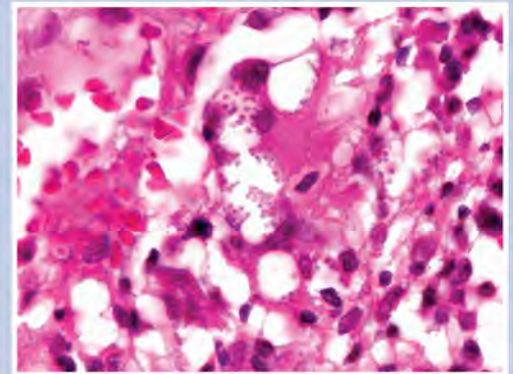
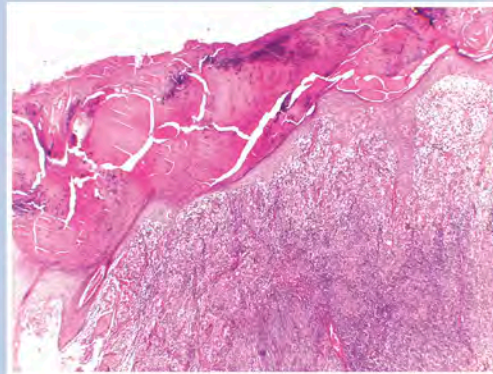




CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

Vol.: 29 Núm. 1 Enero-Abril 2020



Leishmaniasis cutánea localizada (p. 18)

Artículo original • **Presencia de receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4) en actinomicetomas por *Actinomadura madurae***

Casos clínicos • **Acropigmentación reticulada de Kitamura**
• **Leishmaniasis cutánea localizada**
• **Síndrome de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papular de la infancia**

Caso para diagnóstico • **Neoformación eritematosa en tronco**
Resúmenes bibliográficos



PARA MEJORAR LA VIDA DE LAS PIELES SENSIBLES

INNOVACIÓN EN LIMPIEZA PARA PIELES ACNÉICAS

NUEVO

EFFACLAR GEL MICROEXFOLIANTE

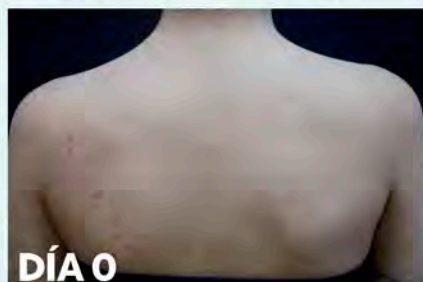
LIMPIEZA PARA PIELES ACNEICAS MODERADAS A SEVERAS



- **EFFECTO MICRO-EXFOLIANTE**
DESOBSTRUYE PROFUNDAMENTE LOS POROS
[2% ÁCIDO SALICÍLICO] + [LHA]
- **REDUCE LA PRODUCCIÓN DE SEBO**
PURIFICA LA PIEL
[ZINC]

EFICACIA ANTI-RECURRENCIA EN IMPERFECCIONES Y MARCAS

RESULTADOS EN ESPALDA, DESPUÉS DE **12 SEMANAS**.*



DÍA 0



DÍA 84

-64% DE LESIONES RETENCIONALES

-48% DE LESIONES INFLAMATORIAS

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA

CUIDA TU PIEL No.: 123300EL950585

1. En relación al mercado armado de Dermocosméticos conformado por los productos descritos en el análisis para el periodo comprendido entre Mayo 2019 a Abril 2020, México. Close-up.
*Evaluación clínica, instrumental y de percepción. 40 personas con tendencia acnéica bajo condiciones normales de uso. Bajo control dermatológico.

NUEVO

Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Q**uadros **D**ermatológicos¹

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

Consultar IPP
QUADRILOID



Referencias: Quadrioid®. Información para prescribir. Laboratorios Liomont.
Reg. Núm. 033M2019 SSA VI. Aviso de Publicidad No. 1993300202C3187



 **LIOMONT**
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



 **EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE**

 Linea
Dermatológica
LIOMONT

CICLOFERON[®]

aciclovir

Líder como Antiviral específico
en VARICELA y HERPES¹



Reincorpora al pequeño
paciente a sus actividades²

BIBLIOGRAFÍA: 1. INTE CICLOFERON®. 2. Castañeda JL. Tratamiento de la varicela con Aciclovir en presentación oral y spray en la práctica privada en niños mexicanos. Rev Enf Infec Pediatr. 2005; 72:112-6. Tabletas Reg. Núm. 050M97 SSA IV, suspensión Reg. Núm. 236M93 SSA IV y solución en spray Reg. Núm. 586M2000 SSA IV. Aviso de publicidad.103300203A6479



VALEXTRA®

Valaciclovir

Un **avance**
en el **tratamiento**
antiherpético¹

- * Limita la propagación vírica¹
- * Es bien tolerado¹
- * Aminora el dolor neuropático²
- * Acorta la duración de la neuralgia postherpética³
- * Acelera la curación de las lesiones¹



IPP VALEXTRA®



Referencias: 1. García A, Silvia García Sánchez JA, et al. Valaciclovir en el tratamiento de la primo infección por el virus del herpes genital: estudio comparativo. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2001; 19(01). 2. Serra J. Tratado de dolor neuropático. Editorial panamericana. 2006. 3. Vicente D, Cilla C, Pérez Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. Inf Ter Sist Nac Salud. 2003;27:81-89. 4. Información para prescribir Valextra®, Liomont México, Reg. Núm. 033M2012 SSA IV. Num. Aviso de publicidad no. 173300202C3026

¿Efluvio telógeno?

Confía en la gama más completa para el cuidado del cabello de la mujer... y de los hombres también



Pilopectan

Pilopectan

WOMAN

Eficacia comprobada por estudios clínicos.

Productos distribuidos por:

CDM LABS
"Excelencia en Dermatología"

Aviso COFEPRIS resp. pub No.
143300202D0368

Genové
DERMATOLOGICS



REVISTA DEL
CENTRO
DERMATOLOGICO
PASCUA

ASOCIACIÓN MEXICANA DE ACCIÓN CONTRA
LA LEPROSA, A.C.



Tels. 8589-8527 al 31.
E-mail: emyc@medigraphic.com

Director General
Dr. José Rosales J.

Coordinación Editorial y Publicidad
Dra. María de la Luz Rosales J.
Graciela González Cazañas
Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial
Ing. Víctor Rosales J.

Coordinación Gráfica y Diseño
D.G. Verónica Bautista Grageda

La **Revista del Centro Dermatológico Pascua** es una publicación cuatrimestral. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a: Av. Dr. Vértiz 464, Col. Buenos Aires, C.P. 06780, Ciudad de México.

Revista del Centro Dermatológico Pascua: Certificado de Licitud de Título núm. 7341. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5295. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2536-93.

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa e impresión por: **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels. 8589-8527 al 31.
E-mail: dermatologicopascua@medigraphic.com Impreso en México. Distribuida por el Centro Dermatológico Pascua.

Disponible en versión completa en <http://www.medigraphic.com/dermatologicopascua>



REVISTA DEL
CENTRO
DERMATOLÓGICO
PASCUA

ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO DERMATOLÓGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

**Auspiciada por la
Asociación Mexicana de Acción
Contra la Lepra, A.C.**

DIRECTORA EDITORIAL

Dra. Obdulía Rodríguez R.

EDITOR

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

COORDINADORAS EDITORIALES

Dra. Gisela Navarrete Franco

Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Lourdes Alonzo Romero Pareyón

Dr. Armando Medina Bojórquez

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

**CENTRO
DERMATOLÓGICO
PASCUA**

DIRECTOR

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

SUBDIRECTOR DE ATENCIÓN MÉDICA

Dr. Armando Medina Bojórquez

JEFE DE LA CONSULTA

Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

SERVICIOS

CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Dr. Julio Enríquez Merino

DERMATOLOGÍA GENERAL

Dra. Guadalupe Domínguez Ugalde
Dra. Angélica Villanueva Otamendi
Dr. Miguel Ángel Cardona Hernández
Dra. Larissa López Cepeda
Dra. Guadalupe Olguín García
Dr. Juan Ramón Trejo Acuña

DERMATOLEPROLOGÍA

Dra. Obdulía Rodríguez Rodríguez
Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. María Enriqueta Morales Barrera

DERMATOONCOLOGÍA

Dr. Armando Medina Bojórquez
Dr. Daniel Alcalá Pérez
Dra. Sonia Torres González

DERMATOPATOLOGÍA

Dra. Gisela Navarrete Franco
Dr. José Alberto Ramos Garibay
Dra. Maribet González González

DERMATOSIS REACCIONALES

Dra. Blanca Ma. de Lourdes Alonzo-Romero
Pareyón

ENFERMEDADES COLAGENOVASCULARES

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Dra. Virginia Martínez Estrada

ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

Dra. Josefina De Peña Ortiz

**INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL**

Dra. Sara Pérez Cortés

FOTOTERAPIA

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez

DERMATOLOGÍA VULVAR

Dra. Mónica Vences Carranza

ÚLCERAS

Dra. Fabiola Jiménez Hernández

PSORIASIS

Dr. César Maldonado García

REHABILITACIÓN

Dra. Dina María Sotomayor López

OFTALMOLOGÍA

Dr. Arturo Guarneros Campos

PATOLOGÍA BUCAL

Dra. Laura Fernández Cuevas

MICOLOGÍA

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

LABORATORIO GENERAL

QBP. Lucila Hernández Caravantes
Tec. Carlos Alberto García González

**LABORATORIO DE
INMUNODERMATOLOGÍA**

QFB. Gibran Pérez Montesinos

RAYOS X

Tec. Roberto Peña Ochoa

INFORMÁTICA

Ing. José Luis Ángeles Alcántara
Lic. Luis Antonio González González



Artículo Original

- 5 Presencia de receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4) en actinomicetomas por *Actinomadura madurae*
Alejandro Palma Ramos,
Araceli Monroy Núñez,
Laura Castrillón Rivera,
Jorge Ismael Castañeda Sánchez,
María del Carmen Padilla Desgarenes

Casos clínicos

- 10 Acropigmentación reticulada de Kitamura
María Guadalupe Olguín-García,
María del Carmen Palacios-Reyes,
Maribet González-González,
Melanie Marmolejo-Chavira
- 16 Leishmaniasis cutánea localizada
José Juan Ramón de Jesús Trejo-Acuña,
Gisela Navarrete-Franco,
Alan Gilberto Ramírez-Valverde,
Erick Alejandro Jiménez-Herrera
- 20 Síndrome de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papular de la infancia
Larissa Dorina López-Cepeda,
María Enriqueta Morales-Barrera,
José Alberto Ramos-Garibay,
Yuriko Calderón-Ponce de León

Caso para diagnóstico

- 26 Neoformación eritematosa en tronco
Myrna Rodríguez-Acar,
Alberto Ramos-Garibay,
Raphael Mejía-Granilla
- 32 **Resúmenes bibliográficos**

Original article

- 5 *Presence of Toll receptors (TLR2 and TLR4) in actinomycetomas by Actinomadura madurae*
Alejandro Palma Ramos,
Araceli Monroy Núñez,
Laura Castrillón Rivera,
Jorge Ismael Castañeda Sánchez,
María del Carmen Padilla Desgarenes

Clinical cases

- 10 *Reticulated acropigmentation of Kitamura*
María Guadalupe Olguín-García,
María del Carmen Palacios-Reyes,
Maribet González-González,
Melanie Marmolejo-Chavira
- 16 *Cutaneous leishmaniasis located*
José Juan Ramón de Jesús Trejo-Acuña,
Gisela Navarrete-Franco,
Alan Gilberto Ramírez-Valverde,
Erick Alejandro Jiménez-Herrera
- 20 *Gianotti-Crosti syndrome or childhood papular acrodermatitis*
Larissa Dorina López-Cepeda,
María Enriqueta Morales-Barrera,
José Alberto Ramos-Garibay,
Yuriko Calderón-Ponce de León

Case for diagnosis

- 26 *Erythematous neof ormation in trunk*
Myrna Rodríguez-Acar,
Alberto Ramos-Garibay,
Raphael Mejía-Granilla
- 32 **Bibliographic abstracts**



Presencia de receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4) en actinomicetomas por *Actinomadura madurae*

Presence of Toll receptors (TLR2 and TLR4) in actinomyctomas by *Actinomadura madurae*

Alejandro Palma Ramos,* Araceli Monroy Núñez,* Laura Castrillón Rivera,* Jorge Ismael Castañeda Sánchez,* María del Carmen Padilla Desgarenes†

RESUMEN

Antecedentes: El micetoma es una infección crónica de la piel y de los tejidos subyacentes con tendencia a afectar huesos; se caracteriza por aumento de volumen y fistulas. Cuando el agente causal es un actinomiceto se denomina actinomicetoma, en donde *Actinomadura madurae* es causante de 7.9 % de los casos en México y predomina en el sexo femenino. Se estudiaron los receptores tipo Toll (2 y 4) en cortes de piel de cinco pacientes con esta infección, ya que los queratinocitos presentes juegan un papel importante en la respuesta de inmunidad innata de este tejido, secretando citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos, enzimas inducibles y moléculas de adhesión. **Material y métodos:** Se utilizaron cinco bloques de parafina con tejido de pacientes con diagnóstico de actinomicetoma por *Actinomadura madurae* y uno de piel humana normal (testigo), atendidos en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua». Se realizaron tres cortes por muestra: uno para la realización de la tinción con hematoxilina y eosina (H&E), y dos para realizar las técnicas inmunohistoquímicas para TLR2 y TLR4, utilizando los anticuerpos IgG anti-TLR2 o IgG anti-TLR4 humanos hechos en ratón, y la interacción se reveló con un kit comercial (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003). **Resultados:** Al realizar la técnica inmunohistoquímica en los cortes con actinomicetoma por *Actinomadura madurae* para demostrar la presencia del TLR2 y TLR4, se observa coloración roja en la zona de queratinocitos, aunque con mayor intensidad para el TLR4 que para el TLR2. **Conclusión:** La presencia del TLR4 es mayor en comparación con el TLR2 en los queratinocitos de la piel con actinomicetoma por *Actinomadura madurae*, en los cinco pacientes estudiados por la técnica de hibridación *in situ*.

Palabras clave: Actinomicetoma, *Actinomadura madurae*, receptores tipo Toll 2 y 4.

ABSTRACT

Background: Mycetoma is a chronic infection of the skin and underlying tissues with a tendency to affect bones. It is characterized by increased volume and fistulas. When the causative agent is an actinomycete, it is called an actinomyctoma, where *Actinomadura madurae* is the cause of 7.9% of cases in Mexico and predominates in the female sex. Toll-like receptors (2 and 4) in skin sections of five patients with this infection were studied since the keratinocytes present play an important role in the innate immunity response of this tissue, secreting proinflammatory cytokines, antimicrobial peptides, inducible enzymes, and adhesion molecules. **Material and methods:** Five blocks of paraffin were used with tissue from patients diagnosed with actinomyctoma due to *Actinomadura madurae* and one from normal human skin (control), treated at the Dermatological Center «Dr. Ladislao de la Pascua». Three cuts were made per sample, one to perform hematoxylin and eosin (H&E) staining, and two to perform immunohistochemical techniques for TLR2 and TLR4, using the human IgG anti-TLR2 or IgG anti-TLR4 antibodies made in mouse, and the interaction was revealed with a commercial kit (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003). **Results:** When performing the immunohistochemical technique on the sections with actinomyctoma due to *Actinomadura madurae* to demonstrate the presence of TLR2 and TLR4, red coloration is observed in the keratinocyte area, although with greater intensity for TLR4 than for TLR2. **Conclusion:** The presence of TLR4 is higher compared to TLR2 in skin keratinocytes with *Actinomadura madurae* actinomyctoma, in the five patients studied by the *in situ* hybridization technique.

