa es la incongruencia en que se incurre cuando se cuestiona el ingreso masivo a las facultades de medicina mientras se promueve engrosar una nómina de especialistas desde hace ya tiempo desbordada, y como se objeti-

va, con tendencia al alza.

Si las motivaciones son curriculares, propongo entregar sendos certificados a todos aquellos que cumplan las condiciones de integrar la dirección y cargos subalternos de cursos de especialistas.

Si no fuera suficiente se podría acordar, incluso, subsidiar la abstención. Todo eso y algo más en pos de no seguir otorgando un número imposible de títulos de Dermatólogo.

Las facultades de medicina no están en posición actual de garantizar racionalidad en este sentido: desfinanciamiento crónico con voracidad de ingresos por toda vía las llevan a autorizar y avalar cursos de las más diversas especialidades con nulo control de calidad. En tanto cada alumno, y cuantos más mejor, contribuyen con su tributo a morigerar la angustiada realidad económica. Ello, además de la demagogia, componendas políticas e influencias que hacen azarosa, sino imposible, contar con resoluciones que obliguen a racionalizar.

Por tanto, la responsabilidad de constricción está en manos de los especialistas exclusivamente, y específicamente en aquellos en posición de dirigir, organizar, conducir, certificar tales cursos.

Las instituciones que agrupan a los dermatólogos deben asumir, sin dilación, el control del caos imperante. En su seno debe lograrse el consenso rector de políticas de la especialidad. Desde varios puntos de vista, lo que ocurre es atinente a la ética, por lo cual sería deseable que los tribunales pertinentes se comprometieran esta vez y eviten la ambigüedad e inacción de antaño.

Hay una fuerte demanda de vuestros colegas, en especial, de la generación intermedia, quienes observamos con azoro la irresponsabilidad con que se guía a la especialidad.

Voces moderadas ya piden la suspensión, por algunos años, de la entrega de títulos.

Entiendo que debiéramos acordar la negativa a formar parte, en cualquier instancia, de los diferentes cursos abiertos y los por venir hasta tanto no se depure y reestablezca la racionalidad perdida. Esto es, luego de haber estudiado pormenorizadamente, a nivel nacional, las necesidades, recomendaciones y proyecciones que arrojen certidumbre sobre un futuro que supere el descontrol actual.

Dr. Mario A. Savarín

¿Hacia dónde vamos?

Estimada Directora:

Tras la lectura del artículo del Dr. Roberto Glorio aparecido en el último número de la revista,¹ las estadísticas demuestran que se están formando una cantidad creciente de dermatólogos en la ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense. La conclusión comparativa de dermatólogos por habitante con otros países, y especialmente con nuestros vecinos, demuestra una relación dermatólogo-habitante no acorde con la demanda que existe. Los datos son contundentes, los números hablan....Y esta situación que no es nueva, fue empeorando a mi entender en los últimos años. Parte del problema, creo se debe a las divisiones y/o formación de entidades nuevas en Dermatología, incluyendo la pediátrica, y al aumento del número de cursos de especialización que permiten acceder a los postulantes a nuevos sitios donde conseguir el título. Esta situación me hizo pensar en lo que le pasó al dodo. Escuetamente, el dodo fue un ave gigante no voladora, que sobrevivió por siglos en las costas de la isla Mauricio en el océano Índico. Al no volar y no temer a los navegantes que empezaron a llegar a la isla en el siglo XVI, fueron muy fáciles de atrapar y su pasividad e ignorancia, del accionar humano, selló su destino.² Trazando un paralelismo, asombra la pasividad ante el creciente aumento de dermatólogos, o la falta de temor ante la ley del mercado (que establece que ante mayor oferta, menor demanda y por ende más desempleo y peor retribución salarial). A diferencia del dodo que se extinguió hacia el año 1680, los dermatólogos aumentan a todo vapor, pero la falta de reacción es la misma. Por ello me pregunto:

¿Hacia dónde vamos? ¿Por qué se determina que año tras año se sigan recibiendo tantos dermatólogos? ¿Acaso, por propia ignorancia del que escribe, son necesarios en esa cantidad en nuestro país? ¿Cuándo se determinan los cupos, se tiene en cuenta los de otras entidades y/o cursos que expiden el título de especialista? ¿Se hace un estudio de mercado de la necesidad real de dermatólogos? ¿Por qué el dictado de tan profusa cantidad de cursos de la especialidad? ¿Se dan cuenta que cada día somos más, pero a la vez valemos menos?

Las consecuencias de la desunión son muchas. Como dice el Martín Fierro, "Si entre hermanos se pelean, los devoran los de afuera".³ Y todos sabemos quiénes se aprovechan de la coyuntura. Ante la desunión de entidades de la especialidad y sobrepoblación de dermatólogos, el camino laboral es fácil de entrever. Menos trabajo de la especialidad, tercerización y pagos paupérrimos y/o atrasados. O el temido desempleo en la especialidad, determinando un profesional frustrado que continúa trabajando en alguna guardia de clínica médica. Quizás en unos años, cuando ya sea demasiado tarde, tengamos que actualizarnos en emergentología o medicina general, ya que serán pocos los que puedan ejercer la especialidad.

En mi cabeza, repiquetea lo que le ocurrió al dodo. Confío que permaneció vivo durante muchísimos años. Pecó de ingenuo. Ojalá, por el bien de la especialidad, las futuras generaciones de dermatólogos puedan ejercer en lo que se han formado, y no tener que escuchar a algún dermatólogo desocupado que está realizando los trámites de un plan trabajar.

Dr. Sergio Gabriel Carbia

Médico dermatólogo. Universidad de Buenos Aires.



Referencias

1. Glorio R. Análisis del ejercicio de la Dermatología en la Argentina. *Dermatol Argent* 2005; 11(1):39-41.

2. Kindersley D. Animales terrestres: diversidad en disminución. En: *Enciclopedia de los dinosaurios argentinos y del*

mundo. 1ra ed. Buenos Aires: Amereida (La Nación); 2004, p. 326.

3. Hernández J. Martín Fierro.

1ra ed. Buenos Aires: Zurbaran; 2003, p.193.