Keywords: Actinomyctoma, *Actinomadura madurae*, Toll 4 and 2 receptors.

* Laboratorio de Inmunobiología. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

† Laboratorio de Micología, Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Secretaría de Salud, CDMX.



ANTECEDENTES

El micetoma es una infección crónica de la piel y de los tejidos subyacentes con tendencia a afectar huesos. Se caracteriza por un aumento de volumen relativamente indoloro y fístulas a través de las cuales se eliminan pus y granos, constituidos por filamentos. Los agentes desencadenantes son de origen exógeno y pueden ser hongos causales de eumicetoma o por Actinomycetales que producen actinomicetoma con 96.52% de frecuencia, en los cuales la *Nocardia brasiliensis* es la bacteria más frecuente, se observa en 65.58% de los casos, seguida de *Actinomyadura madurae* con 7.93%, que además predomina en el sexo femenino.¹

El actinomicetoma por *Actinomyadura madurae* se localiza preponderantemente en la parte media del pie, sobre todo afecta la planta y los bordes; puede haber artrosis de las articulaciones, con limitación de los movimientos e incapacidad para la deambulaci3n.² En el estudio histopatol3gico se observan granos multilobulados con bordes festonados o cartogr3ficos con una banda perif3rica que se tiñe intensamente con hematoxilina, mientras que el centro se observa p3ldido. Dichos granos est3n rodeados por franjas de largos flecos, constituidos por filamentos, frecuentemente bifurcados;³ alrededor del grano se encuentra una inflamaci3n neutrof3lica perifocal.^{4,5}

La piel est3 constituida por la epidermis, dermis e hipodermis. En la primera, encontramos a los queratinocitos hasta en 90%, seguidos por c3lulas de Langerhans y linfocitos; los queratinocitos tambi3n participan en la funci3n del sistema inmunitario. La piel es la primera l3nea de defensa contra infecciones y los queratinocitos son los responsables de secretar mol3culas que estimulan la inflamaci3n, almacenando y produciendo citocinas como IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TGF β , M-CSF, PDGF, ETAF, TNF α .⁶ La caracterizaci3n de los receptores tipo Toll (TLRs) en estas c3lulas contribuye al entendimiento de la respuesta inmunitaria innata, ya que se encuentran en contacto con el medio ambiente y son responsables del reconocimiento molecular asociado a pat3genos (PAMPs). En queratinocitos se ha encontrado que expresan siete miembros de los receptores tipo Toll humanos que son: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR9, para la defensa cut3nea del hu3sped.^{7,8} El heterod3mero TLR1/TLR2 se asocia al triacil-lipop3ptido,⁹ el TLR2 se une a lipoprote3nas bacterianas, 3cido lipoteicoico (LTA), *lipoarabinomano* (LAM) y el p3ptidoglicano (PGN) de bacterias Gram-positivas,¹⁰⁻¹² el heterod3mero TLR6/TLR2 es necesario para el reconocimiento de diacil-lipop3ptidos,

que son comunes en la pared celular de bacterias Gram-positivas y en el reconocimiento de PAMPs de hongos pat3genos.⁹ El TLR3 reconoce RNA de doble cadena viral (ssRNA).¹³ El complejo CD14-TLR4/4MD-2 se une al lipopolisac3rido (LPS) de bacterias Gram-negativas, a la prote3na F viral (induce la secreci3n de prote3nas de choque t3rmico),^{14,15} el TLR5 se une a la flagelina bacteriana,^{16,17} y el TLR9 que se encuentra en el ret3culo endopl3smico participa en la iniciaci3n de la respuesta inmune, seguida al daño epid3rmico o infecci3n.¹⁸⁻²⁰

El objetivo de este trabajo es demostrar la presencia *in situ* de los receptores TLR2 y TLR4, en queratinocitos de piel, en cortes de pacientes con actinomicetoma por *Actinomyadura madurae*, mediante el uso de t3cnicas inmunohistoqu3micas.

MATERIAL Y M3TODOS

Estudio prospectivo en el que se utilizaron cinco bloques de parafina con tejido de pacientes con diagn3stico de actinomicetoma por *Actinomyadura madurae* y uno de piel humana normal. Fueron atendidos en el Centro Dermatol3gico «Dr. Ladislao de la Pascua». Este estudio se realiz3 de septiembre de 2019 a enero de 2020, en el laboratorio de Inmunobiolog3a de la Universidad Aut3noma Metropolitana Xochimilco. Se realizaron tres cortes por muestra: uno para la tinci3n con hematoxilina y eosina (H & E), y dos para las t3cnicas inmunohistoqu3micas para TLR2 y TLR4.

T3cnica para la tinci3n con hematoxilina-eosina.²¹ Con el tejido ya desparafinado, colorear con hematoxilina de Harris durante un minuto y lavar; posteriormente, diferenciar con alcohol-3cido, lavar y virar con agua amoniacal; lavar nuevamente, colorear con eosina durante 30 segundos, deshidratar y montar.

Marcaje por inmunohistoqu3mica para la detecci3n de TLR2 o TLR4 *in situ*. Se utilizaron los anticuerpos IgG anti-TLR2 o IgG anti-TLR4 humanos hechos en rat3n; la interacci3n se revel3 utilizando un kit comercial (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003). Desparafinar y dejar la muestra por cinco minutos con 1-3 gotas de bloqueador de peroxidasa, lavar con PBS durante cinco minutos, incubar con 1-3 gotas de bloqueador de suero durante 15 minutos, incubar con 1-3 gotas de bloqueador de avidina durante 15 minutos, lavar, incubar con 1-3 gotas de bloqueador de biotina durante 15 minutos, lavar, incubar con el anticuerpo primario (IgG anti-TLR2 o IgG anti-TLR4 humano hecho en rat3n) a una concentraci3n 1:50 durante 30 minutos a 37°C y, posteriormente, refrigerar durante 24 horas, lavar tres

veces, incubar con 1-3 gotas de anticuerpo secundario anti-ratón biotinizado durante 60 minutos, lavar, incubar con 1-3 gotas de HSS-HRP (conjugado de estreptavidina) durante 30 minutos, lavar, adicionar el cromógeno AEC (3-amino-9-etilcarbazol) necesario (100-200 μ L), durante 20 minutos, lavar, colocar hematoxilina de Mayer's, y montar con solución acuosa de montaje.

RESULTADOS

Se obtuvieron tres cortes por muestra (cinco muestras) con diagnóstico histopatológico de actinomicetoma por *Actinomadura madurae*, y uno de piel normal como testigo. A uno de los tres cortes se les realizó la técnica de hematoxilina-eosina para observar el grano característico de *Actinomadura madurae* en los tejidos de los pacientes (**Figura 1**).

Se trabajó una muestra de piel normal, la cual fue considerada como testigo para el estudio. A dos cortes se les realizó el estudio inmunohistoquímico: uno con IgG anti-TLR2 hecho en ratón (**Figura 2**) y al otro con IgG anti-TLR 4 hecho en ratón (**Figura 3**) y el Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003.

Al realizar la técnica inmunohistoquímica en los cortes con actinomicetoma por *Actinomadura madurae* para demostrar la presencia del TLR2 con IgG anti-TLR2 humana y el Cell and Tissue Staining Kit, se observa una coloración roja en la zona de queratinocitos, mostrando la presencia del receptor, aunque en algunos casos más intensa que en otros (**Figura 4**).

Lo mismo ocurre al realizar el marcaje para TLR4 en los cortes con actinomicetoma por *Actinomadura madurae* tratados con IgG anti-TLR 4 humano y el Cell

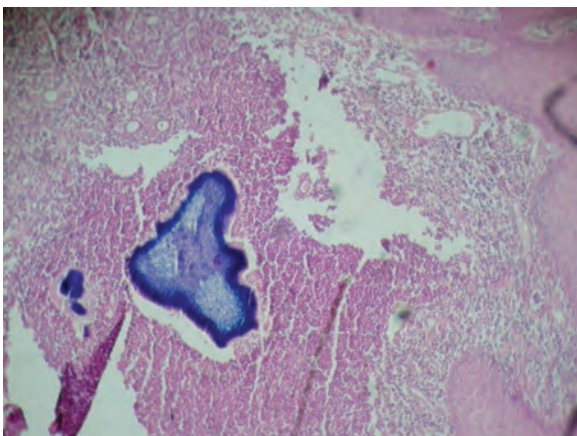


Figura 1: Actinomicetoma por *Actinomadura madurae* (H&E 40x).

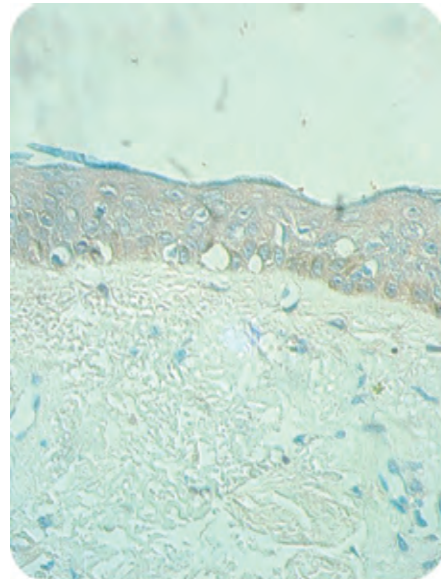


Figura 2: Inmunohistoquímica de piel normal, utilizando IgG anti-TLR2 humano y el kit (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003), no se observa coloración roja en ninguna zona de la piel (40x).

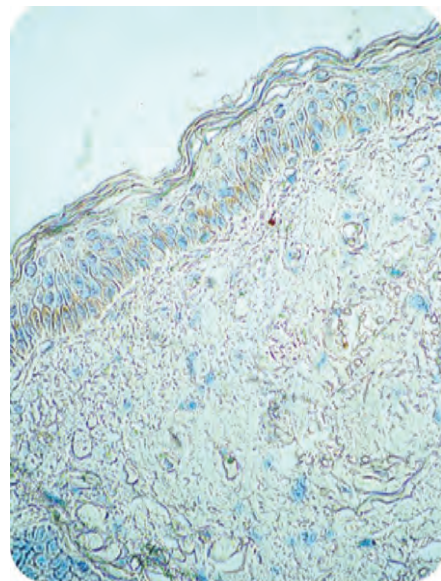


Figura 3: Inmunohistoquímica de piel normal, utilizando IgG anti-TLR4 humano y el kit (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003), no se observa coloración roja en ninguna zona de la piel (40x).

and Tissue Staining Kit; se observa una coloración roja en la zona de queratinocitos mostrando la presencia del receptor (**Figura 5**).

Para comparar la presencia del TLR2 y TLR4 se elaboró la **Tabla 1**, en donde la intensidad de la coloración roja es directamente proporcional a la presencia del receptor. Se observa que en todas las muestras analizadas hay presencia tanto de TLR2 como de TLR4, siendo este último el que se encuentra con mayor intensidad *in situ*.

DISCUSIÓN

La piel humana normal está colonizada por una amplia variedad de microorganismos como son el *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* y *Malassezia furfur*, que se encuentran como flora normal; mientras que los microorganismos patógenos desafían constantemente la piel, la mayoría de éstos no causan síntomas clínicos. Además de la adherencia microbiana y la virulencia, los factores ambientales y locales, así como la inmunidad del huésped, son componentes importantes de las infecciones cutáneas, ya que la piel se vuelve más susceptible a las infecciones cuando la función de barrera epidérmica se ve afectada o cuando se inhiben las funciones inmunes innatas mediadas por los queratinocitos. Se ha observado que los queratinocitos reconocen una amplia variedad de microorganismos a través de sus TLRs, y en ratones deficientes en TLR2 y TLR4 demostraron que tanto TLR2 como TLR4 juegan un papel importante en la defensa del huésped contra las infecciones por *Candida albicans*.²² Estudios *in*

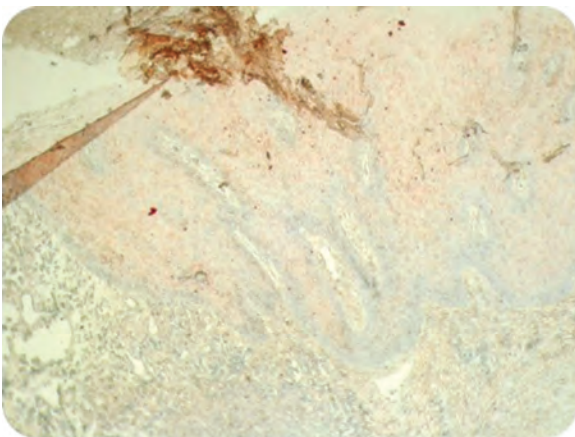


Figura 4: Inmunohistoquímica de actinomicetoma por *Actinomadurea madurae*, utilizando IgG anti-TLR2 humano y el kit (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003), la coloración roja nos muestra la presencia del TLR2 en la zona en donde se encuentran los queratinocitos de la piel (40x).

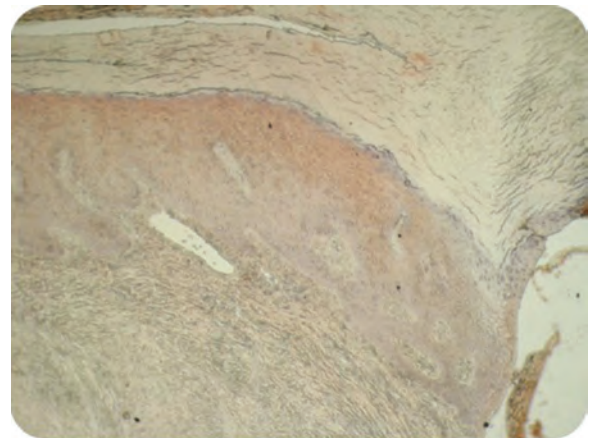


Figura 5: Inmunohistoquímica de actinomicetoma por *Actinomadurea madurae*, utilizando IgG anti-TLR4 humano y el kit (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, MN, USA Cat No. CTS003), la coloración roja nos muestra la presencia del TLR4 en la zona en donde se encuentran los queratinocitos de la piel (40x).

Tabla 1: Presencia de los receptores TLR2 o TLR4 en cortes de pacientes con actinomicetoma por *Actinomadurea madurae*.

Paciente	TLR2	TLR4
Piel normal	-	-
Actinomicetoma por <i>Actinomadurea madurae</i>		
1	++	++
2	+	++
3	++	+++
4	+	+
5	+	+

- Ausencia de coloración roja, no se manifiesta el receptor TLR2 o TLR4
Presencia del receptor TLR2 o TLR4 de acuerdo a la intensidad de color:

+ Baja, ++ Moderada, +++ Alta.

La intensidad de color es directamente proporcional a la concentración del receptor tipo Toll en estudio TLR2 o TLR4.

vitro, en donde se demuestra que los queratinocitos cultivados matan a los hongos patógenos de manera dependiente de TLR2 y TLR4, sugieren que los TLRs juegan un papel importante en la defensa antimicótica del huésped.¹⁰

En nuestro estudio, al realizar la técnica inmunohistoquímica para demostrar la presencia de TLR2 y TLR4 en cortes de cinco pacientes con actinomicetoma por *Actinomadurea madurae*, encontramos que en todos los pacientes está presente el TLR2 (**Figura 4**) y con mayor concentración el TLR4 (**Figura 5**) en el área de la piel

en donde se encuentran los queratinocitos, la intensidad de color es directamente proporcional a la concentración del receptor en estudio (**Tabla 1**).

El reconocimiento de los PAMP por los TLR inicia una cascada de señalización mediada por el dominio citoplasmático del receptor Toll-interleucina 1 (TIR), que interactúa con la proteína adaptadora MyD88, y recluta a una serina/treonina quinasa asociada a IL-1R (IRAK); ésta se activa por fosforilación y se une con el factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6) que conduce a la activación de, al menos, dos vías de señalización distintas, JNK y NF- κ B. La actividad de NF- κ B al unirse a un promotor de genes ocasiona la presencia de citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos, enzimas inducibles y moléculas de adhesión que son efectos importantes de la respuesta innata.^{23,24}

CONCLUSIÓN

La presencia de TLR4 es mayor en comparación con el TLR2 en los queratinocitos de la piel con actinomicetoma por *Actinomadura madurae*, en los cinco pacientes estudiados por la técnica de hibridación *in situ*.

BIBLIOGRAFÍA

- López MR, Méndez TL, Bonifaz A, Arenas GR, Mayorga JJ, Welsh O et al. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Med Mex*. 2013; 149: 586-592.
- Hevia Y, Del Pino J, Pérez AR, Alvarez MM, Rondón LA, De Albornoz M. Micetoma podálico por *Actinomadurae*. Reporte de 4 casos. *Dermatol Venez*. 1986; 24: 11-15.
- Lavalle AP, Padilla DC, Pérez GJ, Rivera I, Reynoso RS. Micetomas por *Actinomadura madurae* en México. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000; 9: 19-24.
- Salipante SJ, SenGupta DJ, Hoogestraat DR, Cummings LA, Bryant BH, Natividad C et al. Molecular diagnosis of *Actinomadura madurae* infection by 16S rRNA deep sequencing. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 4262-4265.
- Jerez R, Schafer F, Fich F, García P, León P, González S. Micetoma actinomicótico por *Actinomadura madurae*. *Rev Chilena Infectol*. 2012; 29: 459-463.
- Castrillón RL, Palma RA, Padilla DC. La función inmunológica de la piel. *Dermatol Rev Mex*. 2008; 52: 211-224.
- Andor Pivarsci A, Nagy I, Kemeny L. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens. *Curr Immunol Rev*. 2005; 1: 29-42.
- Durán A, Álvarez MM, Valero N. Papel de los receptores tipo toll (TLRs) y receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) en las infecciones virales. *Invest Clin*. 2014; 55: 61-81.
- Wyllie DH, Kiss-Toth E, Visintin A, Smith SC, Boussouf S, Segal DM et al. Evidence for an accessory protein function for Toll-like receptor 1 in anti-bacterial responses. *J Immunol*. 2000; 165: 7125-7132.
- Pivarsci A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*. 2003; 15: 721-730.
- Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2002; 30: 185-194.
- Mempel M, Voelcker V, Köllisch G, Plank C, Rad R, Gerhard M et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 1389-1396.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21: 335-376.
- Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Nagai Y, Fukudome K, Miyake K, Kimoto M. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 1999; 189: 1777-1782.
- Akashi S, Shimazu R, Ogata H, Nagai Y, Takeda K, Kimoto M et al. Cutting edge: cell surface expression and lipopolysaccharide signaling via the toll-like receptor 4-MD-2 complex on mouse peritoneal macrophages. *J Immunol*. 2000; 164: 3471-3475.
- Marzano AV, Mercogliano M, Borghi A, Facchetti M, Caputo R. Cutaneous infection caused by *Salmonella typhi*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 575-577.
- Hernández JC, Montoya CJ, Urcuqui IS. Papel de los receptores tipo toll en las infecciones virales: el VIH-1 como modelo. *Biomedica*. 2007; 27: 280-293.
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 499-511.
- Curry JL, Qin JZ, Bonish B, Carrick R, Bacon P, Panella J et al. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 178-186.
- Liu L, Zhou X, Shi J, Xie X, Yuan Z. Toll-like receptor-9 induced by physical trauma mediates release of cytokines following exposure to CpG motif in mouse skin. *Immunology*. 2003; 110: 341-347.
- Cormack DH. *La histología y sus métodos de estudio*. En: Ham AW, Cormack DH, Blengio PJ. *Histología de HAM*. México: Interamericana, 1987, pp. 1-28.
- Netea MG, Van Der Graaf CA, Vonk AG, Verschuere I, Van Der Meer JW, Kullberg BJ. The role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the host defense against disseminated candidiasis. *J Infect Dis*. 2002; 185: 1483-1489.
- Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF-kappaB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest*. 2001; 107: 13-19.
- Crespo LA, Juárez RC, Plaza MV. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 135-142.

Correspondencia:

Alejandro Palma Ramos

Departamento de Sistemas Biológicos,
Universidad Autónoma Metropolitana,
Unidad Xochimilco.

Calzada del Hueso núm. 1100, Colonia Villa Quietud,
Alcaldía Coyoacán, CP 04960, Ciudad de México.

Tel: 55 5483 7000 ext. 3622.

E-mail: alpalma@correo.xoc.uam.mx



Acropigmentación reticulada de Kitamura

Reticulated acropigmentation of Kitamura

María Guadalupe Olgún-García,* María del Carmen Palacios-Reyes,†
Maribet González-González,§ Melanie Marmolejo-Chavira¶

RESUMEN

En este artículo se comunica el caso de una mujer de 29 años de edad, quien acude por presentar en dorso de manos y pies múltiples manchas de color café en distintos tonos, milimétricas, bien delimitadas, que confluyen en un patrón reticular; algunas de ellas se ubican sobre áreas de atrofia. Además, se observan hoyuelos palmares (*pits*) que siguen e interrumpen el trayecto de los dermatoglifos. El cuadro es asintomático, benigno y corresponde a una genodermatosis de carácter autosómica dominante poco frecuente denominada acropigmentación reticulada de Kitamura (ARK).

Palabras clave: Acropigmentación reticulada de Kitamura, manchas en patrón reticular, *pits* palmares.

ABSTRACT

In this article, we report the case of a 29-year-old female with multiple punctate brown macules, arranged in a reticular pattern, on the dorsa of the hands and feet. Some of them are located over atrophic skin. She was also found to have pitting of the skin in both palms, following her dermatoglyphic pattern. Her clinical findings are consistent with the diagnosis of reticulate acropigmentation of Kitamura, an uncommon and benign autosomal dominant genodermatosis.

Keywords: Reticulate acropigmentation of Kitamura, palmar pits, reticular pattern spots.

INTRODUCCIÓN

La acropigmentación reticulada de Kitamura (ARK), descrita por Kitamura y Akamatsu en 1943,¹ es una genodermatosis que se transmite con un patrón hereditario autosómico dominante con penetrancia variable. En el año 2013 se detectó que es ocasionada por mutaciones en el gen ADAM10, localizado en el cromosoma 15q21.3.²

El grupo de desórdenes pigmentarios reticulares genéticos reúne distintas dermatosis caracterizadas por la presencia de manchas hiperpigmentadas similares a efélides, que tienden a confluir formando un patrón

reticular. En su mayoría se ha detectado su asociación con uno o más locus específicos:

- Enfermedad de Dowling-Degos (DD).
 - Tipo 1 (KRT5 en 12q13.13).
 - Tipo 2 (POFUT1 en 20q11).
 - Tipo 3 (17p33.3).
 - Tipo 4 (POGLUT1 en 3q13).
- Discromatosis simétrica hereditaria o acropigmentación reticulada de Dohi (ADAR en 1q21).
- Enfermedad de Galli-Galli (KRT5 en 12q13.13).
- Síndrome de Haber.
- Acropigmentación reticulada de Kitamura.²

Existen casos publicados de una acropigmentación reticulada indistinguible de la ARK en pacientes con la enfermedad de Dowling-Degos (DD), por lo

* Dermatóloga, Maestra en Ciencias.

† Especialista en Genética Médica e Investigadora en Ciencias Médicas del Hospital Juárez de México.

§ Dermatopatóloga.

¶ Dermatóloga.



que se ha considerado que se trata de una misma entidad con cuadros clínicos distintos, especialmente en el caso de DD tipo 4.^{3,4} Asimismo, algunos autores sugieren que la clasificación de los desórdenes pigmentarios reticulares genéticos sea nuevamente considerada un gran espectro del mismo síndrome,⁵ sin embargo, con la finalidad de rebatir lo anterior, se han buscado intencionadamente mutaciones en el locus KRT5 en pacientes con ARK, sin encontrarse presentes, lo cual sostiene que se trata de dos patologías distintas.^{6,7}

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula una prevalencia menor de uno en 100,000. Existen pocos casos publicados en la literatura. Hasta el momento sólo hay 130 casos publicados.⁸

ETIOLOGÍA

ADAM10

El gen ADAM10 contiene 16 exones que codifica la desintegrina y metaloproteína 10 de la familia ADAM, la cual incluye más de 40 de proteasas. ADAM10 se encuentra en todos los sustratos de la epidermis y participa en el recambio de dominios extracelulares, incluyendo L1-CAM, CD44, E-cadherina, N-cadherina, IL-6R y CD30 así como en la vía NOTCH. Se ha estudiado su participación en distintas patologías como psoriasis, eccema, y cáncer de piel.⁹ Se ha demostrado que las mutaciones en ADAM10 en ratones originan manchas hiperpigmentadas similares a lentigos.¹⁰ Hasta el momento, se ha estudiado principalmente en alteraciones del sistema nervioso, como en la enfermedad de Alzheimer. En esta última se han detectado mediante

Tabla 1: Características de desórdenes pigmentarios reticulares genéticos.

	Dowlin-Degos	Acropigmentación reticulada de Dohi	Galli Galli	Síndrome de Haber	Acropigmentación reticulada de Kitamura
Tipo de herencia	AD	AD	AD	AD	AD
Mutación genética	KRT5, POFUT1, POGLUT1	ADAR	KRT5	No determinada	ADAM10
Edad de presentación (años)	de 20 a 30	6	15-56	Infancia	de 10 a 20
Cuadro clínico	Manchas hiperpigmentadas en pliegues	Manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas en dorso de manos y pies	Manchas hiperpigmentadas y pápulas reticulares en pliegues	Pápulas de aspecto verruciforme en tronco y eritema/telangiectasias similares a rosácea en cara	Manchas hiperpigmentadas atróficas en dorso de manos y pies
Histopatología	<i>Pits</i> periorales y lesiones tipo comedón en cara y cuello Tapones córneos, acantosis filiforme en aspectos de «astas de venado» infundíbulo folicular dilatado, depósito de melanina en capa basal y melanófagos en dermis	Aumento o disminución del pigmento melánico, dependiendo de la lesión biopsiada. Sin cambios en el número de melanocitos	Puede ser indistinguible de Dowling Degos clínicamente Característicamente acantólisis suprabasal	Aumento de los procesos interpapilares de epidermis interfolicular y pared infundibular	<i>Pits</i> palmoplantares que siguen dermatoglifos Atrofia de epidermis o acantosis, incontinencia del pigmento, infiltrado linfocítico perivascular

AD = Autosómico dominante.

Tomado de: Müller CS, Tremezaygues L, Pföhler C, Vogt T. The spectrum of reticulate pigment disorders of the skin revisited. *Eur J Dermatol.* 2012; 22: 596-604.



Figura 1:

Aspecto general de la dermatosis en dorso de manos.

secuenciación cinco mutaciones distintas.² A pesar de que se han descrito mutaciones en ADAM10 en pacientes con AKT y bloqueo de las proteasas ADAM, reprimen la melanogénesis, no se conoce la acción de ADAM10 en melanogénesis.

PMEL17 o gp100

Hasta el momento, mediante estudios *in vitro* se ha demostrado que la glicoproteína transmembrana PMEL17, también denominada gp100, sufre proteólisis para dar lugar a proteínas fibrilares que forman la matriz celular, sitio de depósito de melanina en los melanosomas, proceso que es regulado por ADAM. Adicionalmente, la inhibición *in vitro* de la actividad de ADAM17 en melanosomas resulta en menor contenido de melanina y número de melanosomas. Con base en esto, se propone que su función se relaciona más a la distribución¹¹ y al transporte de melanosomas hacia los queratinocitos que a la formación de los melanosomas.⁹

CUADRO CLÍNICO

Se manifiesta como una dermatosis diseminada a extremidades, de las que afecta dorso de manos y pies, bilateral y simétrica, constituida por pequeñas (0.5-5.0 mm) manchas hiperpigmentadas color café en distintos tonos, que asientan sobre áreas de piel atrófica, de evolución crónica y asintomática. Con el paso de los días se va incrementando la intensidad del pigmento y el número hasta comprometer antebrazos, codos y piernas. En forma característica, las palmas y plantas desarrollan *pits* milimétricos que interrumpen el trayecto de los dermatoglifos.¹¹

DIAGNÓSTICO

Se realiza con base en la correlación clínico histopatológica. Es de suma importancia realizar un interrogatorio minucioso acerca de los antecedentes familiares para determinar si existe un patrón de herencia. El diagnóstico diferencial debe hacerse tomando en cuenta el resto de los desórdenes pigmentarios reticulares genéticos (*Tabla 1*).

Auxiliares diagnósticos:

1. Dermatoscopia: Se observa una red fina de pigmento en ausencia de manchas hipopigmentadas y depresiones puntiformes en palmas y plantas.¹²



Figura 2: A mayor detalle, manchas hiperpigmentadas reticuladas en dorso de manos.



Figura 3: Manchas hiperpigmentadas deprimidas en codos.

- Huella palmar: Útil para evidenciar las depresiones puntiformes palmoplantares que característicamente interrumpen a los dermatoglifos.¹²

HISTOPATOLOGÍA

En la epidermis se observa hiperqueratosis ortoqueratósica, atrofia, elongación de los procesos interpapilares, caída del pigmento e infiltrado linfocitario perivascular. Esta última característica, aunque también se observa en la enfermedad de Dowling-Degos, es menos evidente. En la microscopía electrónica se aprecia un número normal de melanocitos, aunque con incremento de los melanosomas en las biopsias tomadas de las manchas.¹³

TRATAMIENTO

No existe uno como tal. Kameyama utilizó ácido azelaico dos veces al día en cara y una de las rodillas de una paciente, observando mejoría de las manchas del lado tratado así como en las manchas de la cara al término de dos meses, sin efectos adversos reportados.¹⁴

Fahad y colaboradores comunicaron disminución de 50% de las lesiones de ARK luego de dos sesiones con láser Q-switched alexandrite, sin cambios a los dos años del tratamiento.¹⁵ Igualmente J. Lee informó buenos resultados con el láser Q-switched Nd: YAG

durante siete sesiones, sin recidiva a los 10 años del tratamiento y sin efectos adversos.¹⁶

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente del sexo femenino, de 29 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, dedicada a la docencia, casada, quien acude al Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» refiriendo haber notado desde los 16 años la presencia de manchas color café en el dorso de las manos y pies (**Figura 1**), las cuáles fueron incrementando su tonalidad y su número de manera ascendente, involucrando antebrazos y codos.

Entre sus antecedentes heredofamiliares refiere únicamente la presencia de «manchas» no especificadas en manos de su abuela materna. Dos hijos de cinco y un año respectivamente, aparentemente sanos. Resto de los antecedentes negativos.

A la exploración física se observa dermatosis disseminada a las extremidades, de las que compromete codos y ambas caras de antebrazos así como caras dorsales de carpos y falanges (**Figuras 2 y 3**). De las extremidades inferiores afecta dorso de pies, bilateral y simétrica. Es una dermatosis constituida por numerosas manchas de color café claro a oscuro, bien delimitadas, confluentes en un patrón reticulado, ligeramente deprimidas a la palpación (**Figura 4**). De evolución crónica y asintomática. Al observar intencionadamente las palmas se aprecian depresiones puntiformes que siguen e interrumpen los dermatoglifos. Para evidenciar con mayor exactitud los hoyuelos se aplicó tinta china con posterior lavado de las palmas (**Figura 5**).



Figura 4: Aspecto reticular de las lesiones, algunas asentadas sobre atrofia.

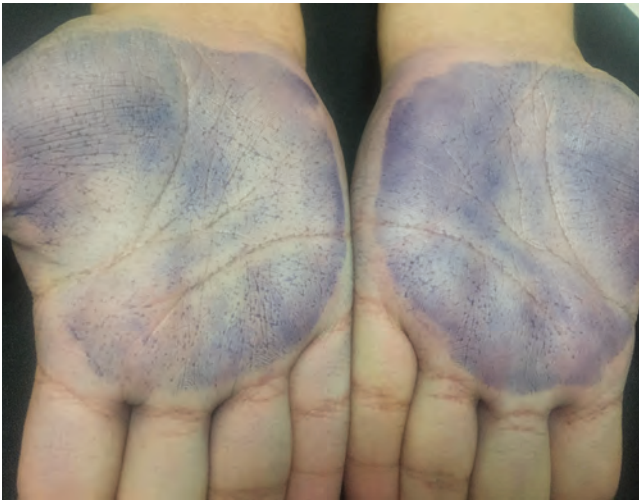


Figura 5: Prueba de «tinta lavada» para evidenciar «pits» palmares.

Las manifestaciones descritas son consistentes con acropigmentación reticulada de Kitamura (ARK), por lo cual se realiza una biopsia incisional de lesiones pigmentadas para confirmar el diagnóstico.

El estudio histopatológico muestra hiperqueratosis ortoqueratósica, elongación de los procesos interpapilares, hiperpigmentación de la capa basal e infiltrados linfocitarios perivasculares en la dermis superficial, datos compatibles con la ARK (**Figuras 6 y 7**).

Se indicó iniciar tratamiento con ácido glicólico al 10% en dorso de manos y pies, y filtro solar cada cuatro horas en zonas expuestas. Debido a que es un padecimiento autosómico dominante que inicia entre los 10 y 20 años de edad, se comentó la posibilidad de heredarlo a sus dos hijos con un riesgo de 50%. Se realizó una explicación amplia del padecimiento, la cual asimiló y le brindó tranquilidad. Desde que se realizó el diagnóstico, acude regularmente a control, con evolución estable y sin grandes cambios.

COMENTARIO

El motivo de comunicación del caso descrito en este artículo es lo poco frecuente de su presentación dentro de la consulta dermatológica en general,⁸ con menos de 200 reportes en la literatura internacional, siendo éste el primer caso mexicano descrito. Probablemente se deba a que este grupo de enfermedades es subdiagnosticado, ya que la ARK es una entidad de comportamiento benigno, asintomática, por lo cual los pacientes difieren acudir a consulta. En este caso en especial, para la paciente fue alta-

mente satisfactorio conocer la causa y el pronóstico del padecimiento.

Aún existe controversia en la etiopatogenia y relación entre las entidades que conforman el grupo de desórdenes pigmentarios reticulares genéticos. Aún existe controversia en la etiopatogenia y relación entre las entidades que conforman el grupo de desórdenes pigmentarios reticulares genéticos. Sin embargo, se han determinado sus bases genéticas por separado como entidades monogénicas, aunque representan variantes de una misma entidad clínico-histopatológica.¹⁷ Aunque

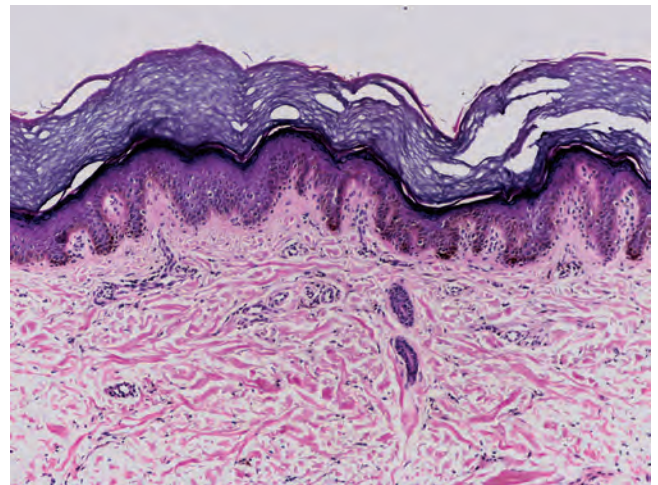


Figura 6: Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica, elongación de los procesos interpapilares y zonas de hiperpigmentación de la capa basal (H&E 10x).

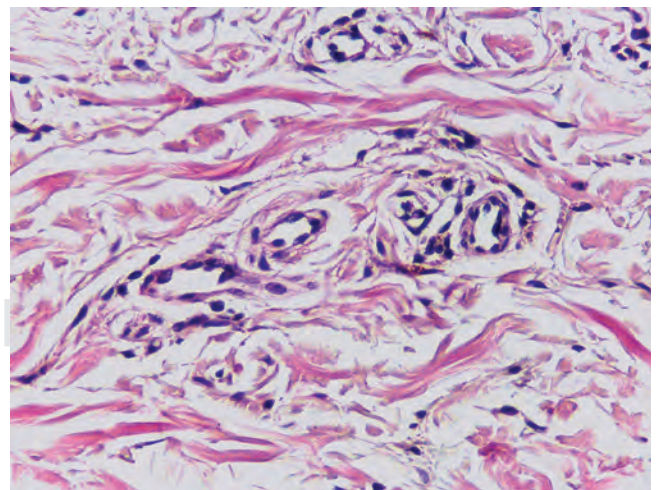


Figura 7: En dermis superficial hay caída de pigmento melánico y discretos infiltrados linfocitarios perivasculares (H&E 40x).

existen múltiples reportes de sobreposición entre este espectro, este caso únicamente muestra datos clínicos e histopatológicos de ARK. Característicamente, la ARK es la única que presenta *pits* palmares y atrofia de las lesiones pigmentadas, ambos presentes en el caso motivo de esta publicación. La detección de los *pits* palmares es importante para confirmar el diagnóstico. Su presencia puede ser poco perceptible, por lo que recomendamos realizar su búsqueda intencionada con lo que hemos denominado «huella lavada», que consiste en aplicar tinta en las palmas o plantas y enjuagar con agua, sin tallar, de tal manera que la tinta permanezca en las líneas palmares y en los hoyuelos, haciéndolos más evidentes. Esto puede ser de utilidad también en otras patologías ajenas al grupo de desórdenes pigmentarios reticulares como el síndrome de Gorlin-Goltz.¹⁸

Aún queda mucho por descubrir del comportamiento genético y sobreposición clínica en este grupo de padecimientos así como sus posibilidades terapéuticas, aunque actualmente se puede ofrecer al paciente un diagnóstico y explicación amplia sobre su padecimiento, lo cual resulta de suma importancia para lograr una adecuada calidad de vida en cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitamura K ASNS HIFU shikisoijo. RNHH. No Title. 1943; 8: 4.
2. OMIM. Reticulate acropigmentation of Kitamura (RAK). p. #615537.
3. Al Hawsawi K, Al Aboud K, Alfadley A, Al Aboud D. Reticulate, acropigmentation of Kitamura & Dowling Degos disease overlap: a case report. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 518-520.
4. Rathoriya S, Soni SL, Asati D. Dowling-Degos disease with reticulate acropigmentation of Kitamura: extended spectrum of a single entity. *Indian Dermatol Online J*. 2016; 7: 32-35.
5. Müller CSL, Pfohler C, Tilgen W. Changing a concept-controversy on the confusing spectrum of the reticulate pigmented disorders of the skin. *J Cutan Pathol*. 2009; 36: 44-48.
6. Kono M, Sugiura K, Sukanuma M, Hayashi M, Takama H, Suzuki T et al. Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. *Hum Mol Genet*. 2013; 22: 3524-3533.
7. Kono M, Sukanuma M, Takama H, Suzuki T, Matsunaga K, Tomita Y et al. Dowling-Degos disease is genetically and clinico-pathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura, further confirmation. *J Dermatol Sci*. 2016; 84: e81.
8. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data. 2017: 1-74. Orphadata database, www.orphadata.org.
9. Kawaguchi M, Hearing VJ. The roles of ADAMs family proteinases in skin diseases. *Enzyme Res*. 2011; 2011: 1-9.
10. Kawaguchi M, Hozumi Y, Suzuki T. ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes. *J Dermatol Sci*. 2015; 78: 133-142.
11. Okamura K, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T. Behavior of melanocytes and keratinocytes in reticulate acropigmentation of Kitamura. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016; 29: 243-246.
12. Koguchi H, Ujii H, Aoyagi S, Osawa R, Shimizu H. Characteristic findings of handprint and dermoscopy in reticulate acropigmentation of Kitamura. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39: 85-87.
13. Calonje JE, Brenn T, Phillip MA. McKee's pathology of the skin. 4th ed. China: Saunders; 2011. p. 1906.
14. Kameyama K, Morita M, Sugaya K, Nishiyama S, Hearing VJ. Treatment of reticulate acropigmentation of Kitamura with azelaic acid. An immunohistochemical and electron microscopic study. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 817-820.
15. Fahad AS, Shahwan HA, Dayel SB. Treatment of reticulated acropigmentation of Kitamura with Q-switched alexandrite laser. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 1150-1152.
16. Hyung Lee J, Hee Lee J, Heung Lee J. A case of reticulate acropigmentation of Kitamura treated with 532-nm Q-Switched Nd: YAG Laser: 10 years of follow-up observation. *Ann Dermatol*. 2014; 26: 783-785.
17. Wu YH, Lin YC. Generalized Dowling-Degos disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 327-334.
18. Mehta D, Raval N, Patadiya H, Tarsariya V. Gorlin-Goltz syndrome. *Ann Med Health Sci Res*. 2014; 4: 279-282.

Correspondencia:

Dra. María Guadalupe Olguín García

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel. 55 5519 6351.

E-mail: olguingog@yahoo.com.mx



Leishmaniasis cutánea localizada

Cutaneous leishmaniasis located

José Juan Ramón de Jesús Trejo-Acuña,* Gisela Navarrete-Franco,†
Alan Gilberto Ramírez-Valverde,§ Erick Alejandro Jiménez-Herrera¶

RESUMEN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades infecciosas ocasionadas por el protozoo del género *Leishmania* spp. Las principales formas clínicas son la visceral (también llamada kala-azar), mucocutánea y cutánea. En México se le considera una enfermedad poco frecuente que afecta a población marginal y de bajos recursos. En este artículo se comunica el caso de un paciente de sexo masculino de 16 años de edad, con leishmaniasis cutánea localizada.

Palabras clave: Leishmaniasis, leishmaniasis cutánea, *Leishmania* spp.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a group of infectious diseases caused by the protozoan Leishmania spp. The main clinical forms are visceral (also called kala-azar), muco-cutaneous and cutaneous. In Mexico, it is considered a neglected disease that affects marginal and low-income populations. In this article we present the case of a 16-year-old male patient with localized cutaneous Leishmaniasis.

Keywords: Leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, *Leishmania* spp.

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades infecciosas ocasionadas por el protozoo del género *Leishmania* spp., el cual tiene la facultad de infectar el sistema reticuloendotelial, especialmente los macrófagos. *Leishmania* spp. se transmite mediante un vector, siendo los principales los mosquitos del género *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, con aproximadamente 30 especies documentadas.¹ El reservorio de este protozoo son los mamíferos salvajes y domésticos, algunas veces de forma asintomática, y otras cursando con manifestaciones clínicas evidentes como es el caso en los humanos. Las principales formas clínicas son la visceral (también llamada kala-azar), la mucocutánea y la cutánea.² En México se considera una enfermedad poco frecuente que afecta a la población marginal y de bajos recursos

que radica en áreas agrícolas, especialmente en sembradíos de cacao, café o árboles chicleros, siendo los hombres entre 15 y 44 años de edad los principalmente afectados. La mayoría de los casos documentados en el país pertenecen a tres áreas geográficas bien delimitadas: región del Golfo (Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán), región del Pacífico (Chiapas, Guerrero, Jalisco, Nayarit, Oaxaca y Sinaloa) y región del Centro (Morelos y Puebla), siendo Tabasco, Quintana Roo, Chiapas y Campeche los estados con mayor prevalencia. La forma cutánea localizada es la más frecuente en 99% de los casos y las principales especies de *Leishmania* spp. detectadas en el país asociadas a esta variedad son *L. mexicana* y *L. braziliensis*.³

Se resaltan tres puntos importantes indispensables para comprender las implicaciones clínicas de la enfermedad: el agente etiológico, el vector y el reservorio. Respecto al agente etiológico, se trata de un parásito digenético que se manifiesta en dos formas: como promastigote, que es el tipo infectante, el cual se desarrolla

* Dermatólogo.

† Jefa del Departamento de Dermatopatología.

§ Dermatólogo.

¶ Médico residente del tercer año de Dermatología.



en el tracto digestivo de los insectos transmisores, y el amastigote, que es la forma replicativa, intracelular que se ubica en macrófagos, sitio donde se reproduce.⁴ Los transmisores del parásito se conocen como vectores, los principales son hembras hematófagas de la familia *Psychodidae*, siendo *Lutzomyia* el género más importante en México.³ Estos parásitos se encuentran en selvas, bosques y en algunas zonas áridas. Finalmente, los reservorios son animales mamíferos silvestres y cánidos domésticos.

Con respecto al ciclo biológico de *Leishmania spp.*, éste comienza con la picadura del insecto hematófago, inoculando el promastigote (con cada picadura se introducen entre 10 y 200), posteriormente es fagocitado por los macrófagos del huésped, donde pierde su flagelo y se convierte en amastigote. Dentro de los macrófagos vivirá en los fagolisosomas evadiendo la respuesta inmunitaria mediante la producción de ectoenzimas y moléculas aún en estudio, así como la inhibición de óxido nítrico por el macrófago activado. Al persistir en el citoplasma del macrófago comienza una replicación de los amastigotes, los cuales finalmente causan la lisis del macrófago. El impacto de estos eventos celulares y moleculares es lo que da lugar a las manifestaciones clínicas de esta dermatosis.⁵

En lo referente al cuadro clínico, en la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) el periodo de incubación es de dos semanas a seis meses aproximadamente. Las lesiones se ubican principalmente en miembros (60%), siguiendo en frecuencia los pabellones auriculares (30%), la cara y el tronco.¹ Por lo regular se considera que los sitios expuestos al aire libre son los más accesibles a dichas picaduras. Inicia con una mancha eritematosa el día de la picadura, que dura hasta dos días. Posteriormente se desarrolla una pápula que dura cuatro días aproximadamente, y después se forma un nódulo, que es la lesión elemental característica de la enfermedad. El nódulo puede durar dos semanas aproximadamente, incrementando su tamaño, y posteriormente se ulcera. Esta úlcera es indolora, redonda de fondo limpio (algunas veces con fibrina en el fondo), de bordes indurados. Finalmente, la lesión tiende a la resolución con la formación de una cicatriz.⁶

En el caso de la leishmaniasis cutánea difusa, el cuadro clínico inicia con una mancha o pápula en la zona de la picadura del insecto, diseminándose los protozoarios por contigüidad, vía linfática o hemática a cualquier parte del cuerpo, con excepción de la piel cabelluda, axilas, palmas y plantas. En esta variedad, las pápulas y nódulos tienden a confluir formando placas de diferentes formas y tamaños con bordes bien definidos.⁷

En la leishmaniasis mucocutánea, la principal topografía se ubica a nivel de cara, específicamente en la cavidad oronasal y faringe, con la presencia de las lesiones previamente descritas asociadas a nódulos con superficie anfractuosa, costras serohemáticas y ulceraciones con sangrado. Este tipo se asocia a enfermos mal tratados, y en casos avanzados puede ocasionar mutilación de tejidos. Generalmente se manifiesta meses o años después de haber cicatrizado la forma cutánea.⁶

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el cuadro clínico. Pueden realizarse exámenes de laboratorio de tipo directo como impronta, frotis, cultivo, biopsia y PCR, o por métodos indirectos como la inmunofluorescencia indirecta, ELISA, inmunohistoquímica y la prueba de Montenegro. En síntesis, la observación del protozoario es el método diagnóstico más confiable.

En la leishmaniasis cutánea aguda se observan dos hallazgos histopatológicos: 1. La presencia de histiocitos, linfocitos, células plasmáticas con cuerpos de Russell, que en algunas ocasiones logran formar un granuloma de tipo tuberculoide, y 2. Se observan amastigotes que invaden los histiocitos, lo cual se conoce como cuerpos de Leishman-Donovan.^{1,8}

El tratamiento de la leishmaniasis cutánea es médico y los antimoniales pentavalentes se consideran la elección para esta enfermedad como el antimonio de meglumina (glucantime) y el estibogluconato de sodio (pentostam). Algunos de los efectos adversos de estos fármacos son la anorexia, náuseas, vómito, malestar general, cefalea y mialgias. En el caso de la LCL se recomienda la aplicación local de antimoniales de forma intralesional, una o dos veces a la semana por un mes. Para las otras formas se prefiere utilizar el tratamiento por vía parenteral. En caso de resistencia a antimoniales, se pueden emplear fármacos de segunda línea como la anfotericina B y la pentamidina. También se han utilizado termocirugía y calor local para tratar las lesiones localizadas.^{3,9,10}

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente del sexo masculino, de 16 años de edad, comerciante en mercado, originario de San Juan Lalana, Choapam en Oaxaca, y residente de la Ciudad de México, quien acude por presentar una lesión en la cara, a decir del paciente, de tres meses de evolución, que comenzó a crecer tras el rascado. Acudió con médico general en su lugar de residencia, quien únicamente prescribió antimicótico en crema. Al no observar mejoría, acude al Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» para diagnóstico y tratamiento. En su



Figura 1: Aspecto general de la dermatosis de tres meses de evolución, sugestiva de leishmaniasis cutánea localizada.

primera consulta se observa una dermatosis localizada a la cabeza, de la que afectaba cara y de ésta, la región frontotemporal derecha, uinilateral. Dicha dermatosis estaba constituida por una neoformación de aspecto nodular, eritematosa, de bordes bien definidos, de 2 cm de diámetro, con una ulceración central sobre la que se asienta una costra sanguínea (**Figura 1**). Evolución crónica y asintomática. Resto de la exploración física sin datos patológicos.

Se realiza una biopsia incisional en la que se observa una epidermis con hiperqueratosis con focos de paraqueratosis, depósitos de fibrina, restos celulares y un infiltrado denso que ocupa todo el espesor de la dermis, el cual a mayor aumento muestra histiocitos en cuyo interior se observan cuerpos de inclusión de Leishman-Donovan, rodeados de linfocitos y escasas células plasmáticas. Con todos estos hallazgos se concluye el diagnóstico histopatológico de leishmaniasis (**Figuras 2 y 3**).

Al no encontrar otras lesiones ni afección sistémica se concluye que se trata de un caso de leishmaniasis cutánea localizada. Se realiza referencia al Centro de Medicina Tropical en el Hospital General de México, donde se le inició manejo a base de antimoniales.

El paciente mostró adecuada evolución con dicho tratamiento, con disminución en el tamaño y la forma de la lesión y, hasta el momento, no se ha reportado algún efecto adverso o eventualidad. Continuará en

vigilancia epidemiológica hasta resolución completa de dicha dermatosis conforme a los parámetros de las actuales Guías de Vigilancia Epidemiológica de México.

COMENTARIO

En el presente caso clínico, el factor que sirvió para orientar el diagnóstico fue el hecho de que el paciente reside en el estado de Oaxaca, donde la prevalencia de este padecimiento es alta, y esta dermatosis debe tomarse en cuenta como posible diagnóstico diferencial ante lesiones de este tipo. La morfología de la lesión era muy característica.

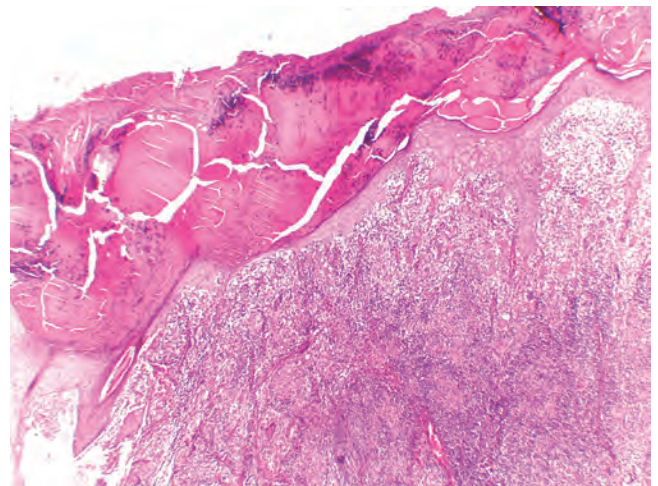


Figura 2: Corte histológico con vista panorámica, tinción (H&E 10x).

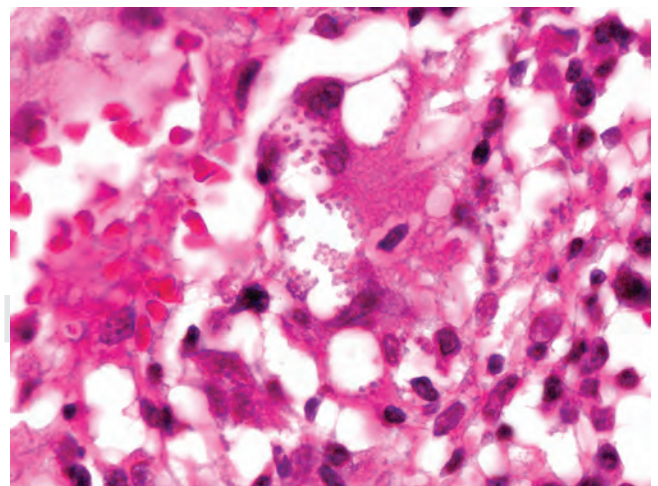


Figura 3: Corte histológico a mayor aumento, en el cual se observan cuerpos de Leishman-Donovan (H&E 40x).

Es importante recordar el ciclo del protozooario en el abordaje de un paciente con dichas características clínicas.

Para corroborar este diagnóstico es muy importante la realización de un estudio histopatológico, en el cual se pueden apreciar los cuerpos de Leishman-Donovan, los cuales son los amastigotes dentro de los histiocitos; sin embargo, este hallazgo depende del tiempo de evolución de la enfermedad, pues en las formas crónicas se pueden observar sólo en un bajo porcentaje.

En México aún no se logra la implementación de medidas efectivas para la reducción de la transmisión. Actualmente se opta por la educación del paciente para evitar la picadura del insecto así como la detección oportuna, la búsqueda intencionada de los mismos en zonas endémicas del país, al igual que la vigilancia clínica del tratamiento de casos y su seguimiento conforme las recomendaciones del Programa de Enfermedades Transmitidas por Vector del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Almagro, D. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96: 1-24. doi: 10.1016/S0001-7310(05)73027-1.
2. Pereira A, Pérez M. Leishmaniosis. *Parasitología.* 2002; 21: 117-124.
3. Manual para el diagnóstico, tratamiento y control de las Leishmaniasis. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. 2015. Recuperado en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/descargas/pdf/ManualLeishmaniasis2015.pdf>.
4. The Center for food security and public health. Leishmaniasis (cutánea y visceral). 2009; Recovered in: <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/disease.php?name=leishmaniasis&lang=es>.
5. Scott P. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 581-592.
6. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000 Res.* 2017; 6: 750.
7. Alemayehu, B, Alemayehu M. Leishmaniasis: a review on parasite, vector and reservoir host. *Health Sci J.* 2017; 11: 1-6.
8. Rosal-Rabes T, Baquero-Artigao F, Miguel G. Leishmaniasis cutánea. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2010; 12: 263-271.
9. Monzote L. Current treatment of leishmaniasis: a review. *The Open Antimicrobial Agents Journal.* 2009; 1: 9-19.
10. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9: 588-596.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón de Jesús Trejo-Acuña

Dr. Vértiz 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.

Tel: 55 5634 9919.

E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx



Síndrome de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papular de la infancia

Gianotti-Crosti syndrome or childhood papular acrodermatitis

Larissa Dorina López-Cepeda,* María Enriqueta Morales-Barrera,†
José Alberto Ramos-Garibay,§ Yuriko Calderón-Ponce de León*

RESUMEN

El síndrome de Gianotti-Crosti es una dermatosis infantil frecuente y autolimitada que afecta a niños entre seis meses y 12 años de edad, con un pico máximo entre el primero y el sexto año de vida; sin embargo, existen escasos reportes de su presentación en adultos. Se le considera un tipo de reacción cutánea asociado con virus, bacterias y vacunas. En el presente artículo se analiza el caso de un paciente masculino con acrodermatitis papular de la infancia, de tres semanas de evolución, con involucro de piel cabelluda y lesiones de aspecto vesículoampolloso, lo que dificultó inicialmente su diagnóstico clínico, ya que el diagnóstico clínico diferencial debe realizarse con histiocitosis.

Palabras clave: Síndrome de Gianotti-Crosti, acropapulosis de la infancia.

ABSTRACT

Gianotti-Crosti syndrome is a common childhood and self-limited dermatosis that affects children from 6 months to 12 years old, with a peak between the first and sixth years of life. However there are a few reports in adults. It represents a pattern of skin reaction to viruses, bacteria and vaccines. This article analyzes the case of a male patient with papular acrodermatitis of childhood, with an evolution of three weeks. This dermatosis affected the scalp with vesiculo-papular lesions which difficulted the clinical diagnosis, since the differential diagnosis must be done with histiocytosis.

Keywords: Gianotti-Crosti syndrome, infantile papular acrodermatitis, papular acrodermatitis of childhood.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El síndrome de Gianotti-Crosti (Sx G-C), también conocido como acropapulosis de la infancia o acrodermatitis papular infantil, fue descrito por primera vez por Gianotti en 1955. Es una dermatosis relativamente común y autolimitada¹ que afecta a niños sin distinción de género, desde los seis meses hasta los 12 años de edad, con un pico de mayor incidencia entre el primero y el sexto año

de vida.² Se han publicado casos en jóvenes y adultos, siendo las mujeres más afectadas en este último grupo.^{3,4} Este padecimiento se encuentra subdiagnosticado, por lo que se desconoce su prevalencia exacta.

El Sx G-C surge como un patrón de reacción cutánea, secundario a infección por virus, bacterias y vacunas. Se presenta varias semanas posteriores a la resolución de estas infecciones.² Los virus más frecuentemente involucrados son: hepatitis B (VHB) variedad a y w,

* Dermatóloga.

† Responsable de Servicio de Dermatología Pediátrica.

§ Dermatopatólogo.

Citar como: López-Cepeda LD, Morales-Barrera ME, Ramos-Garibay JA, Calderón-Ponce de León Y. Síndrome de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papular de la infancia. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (1): 20-25. <https://dx.doi.org/10.35366/96266>



Epstein-Barr (VEB), enterovirus, sincicial respiratorio, rotavirus, adenovirus, echovirus, poxvirus, poliovirus, coxsackievirus, parvovirus, inmunodeficiencia humana, hepatitis C, parainfluenza, y con menor frecuencia se asocia a citomegalovirus (CMV). De las bacterias *Mycoplasma pneumoniae sp.*, *Borrelia sp.*, *Bartonella sp.* y *Streptococcus* β del grupo hemolítico son las más frecuentes. De las vacunas se le ha vinculado con: influenza, difteria, tétanos, pertussis, BCG, vacuna oral contra polio y hepatitis tipo A (VHA) y B (VHB).^{5,6}

Se sugiere que las lesiones en el Sx G-C pueden ser consecuencia de antigenemia viral o por la acción de complejos inmunes circulantes; no obstante, se prefiere la primer teoría, ya que en varias ocasiones se ha observado que el tiempo entre la infección viral y la presencia del Sx G-C no es suficiente como para dar lugar a la formación de complejos antígeno anticuerpo.

Se han detectado partículas semejantes a virus en las vacuolas citoplásmicas y lisosomas en la piel de estos pacientes, lo que sugiere que probablemente el virus se reproduce en la piel y órganos linfoides. El infiltrado inflamatorio perilesional está constituido por células dendríticas y linfocitos T CD4, sugestivo de hipersensibilidad tipo IV inducida por virus. Otra teoría señala que existe una predisposición genética a desarrollar este padecimiento debido a que el huésped cursa con alteraciones inmunes y/o dermatitis atópica.^{7,8}

Dentro de las características clínicas se ha descrito que previo al establecimiento del exantema, existe el antecedente de haber cursado con un pródromo inespecífico de infección viral, ya sea de vías aéreas superiores o gastrointestinales asociado a fiebre.

Característicamente los pacientes desarrollan lesiones múltiples, de 1 a 10 mm de diámetro, monomorfas, constituidas por pápulas café rojizo planas o cupuliformes, ocasionalmente papulovesículas pruriginosas, raramente hemorrágicas, que se agrupan formando grandes placas. Se distribuyen simétricamente en mejillas, superficies extensoras de extremidades y nalgas; generalmente respeta tronco, plantas y palmas. El fenómeno de Koebner se puede presentar en fases tempranas. Evolucionan en pocos días, persistiendo el exantema, con descamación en dos a ocho semanas; resuelve espontáneamente sin dejar cicatriz.^{2,9}

Los síntomas físicos relacionados con Sx G-C son: malestar general, febrícula y diarrea moderados; puede cursar con linfadenopatía entre 25 y 35% de los enfermos, especialmente a nivel cervical, axilar e inguinal así como hepatomegalia asociada a VHB.^{4,8}

Se ha propuesto una serie de criterios diagnósticos para el Sx G-C, los cuales se resumen en la **Tabla 1**.

No existen exámenes de laboratorio específicos que corroboren el diagnóstico clínico presuntivo, por lo que el diagnóstico se basa en las características clínicas.

En individuos con hepatomegalia se deben solicitar biometría hemática completa y enzimas hepáticas; si éstas últimas se encuentran elevadas, se deben solicitar intencionadamente pruebas de confirmación de VHA y VEB. Si se sospecha de hepatitis se deben buscar anticuerpos IgG e IgM antihepatitis A, antígeno de superficie de hepatitis B e IgG anti-VHC. La linfocitosis es común y no requiere evaluaciones posteriores.

Los hallazgos histológicos en sujetos con Sx G-C tampoco son específicos: se aprecia hiperqueratosis leve, espongirosis, hiperplasia psoriasiforme en epidermis, infiltrado linfocitario de la dermis superior con una distribución perivascular o liquenoide.^{3,4,6,9}

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son:

1. Liquen plano: se caracteriza por prurito intenso, afectación de mucosas, y de la cara anterior de muñecas, las lesiones son de color violeta pálido. Es muy raro el compromiso de mejillas.
2. Reacciones liquenoides por fármacos: son poco frecuentes en los niños, suele comprometer el tronco;
3. Eritema multiforme: es más frecuente en adolescentes y adultos, con lesiones característicamente en tiro al blanco, que se ubican en extremidades, acompañadas de signos y síntomas sistémicos, generalmente provocados por diversas patologías.

Tabla 1: Criterios diagnósticos del Sx G-C.

Al menos en una revisión clínica se encuentra con todas las características clínicas positivas:

- Morfología monomorfa constituida por pápulas color rosa-café o papulovesículas de superficie plana, de 1-10 mm de diámetro
- Topografía simétrica en al menos tres de los siguientes cuatro lugares: mejillas, nalgas, superficies extensoras de los antebrazos y superficies extensoras de las piernas
- Duración de al menos 10 días

En todas las revisiones clínicas el paciente no presenta características clínicas negativas:

- Lesiones truncales extensas
- Lesiones con escama

Ninguno de los diagnósticos diferenciales (acrodermatitis enteropática, eritema infeccioso, eritema multiforme, enfermedad mano-pie-boca, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, urticaria papular, síndrome papular purpúrico en guante y calcetín, sarna) se considera más probable que el GCS en el juicio clínico

Biopsia lesional consistente con el Sx G-C

4. Escabiasis: caracterizada por pápulas predominantemente acrales, muy pruriginosas, con excoriaciones localizadas en pezones, glande, ombligo, con asociación de sintomatología familiar.
5. Prurigo simple o prurigo por insectos: caracterizado por pápulas muy pruriginosas agrupadas, generalmente en las superficies de extensión de las extremidades.
6. Enfermedades exantemáticas como mano-pie-boca, la quinta enfermedad y el síndrome papular purpúrico en guante y calcetín.¹⁰
7. Histiocitosis: de particular importancia como diagnóstico diferencial en el caso que nos ocupa, constituyen un grupo de enfermedades raras, hereditarias y reactivas, con un amplio espectro en cuanto a severidad. El cuadro clínico varía desde enfermedad localizada y autolimitada hasta generalizada y fatal. Los sitios más comúnmente afectados son la cabeza, el tronco y los pliegues. Las lesiones en mucosas dañan la boca y los genitales, generalmente se manifiesta con lesiones de aspecto nodular, ulceradas. Coexiste con diabetes insípida y exoftalmus.¹¹ Las lesiones sistémicas pueden afectar huesos, hígado, médula ósea, pulmones, bazo y nódulos linfáticos. En la histopatología se observa un infiltrado denso constituido por histiocitos, con un intenso epidermotropismo. La estructura patognomónica es la presencia de la célula de Langerhans, la cual representa a un histiocito profesional, con un núcleo irregular, arriñonado y citoplasma levemente eosinofí-



Figura 1:

En esta imagen se aprecia distribución de las lesiones predominantemente en cara y regiones distales de extremidades.



Figura 2: Pápulas excoriadas, de localización característica en extremidades.

lico y abundante. Estas células son positivas para la proteína S100, CD1a y CD207, además contienen los típicos gránulos de Birbeck o en raqueta de tenis.¹²

El tratamiento es únicamente sintomático contra el prurito. Se sugiere el uso de emolientes tópicos con calamina; en casos moderados pueden emplearse antihistamínicos o esteroides tópicos de mediana potencia por una o dos semanas. En casos severos se pueden administrar corticoides sistémicos en pulsos; sin embargo, no existe evidencia de que modifiquen el curso de la enfermedad.¹³

El pronóstico para los pacientes con Sx G-C en la mayoría de los casos es bueno, ya que se autolimita. El curso es variable, dura entre cinco días y 12 meses. Habitualmente las lesiones se curan sin dejar cicatriz. La complicación más frecuente es la hipopigmentación o hiperpigmentación postinflamatoria en fototipos cutáneos con piel oscura, y la complicación más grave es la falla hepática asociada a infección por VHB o VEB. La linfadenopatía puede durar meses.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino, de un año ocho meses de edad, quien es traído por su madre a consulta por presentar «granitos» en manos y pies, de tres semanas de evolución, los cuales se extendieron a cara, ocasionándole edema facial.

A la exploración física se observa una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades superiores

e inferiores. De cabeza, afecta piel cabelluda en vértex, y cara, respetando párpados y labios. De tronco, afecta región dorso lumbar. De extremidades superiores, afecta los 2/3 distales de brazos, antebrazos, manos y palmas. De extremidades inferiores, sólo respeta parte del tercio proximal de muslos, sobre la cadera; bilateral, con tendencia a la simetría (**Figura 1**). Se trata de una dermatosis de aspecto monomorfo, polilesional en varios estadios, constituida por pápulas eritematosas decapitadas por rascado, papulovesículas, vesículas y manchas eritematosas de 2-3 mm de diámetro (**Figuras 2 y 3**).

Al interrogatorio la madre refirió tratamiento previo con nitazoxanida, trimetoprima/sulfametoxazol, loratadina, baño coloidal y emolientes con ácido láctico y urea, sin mejoría.

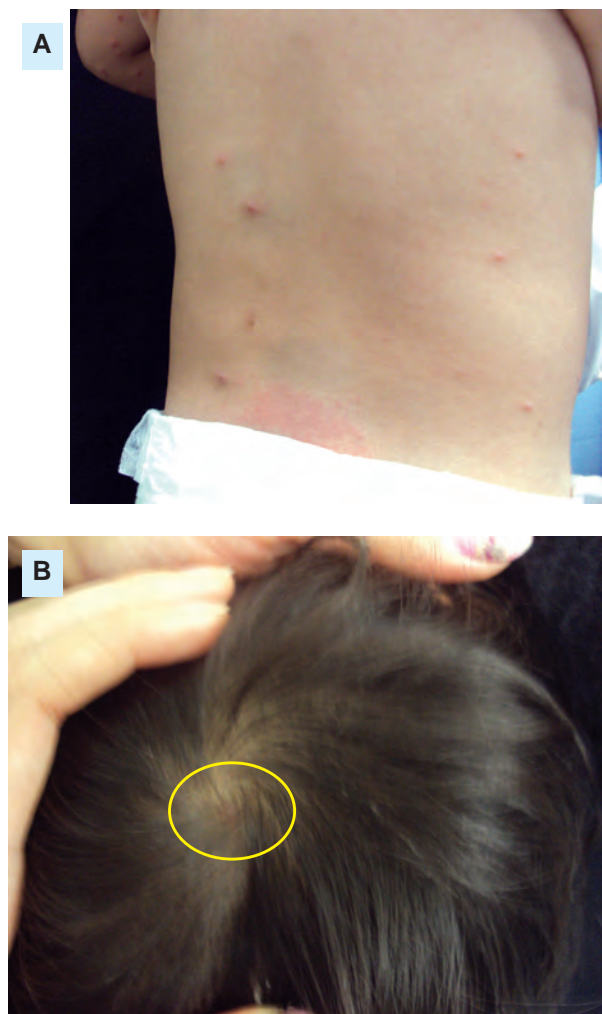


Figura 3: Se observa dermatosis diseminada a sitios poco frecuentes como tronco **A)** y piel cabelluda **B)**.

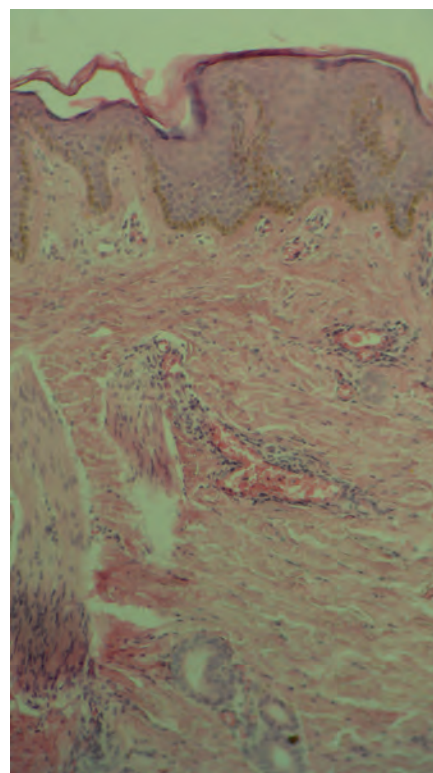


Figura 4:

Epidermis con mínima acantosis. Dermis superficial y media con vasos dilatados y congestionados rodeados por un leve infiltrado inflamatorio (H&E, 4x).

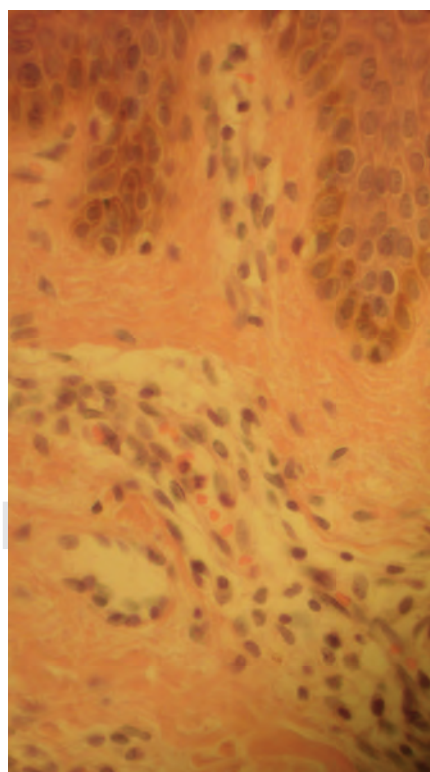


Figura 5:

En la dermis superficial se observan discretos infiltrados de linfocitos y eosinófilos perivascularmente (H&E 10x).

Tabla 2: Perfil viral para hepatitis A y B (proporcionado por la madre del paciente).

Marcadores de hepatitis A		
Anticuerpos IgM		Negativo
Anticuerpos IgG		Negativo
Marcadores de hepatitis B		
Anticuerpos contra el antígeno de superficie		Reactivo
Antígeno de superficie		No reactivo
Anticuerpos contra el antígeno E		No reactivo
Antígeno E		No reactivo
Core total		No reactivo
Anticuerpos core M		No reactivo

Tabla 3: Perfil viral para virus Epstein-Barr.

Marcadores de virus Epstein-Barr		
Antígeno de la cápside viral IgM (VCAM)	33.5 U/mL	0-19: negativo 20-40: indeterminado > 40: positivo
Antígeno de la cápside viral IgG (VCAG)	> 750 U/mL	0-19: negativo > 20: positivo
Antígeno temprano difuso IgG (EAd)	33.8 U/mL	0-9: negativo 10-40: indeterminado > 40: positivo
Antígeno nuclear inducido IgG (EBNA)	45.2 U/mL	0-4: negativo 5-20: indeterminado > 20: positivo

Con el diagnóstico clínico presuntivo de probable histiocitosis se realizó estudio histopatológico y se le prescribieron emolientes y antihistamínico vía oral.

A las dos semanas se solicitó interconsulta al Servicio de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua». En ese momento la dermatosis se había modificado, observándose únicamente lesiones a nivel de mejillas, antebrazos y piernas, con numerosas pápulas eritematosas, algunas decapitadas, con costra sanguínea o hemática, y otras con costras melicéricas, por lo que la sospecha diagnóstica se orientó hacia acropapulosis de la infancia.

El estudio histopatológico mostró una epidermis con discreta acantosis. Dermis superficial y media con discretos infiltrados de linfocitos y eosinófilos perivasculares. Se observan también vasos capilares dilatados y congestionados; datos compatibles con síndrome de Gianotti-Crosti (**Figuras 4 y 5**).

Para completar dicho diagnóstico se solicitó un perfil viral para los virus de hepatitis A y B (**Tabla 2**) y Epstein-Barr (**Tabla 3**) así como pruebas de función hepática (**Tabla 4**).

Los resultados demuestran la presencia de anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside viral para Epstein-Barr positivo, haciendo referencia a una infección previa por dicho virus. Por otra parte, la reactividad de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus hepatitis B significa una adecuada respuesta inmunológica ante la vacuna contra éste, previamente aplicada. Tanto la infección precedente por virus Epstein-Barr como la inmunización ante el virus de hepatitis B pueden haber actuado como desencadenantes del Sx G-C en este paciente.

Se inició tratamiento conservador con emolientes tópicos y vigilancia, con lo cual se obtuvo mejoría paulatina. Se mantiene al enfermo en observación periódica para descartar complicaciones a largo plazo.

COMENTARIO

De los criterios propuestos para el diagnóstico del Sx G-C, el caso del paciente, motivo de esta publicación, presentaba morfología habitual (papulovesículas eritematosas sin escama) de más de 10 días de evolución, con topografía habitual y fuera de la habitual (en piel cabelluda, palmas y plantas), lo cual hizo difícil realizar inicialmente el diagnóstico; sin embargo, presentaba afección en tres de las cuatro áreas establecidas en los criterios propuestos por Chuh de manera predominante en las cuatro extremidades.²

Asimismo, se excluyeron otras posibles patologías.⁸

Con respecto a la histiocitosis, clínicamente el enfermo no presentaba lesiones en mucosas; en el estudio histopatológico no se observaron células de Langerhans sugestivas; la epidermis se encontró con discreta acantosis; dermis superficial y media con discretos

Tabla 4: Pruebas de función hepática.

Fosfatasa alcalina	317 U/L	55-375 U/L
Bilirrubina total	0.23 mg/dL	0.5-1.50
Bilirrubina directa	0.03 mg/dL	0-0.25
Bilirrubina indirecta	0.20 mg/dL	0.05-1.00
Proteínas totales	7.4 g/dL	6-8.20
Albumina	4.2 g/dL	3.4-5.00
Globulina	3.2 g/dL	0.3-3.5
Alanino aminotransferasa	38 U/L	3-50.00
Aspartato aminotransferasa	40 U/L	5-80.00

infiltrados de linfocitos y eosinófilos perivasculares. Por la evolución clínica y el antecedente de infección por VEB, y haciendo correlación clínico histopatológica, el resultado en este caso fue síndrome de Gianotti-Crosti.

El gran problema con el que se enfrenta el dermatólogo es que en del Sx G-C no existe un cuadro clínico característico de dicha enfermedad, motivo por el cual está subdiagnosticado. Teniendo como base los datos arriba señalados, exhortamos a los lectores a reflexionar en esta patología, que si bien es de curso benigno, puede asociarse a infecciones subyacentes de cierta gravedad como la ocasionada por virus Epstein-Barr y la hepatitis. Se debe realizar búsqueda intencionada, y vigilar minuciosamente la evolución de los enfermos para evitar complicaciones.^{1,3,10}

BIBLIOGRAFÍA

- Gümüş P, Tekşam Ö, Akinci H, Boztepe G, Kara A. Gianotti-Crosti syndrome as the only manifestation of primary Epstein-Barr virus infection: a case report. *Turk J Pediatr.* 2008; 50: 302-304.
- Chuh AA. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome: a prospective case-control study for validity assessment. *Cutis.* 2001; 68: 207-213.
- Monastirli A, Varvarigou A, Pasmatzis E, Badavanis G, Georgiou S, Mantagos S et al. Gianotti-Crosti syndrome after hepatitis A vaccination. *Acta Derm Venereol.* 2007; 8: 174-175.
- Gibbs S, Burrows NP. Gianotti-Crosti syndrome in two unrelated adults. Blackwell Science Ltd X. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2000; 25: 594-596.
- Kolivras A, André J. Gianotti-Crosti syndrome following hepatitis A vaccination. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 650.
- Hyun KN, Eun KJ, Kee CB, Jeong PH. Gianotti-Crosti syndrome following novel influenza A (H1N1) vaccination. *Ann Dermatol.* 2011; 23: 554-555.
- Erkek E, Senturk GB, Özkaya Ö, Bükülmez G. Gianotti-Crosti syndrome preceded by oral polio vaccine and followed by varicella infection. *Pediatr Dermatol.* 2001; 18: 516-518.
- Brandt O, Abeck D. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 136-145.
- Murphy LA, Buckley C. Gianotti-Crosti syndrome in an infant following immunization. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 225-226.
- Chuh A, Zawar V, Law M, Sciallis G. Gianotti-Crosti syndrome, pityriasis rosea, symmetrical periflexural exanthem, unilateral mediotoracic exanthem, eruptive pseudoangiomatosis, and papular-purpuric gloves and socks syndrome: a brief review and arguments for diagnostic criteria. *Infect Dis Rep.* 2012; 4: e12.
- Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46: 228-233.
- Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 302-316.
- Boeck K, Mempel M, Schmidt T, Abeck D. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, serologic, and therapeutic data from nine children. *Cutis.* 1998; 62: 271.

Correspondencia:

Dra. Larissa Dorina López Cepeda
Dr. Vértiz Núm. 464, Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel: 55 5538-7033 y 55 5519-6351.
E-mail: larisslo@yahoo.com.mx



Neoformación eritematosa en tronco

Erythematous neof ormation in trunk

Myrna Rodríguez-Acar,* Alberto Ramos-Garibay,‡ Raphael Mejía-Granilla§

CASO CLÍNICO

Hombre de 37 años de edad, originario y residente del Estado de México, soldador; acude por presentar una dermatosis localizada a tronco, del cual compromete la región infraclavicular izquierda (**Figuras 1 y 2**). Dicha dermatosis está constituida por una neof ormación eritematosa oval de 3.5 × 2.5 cm, y 1

cm de altura, bien delimitada, infiltrada, ulcerada en el centro y unilateral.

Al interrogatorio refiere haber iniciado 30 días antes de su primera consulta en esta unidad con un «granito» que fue incrementando su tamaño rápidamente, formándose una ulceración en el centro. De evolución aguda y asintomática.

Sin antecedentes personales patológicos. Sin tratamiento previo.



Figura 1: Neof ormación en cara anterior de tórax.

* Dermatóloga.

‡ Dermatopatólogo.

§ Dermatólogo, práctica privada.

Citar como: Rodríguez-Acar M, Ramos-Garibay A, Mejía-Granilla R. Neof ormación eritematosa en tronco. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (1): 26-31. <https://dx.doi.org/10.35366/96267>



Figura 2: Acercamiento de la lesión.

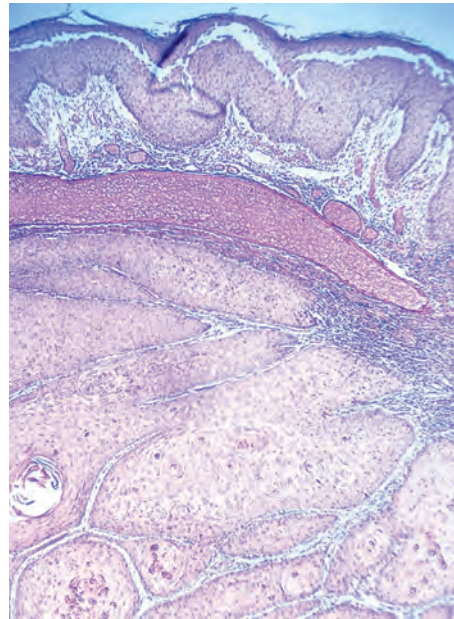


Figura 4:

Estudio histopatológico. Lesión exofítica con hiperqueratosis paraqueratósica y algunos sitios con depósitos de fibrina. Tinción con hematoxilina y eosina (H&E 4x).



Figura 3: Inmediatamente después del procedimiento quirúrgico.

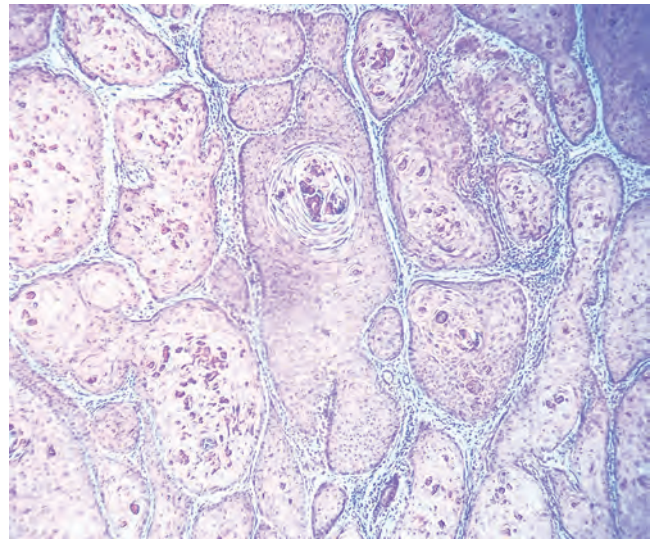


Figura 5: A mayor aumento: en todo el espesor de la dermis hay cordones tumorales que se desprenden de la epidermis y recuerdan a las células espinosas. En el interior de dichos cordones hay abundantes células disqueratósicas y globos córneos. Tinción con hematoxilina y eosina (H&E 10x).

Se realizó biopsia excisional con márgenes de 6 mm (**Figura 3**), los cambios histopatológicos se observan en las **Figuras 4 y 5**.

Con los datos clínicos e histopatológicos proporcionados, ¿cuál es su diagnóstico?

CARCINOMA EPIDERMÓIDE BIEN DIFERENCIADO

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide (CE) es la segunda neoplasia cutánea maligna más frecuente originada en los queratinocitos, después del carcinoma basocelular (CBC). A diferencia de éste, se le asocia con riesgo importante de producir metástasis.

Se origina de la epidermis, o bien del epitelio de las mucosas oral y genital.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia anual es variable debido a factores raciales y geográficos como la altitud; sin embargo, a nivel global, constituye 20 % de los tipos de cáncer queratinocíticos.¹ La incidencia ajustada por edad entre la población blanca es de 100 a 150 por 100,000 habitantes por año, y la incidencia específica por edad entre las personas mayores de 75 años es aproximadamente 10 veces esa tasa. La incidencia se duplica con cada decremento de ocho a 10 grados de latitud geográfica. En lugares cercanos al ecuador, y en altitudes mayores, las cifras de CE son más altas.²

Se manifiesta principalmente en personas del sexo masculino en una proporción de 2 a 4.1; sin embargo, en la población mexicana en estudios realizados por Peniche y colaboradores esta cifra fue de 1.3 a 1.² La edad de presentación más frecuente es entre 50 y 66 años.³ El incremento de la enfermedad se debe a una mayor exposición a radiación ultravioleta e ionizante, disminución de la capa de ozono, cambios en el estilo de vestir, que permite una mayor exposición al sol, incremento en la longevidad, fenotipo cutáneo claro, ser portador de alguna genodermatosis (xeroderma pigmentoso, albinismo, epidermodisplasia verruciforme, etcétera), inmunosupresión, infección por virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16, 18, exposición a carcinógenos químicos (arsénico, hidrocarburos aromáticos) úlceras crónicas, cicatrices, procesos inflamatorios crónicos, y terapias con PUVA.²

Etiopatogenia

En el CE se ha identificado una alta frecuencia de mutaciones en el gen supresor tumoral p53 inducidas por la radiación ultravioleta (58-69%). Este gen que se ubica en el brazo corto del cromosoma 17, codifica una

fosfoproteína nuclear de 53Kd, la cual le otorga el nombre. Ésta actúa como factor regulador transcripcional, especialmente en respuesta a daño en el ADN. Este gen tiene un papel importante en el mantenimiento de la integridad del genoma, debido a que la pérdida de su función permite la supervivencia de elementos celulares genéticamente dañados que con el tiempo conducen a transformación celular maligna. Como consecuencia del efecto crónico de la radiación ultravioleta, los queratinocitos con el gen p53 mutado y disfuncional no entran en apoptosis, lo que conlleva a una expansión clonal y a una proliferación incontrolada de células anormales. Por otro lado, también se han detectado mutaciones activadoras en el gen RAS en 35 a 45% de los CE. Estas alteraciones influyen negativamente en diversos procesos celulares, por ejemplo, la proliferación celular. En el CE se han observado deleciones o pérdidas en las siguientes regiones cromosómicas: 9p, 3p, 18q, 17p, 4q, 5q, 8p, 11p, 13q, 18q así como ganancias en los cromosomas 3q, 14q, Xq, 4p, 8q, 1q, 5p, 7q, 9q, 10q y 20q.²

Todas las alteraciones anteriormente descritas se han detectado tanto en el CE como en su precursor, la queratosis actínica, lo cual evidencia una relación clonal entre ambos.²

Manifestaciones clínicas

La más frecuente es la afectación de la cabeza y el cuello en 55%, seguida de manos y antebrazos (18%).¹ El tronco se ve comprometido sólo en 4%. El sitio anatómico en el cual se ubica la lesión cambia el pronóstico en cuanto a recurrencia y potencial metastásico, por ejemplo, la zona de labios y orejas tiene una recurrencia entre 2 y 20%, con metástasis entre 5 y 19% de los casos. El tamaño de la neoformación al momento del diagnóstico es muy importante, se considera de alto riesgo si es > 2 cm. En estos casos se asocia con tasas de recurrencia de 7%, y metástasis en 9-30% de los casos. Las Guías de Práctica Clínica de Estados Unidos sugieren considerar CE de alto riesgo aquél que se ubica en áreas anatómicas como piel cabelluda, frente, mejillas y cuello³⁻⁵ así como los que tengan un diámetro > 1 cm localizados en la zona «H» de la cara, y los que comprometan genitales, palmas-plantas con un tamaño > 0.6 cm.^{2,5}

Generalmente se manifiesta como una neoformación de forma redonda u oval, eritematosa, infiltrada, de bordes bien definidos, superficie anfractuosa, cubierta por una fina escama blanquecina, en ocasiones con un cráter de queratina en el centro, costras sanguíneas, o

una exulceración. Su evolución es subaguda o crónica asintomática.

El desarrollo de un CE en sitios de inflamación crónica como úlceras, sitios postradiación, etcétera, muestran un comportamiento biológico más agresivo. En estos casos el riesgo de diseminación es de 26-38%.²

Al momento del interrogatorio y exploración física se deben buscar intencionadamente los síntomas neurológicos asociados a invasión neural y perineural, por ejemplo: dolor neuropático, parestesias, alteraciones de los pares craneales V, VII. La presencia de estos síntomas al momento del diagnóstico sugiere mayor riesgo de no lograr control local de la enfermedad (80 contra 54% en pacientes sin síntomas neurológicos).²⁻⁴

Inmunosupresión y carcinoma epidermoide

En cuanto a la búsqueda intencionada de esta neoplasia en pacientes con factores de riesgo, la población principal es aquella que ha sido sometida a un trasplante,⁶ portadora de un fototipo cutáneo claro. Este grupo tiene un riesgo de más de 100 veces de desarrollar algún tumor maligno, y de este porcentaje, 65-84% corresponde a un CE.^{2,5} En estos casos el tumor aparece a una edad más temprana, aproximadamente de tres a cinco años posterior al trasplante, en piel expuesta al sol, con mayor número de tumores por paciente (16.5 tumores). Su comportamiento clínico e histológico es más agresivo, con un riesgo incrementado de metástasis, y con un incremento en la mortalidad entre 27 y 63%. El examen clínico y el interrogatorio en ellos debe estar enfocado en detectar factores de riesgo tales como historia familiar de neoplasias, exposición solar aguda en la infancia, o crónica intermitente, queratosis actínicas, poroqueratosis, infección previa por virus del papiloma humano, tipo de quimioterapia utilizada en el tratamiento del trasplante de base, tiempo de duración del mismo, e inmunosupresores administrados, cantidad de linfocitos CD4, y si cursan o no con linfopenia.^{1,2,5}

El diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano y agresivo marcan la diferencia en el pronóstico.⁵

El incremento en la incidencia de CE en pacientes trasplantados está bien documentado. Aquellos que han sido sometidos a cirugía de corazón tienen un riesgo relativo de desarrollarlo hasta en 108% más, comparado con la población general.²

El periodo de latencia desde el momento del trasplante hasta el desarrollo del carcinoma varía de uno a siete años, dependiendo del tipo y grado de inmunosupresión.²

Los factores que contribuyen al desarrollo de CE en estos pacientes incluyen la edad del paciente al

momento del trasplante, pertenecer al sexo masculino, fototipo cutáneo claro, la duración y el tipo del tratamiento inmunosupresor, historia de exposición intensa a radiación UV, antecedente de infección por virus del papiloma humano, comorbilidades previas, e historia de CE previo. La inmunosupresión puede deprimir la función de vigilancia inmunológica que actúa para destruir células mutantes, potencialmente malignas.²

Los fármacos inmunosupresores también pueden potenciar el efecto carcinogénico de la radiación ultravioleta. En algunos pacientes que utilizan estos medicamentos para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, y procesos linfoproliferativos, la incidencia de CE es cinco veces mayor que la esperada en la población general.²

Pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana desarrollan CE a edades más tempranas que la población general, lo cual incrementa su morbilidad y mortalidad.²

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es la base de este apartado. Se deben tomar en cuenta las características de topografía y morfología, así como los factores antes señalados.

La realización de un estudio histopatológico es importante,⁷ ya que el subtipo histológico se ha considerado un factor determinante en el pronóstico de estos pacientes.⁸

Con este estudio se observa que dicho tumor se caracteriza por estar constituido por una proliferación de queratinocitos atípicos, que se extienden desde la epidermis hacia la dermis. Se aprecia pleomorfismo celular y nuclear, nucleolos prominentes, células multinucleadas y figuras mitóticas atípicas. Puede haber queratinización celular individual y pequeños focos de queratinización incompleta, llamados perlas córneas.^{2,8}

Además de los hallazgos anteriores, específicamente en este tipo de tumor, el patólogo debe indicar claramente el grado de diferenciación. Se clasifica como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco o indiferenciado, dependiendo de la proporción observada entre las células bien diferenciadas hacia una estructura epidérmica normal en relación con las indiferenciadas, que no se asemejan a ninguna de dichas estructuras. Lo anterior es muy importante para decidir el manejo a seguir.^{1,2} Los CE con mala diferenciación pueden producir metástasis entre 33 y 58%.^{2,9}

Se han descrito varios subtipos histológicos: queratoacantoma, acantolítico, de células fusiformes, verrugoso, de células claras, papilar, en anillo de sello, pigmentado y desmoplásico.^{1,2}

Se consideran factores de alto riesgo histológico cuando el tumor tiene una profundidad > 2 mm, los tipos desmoplásico, acantolítico, y de células fusiformes así como la detección de invasión perineural.⁶

En pacientes con un CE de alto riesgo es importante realizar la exploración ganglionar. Se recomienda que ésta sea bilateral.^{2,10}

Está indicado también solicitar estudios de imagen cuando existen ganglios palpables, por ejemplo: tomografía computarizada, ultrasonido y resonancia magnética.²

Auxiliares diagnósticos

Una de las herramientas que apoyan el diagnóstico clínico es el empleo de la dermatoscopia.⁷ Aunque su sensibilidad y especificidad son mayores en el estudio de tumores melanocíticos o en el CBC, en esta patología se sugiere su empleo para descartar otras patologías. En una serie de casos con diagnóstico inicial de CE empleando un dermatoscopio, se reportó en 38% de los pacientes, después de realizar el estudio histopatológico, que se trataba de melanoma maligno nodular hipomelanótico o amelanótico, lo cual corrobora la importancia de verificar la sospecha detectada con esta herramienta médica con el estudio antes descrito.²

En el carcinoma epidermoide los elementos principalmente descritos con esta técnica son:

- Área de queratina central (32%).
- Estructuras blanquecinas (66%).
- Círculos blanquecinos (32%).
- Perlas de queratina en mosaico (14%).
- Hemorragia (72%).
- Collarete (12%).
- Patrón vascular polimorfo (50%).
- Vasos glomerulares (42%).
- Vasos lineales irregulares (36%).
- Vasos en horquilla (30%).⁶

Microscopía confocal

Los avances en la visualización cutánea *in vivo*, de alta resolución, no invasiva pueden ayudar a superar en ocasiones algunas limitaciones observadas con el estudio histopatológico. La microscopía confocal por reflexión ofrece una visualización de alta resolución. Las características histopatológicas al emplear esta técnica incluyen observar a mayor aumento el tamaño del núcleo de las células epidérmicas, estos núcleos se aprecian agrandados, con pleomorfismo y

paraqueratosis en un patrón de desorganización arquitectónica. Cuando estas características displásicas se observan en todo el espesor de la epidermis, indican que se trata de un CE. También se observan algunos patrones vasculares.²

Para estadificar cada caso se deben tomar en cuenta las características histológicas, si hay o no invasión tumoral, invasión perineural, el grado de diferenciación y la profundidad de la invasión.²

El retraso en el diagnóstico disminuye cuando el paciente acude directamente con un dermatólogo (OR = 0.45; IC 95%).⁷

TRATAMIENTO

Se considera la extirpación quirúrgica como el tratamiento de elección. Las opciones incluyen realizar cirugía micrográfica de Mohs,⁴ la cirugía con verificación de lecho y/o márgenes en el transoperatorio, y la cirugía convencional con márgenes amplios.¹¹ Se prefieren las técnicas que verifican la remoción completa de la neoplasia antes del cierre o reconstrucción.² Se debe realizar una adecuada extirpación quirúrgica, con márgenes entre 4 y 10 mm, dependiendo del tamaño del tumor. En lesiones tumorales menores de 2 cm de diámetro, bien diferenciadas, sin invasión del tejido celular subcutáneo, ubicadas en tronco o extremidades con márgenes de 4 mm se tiene una curación de 95%.² Los tumores de mayor tamaño, menos diferenciados, que invaden la grasa subcutánea, localizados en áreas de alto riesgo como la región centrorfacial, pabellones auriculares, zonas preauriculares o retroauriculares, sienes, piel cabelluda, genitales, manos o pies, requieren al menos 6 mm o más de margen para alcanzar bordes libres. En estos casos es preferible realizar cirugía micrográfica de Mohs,^{2,4,11} la cual es el tratamiento de elección en los CE de alto riesgo. Con ésta se consigue la mayor tasa de curación a los cinco años, y la mayor conservación de tejido sano.

Aunque las tasas de curación son más altas con este procedimiento que con la cirugía convencional, éstas disminuyen en el caso de tumores mayores de 2 cm de diámetro, apenas diferenciados o recurrentes. Otra indicación para realizar esta cirugía sería el caso de los CE con infiltración perineural, con invasión ósea, o por afectación por contigüidad a una glándula.^{2,4,9}

Otras alternativas como la crioterapia, la electrodesecación, el curetaje, láser, el empleo de fármacos por vía tópica, como el imiquimod, el 5-fluorouracilo, los retinoides tópicos o la terapia fotodinámica, no se recomiendan para eliminar un CE que tenga factores de alto riesgo.^{2,11}

El paciente con enfermedad localmente avanzada o metastásica se beneficiará del tratamiento multidisciplinario: cirugía oncológica, oncología médica, radiooncología, etcétera.^{2,7,10,11}

Por otro lado, está indicada la extirpación selectiva del ganglio centinela en los CE de cabeza y cuello, lo cual cuenta con una sensibilidad de 90%.²

PRONÓSTICO

El CE tiene una tendencia significativa a desarrollar metástasis. La incidencia reportada fluctúa entre 0.5 y 16%. Las metástasis y la invasión tumoral varían en relación a diversos factores denominados de riesgo, por ejemplo, aquellos CE que se desarrollan sobre cicatrices de quemaduras, radiación previa, queratosis arsenicales, ubicación en mucosas o uniones mucocutáneas (labio y pabellón auricular), mayores de 2 cm, lesiones que invaden dermis reticular y tejido celular subcutáneo, lesiones mayores de 4 mm de grosor, de rápido crecimiento, indiferenciadas o con invasión perineural, neoplasias en pacientes con inmunosupresión, y las recurrentes.^{2,3,5}

La recurrencia entre 70 y 80% de los casos de CE se desarrolla en los primeros dos años, y 95% a los cinco años. En caso de enfermedad local, las revisiones serán cada tres a seis meses por dos años, luego cada seis a 12 meses por tres años y finalmente cada año, por tiempo indefinido. Pacientes con enfermedad locorreccional deben citarse cada uno a tres meses durante un año, luego cada dos a cuatro meses en un año, posteriormente cada cuatro a seis meses durante tres años, y por último cada seis a 12 meses, lo que le reste de vida al paciente. Además del examen clínico, se debe preguntar siempre sobre la presencia de dolor local y parestesias así como explorar los pares craneales.^{2,8,10}

COMENTARIO

Este caso se comunica con la finalidad de que el lector identifique de manera temprana una imagen y ubicación poco frecuentes de un carcinoma epidermoide para que se inicie a la mayor brevedad el plan de abordaje y el tratamiento oportuno para el mismo.

En el caso del paciente, motivo de esta publicación, se solicitaron estudios de extensión para descartar metástasis, los cuales resultaron negativos. Debido a que en el reporte histológico del estudio realizado en esta unidad nos comunicaron que la extirpación había sido incompleta en el lecho, se procedió a realizar otra intervención quirúrgica en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, donde dieron un margen

de 1 cm, en esta ocasión reportando ya una extirpación completa. Después de un año no han presentado datos de actividad tumoral.

Por otro lado, es importante señalar que por la topografía y morfología poco frecuentes así como el rápido crecimiento de la neoplasia en este caso, se debe realizar diagnóstico diferencial clínico con un queratoacantoma, ya que la imagen clínica es muy parecida. Este diagnóstico se descartó en cuanto se obtuvo el resultado del estudio histopatológico. El manejo y el pronóstico son diferentes con este último tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Telich TJE, Monter PA, Baldín AV, Apellaniz CA. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Med.* 2017; 15: 154-160.
2. Torres LV, Camacho MC, Sober-Ignacio SA. *Dermatología práctica ibero-latinoamericana*. 2ª ed., Tomo II, pp. 133.1-133.9.
3. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck.* 2007; 29: 621-631.
4. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 253-260.
5. DeSimone Ja, Pritesh SK, Schmults CD. Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma. *Up To Date.* 2014. www.uptodate.com.
6. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 642-650.
7. Lin JM, Yan Pan, Jalilian C, W. Kelly JW. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014; 4: 9-15.
8. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparamil T, Passarelli F, Pasquini P. Timely diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma: the GP's role. *Family Practice.* 2011; 28: 277-279.
9. Brougham DN, Tan ST. Incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol.* 2014; 110: 876-882.
10. Nuño-González A, Vicente-Martina F, Pinedo-Moraleda F, López-Estebananz J. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermo-Sifiliog.* 2012; 103: 567-578.
11. Parikh SA, Patel VA, Ratner D. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 70.

Correspondencia:

Dra. Myrna Rodríguez-Acar

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.

Tel: 55 5519-6351

E-mail: roamacar@yahoo.com.mx



Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. (Alopecia areata: revisión de epidemiología, características clínicas, fisiopatología y nuevas opciones de tratamiento). *Int J Trichology*. 2018; 10: 51-60.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que ataca al folículo piloso generando una pérdida del pelo no cicatricial. Su incidencia mundial es de 2%, con un incremento lineal, sin predominio de edad. La edad media de diagnóstico es a los 33 años. Los hombres son más propensos a ser diagnosticados durante la infancia, mientras que las mujeres en la adolescencia (mayor involucro ungueal y enfermedades autoinmunes asociadas). Su presentación clínica típica es en forma de parches alopécicos no atróficos, redondos, lisos, bien definidos con «pelos en signo de exclamación» en la periferia. Las variaciones especiales de este padecimiento incluyen: alopecia universal (AU) (pérdida total en cuerpo), alopecia total (AT) (pérdida total en piel cabelluda) o alopecia en patrón ofiásico (pérdida en región temporo-occipital de piel cabelluda en banda). Las menos comunes son la variante difusa (adelgazamiento generalizado en piel cabelluda), el patrón reticular (pérdida recurrente en un área con crecimiento espontáneo en otra) y la ofiasis inversa (pérdida en banda de región fronto-parieto-temporal). Las anomalías ungueales representan de 7-66%, se manifiestan con pitted, traquioniquia, líneas de Beau, onicorrexis, adelgazamiento o engrosamiento ungueal, onicomadesis, leuconiquia punctata o transversa, lunula roja y coiloniquia. Las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia son las enfermedades tiroideas de 8-28%, vitíligo en 1.8-16% y la atopia de 1-52%. El pronóstico es impredecible, con alta probabilidad de recurrencia; de 34-50% de los pacientes se recuperarán en el lapso de un año, mientras que de 14-25% progresarán a AU o AT, con un porcentaje de recuperación de 17-24% (crecimiento > 90%) a 10 años. Son factores de mal pronóstico el contar con antecedentes heredofamiliares de AA, una edad de presentación temprana, la coexistencia de distrofia ungueal, la pérdida extensa de pelo, antecedente personal de atopia o el cursar con enfermedades autoinmunes. El diagnóstico es básicamente clínico, aunque puede apoyarse en el empleo de técnicas como el *pull test* positivo o la tricoscopia (puntos amarillos, puntos negros, pelos en signo de exclamación y pelos rotos denotan actividad de la enfermedad, mientras que pelos vellosos indican una forma tardía o inactiva). La toma de biopsia se considera sólo en circunstancias especiales. **Diagnósticos diferenciales:** Alopecia traccional, alopecia temporal triangular, alopecia androgenética, tricotilomanía, tiña de la cabeza, sífilis secundaria, alopecia relacionada a presión, aplasia cutis, alopecia inducida por quimioterapia, efluvio telógeno y alopecias cicatriciales. La **fisiopatología** exacta de la enfermedad se desconoce; se le ha asociado a una reacción autoinmune de los folículos pilosos debido a factores genéticos y ambientales. A pesar de que la pérdida del pelo remite espontáneamente, el periodo de recuperación es largo. El tratamiento convencional incluye: corticosteroides, inmunoterapia y fototerapia con una efectividad moderada. Otras

opciones son minoxidil tópico junto con radiación ultravioleta A, minoxidil tópico junto con láser excímer, inmunomoduladores sistémicos. Los tratamientos en investigación son: interleucina 2, fenol, quercetina, hormona paratiroidea, fototerapia de bajo nivel, inhibidores JAK, micropunciones, electroacupuntura. Las terapias en investigación son: interleucina 17, antidepresivos, estatinas, plasma rico en plaquetas, ácido valproico. La AA es una enfermedad multifactorial con un pronóstico variable. A pesar de que muchos pacientes se recuperan espontáneamente, en otros el curso es crónico. No existe un tratamiento aprobado por la FDA; sin embargo, los corticosteroides son considerados la terapia de primera línea. En este artículo se mencionan algunas terapias potenciales que necesitan una revisión extensa para ser recomendadas.

Valeria Álvarez Rivero, R1.

Iorizzo M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. (Alopecia frontal fibrosante: una actualización en patogénesis, diagnóstico y tratamiento). *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20: 379-390. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00424-y>.

Descrita por primera vez en 1944, la alopecia frontal fibrosante (AFF) es una presentación primaria de alopecia cicatrizal linfocítica, la cual se caracteriza por el involucro selectivo de la línea de implantación del pelo a nivel frontotemporal y sobre las cejas. Su incidencia se ha incrementado a nivel mundial en los últimos años. Afecta principalmente a mujeres caucásicas que cursan con estados postmenopáusicos; sin embargo, existen reportes de su presentación en mujeres jóvenes, en pacientes del sexo masculino, en pacientes afroamericanos y asiáticos, en quienes con frecuencia es confundida con otros trastornos, tales como alopecia areata o alopecia traccional.

En la AFF los folículos pilosos se encuentran permanentemente ausentes, ya que son reemplazados por tejido fibroso. El infundíbulo en el folículo piloso es atacado por un infiltrado de células autoinmunes (principalmente linfocitos T-CD8+), la inflamación del bulbo destruye las células madre del folículo, lo cual evita su regeneración. La etiopatogenia de la alopecia frontal fibrosante es múltiple, existen diversas teorías. La teoría genética ha tomado fuerza, ya que se ha observado la presencia de esta enfermedad en familias completas. Se ha propuesto la posibilidad de un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta. El hecho de que esta enfermedad se desarrolle en forma tardía durante la vida de una persona, sugiere el papel importante que tiene el medio ambiente. Se ha sugerido también que las hormonas son posibles desencadenantes del cuadro, sobre todo los andrógenos, por su asociación con la presentación postmenopáusica. Otro factor relacionado es la sudoración excesiva de la piel cabelluda, la expresión alterada de neuropéptidos, sustancia P disminuida, un gen relacionado con calcitonina aumentada y el uso de bloqueadores solares faciales (dióxido de titanio). Una hipótesis



acerca del origen de esta entidad resalta la deficiencia de un receptor proliferado activado de peroxisomas o (PPAR), el cual tiene una fuerte actividad antifibrótica. Su ausencia permite el ataque hacia las células madre por el proceso inflamatorio, con la subsecuente destrucción final permanente. Sin embargo, se requiere de más estudios que permitan comprobar alguna de estas teorías.

Cuadro clínico

Como ya se mencionó, la dermatosis se ubica a nivel de la línea de implantación del pelo en la región frontotemporal. La piel alopecica se observa con aspecto atrófico, sin folículos, lisa y más brillante que el resto de la piel circundante. En algunas ocasiones se puede observar el signo del pelo solitario. En algunos pacientes las cejas pueden verse afectadas, con pérdida de folículos, disminución de la densidad en las pestañas y adelgazamiento del pelo en el vello corporal. Los diferentes tipos de pérdida capilar descritos son: lineal, difuso en zigzag y en pseudofranja. En la piel con folículos pilosos puede observarse eritema perifolicular, hiperqueratosis folicular y puntos negros, adicionalmente se aprecian pápulas faciales con afección de frente, mejillas y mentón, y en ocasiones manchas hiper- e hipopigmentadas. Algunos trastornos dermatológicos asociados con la AFF son: LES, vitíligo y síndrome de Sjögren.

Diagnóstico y tratamiento

Se basa en las características clínicas de topografía y morfología. Es útil el empleo de la tricoscopia. En estadios tempranos o ante la duda diagnóstica se puede realizar una biopsia, en la que se espera encontrar los siguientes hallazgos: infiltrado linfohistiocítico liquenoide alrededor de las vainas de la raíz externa en las regiones infundibulares e istmo, y una fibrosis laminar perifolicular leve. En etapas tardías se observa mayor fibrosis perifolicular y disminución de la densidad folicular. Recientemente se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios mayores
<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia cicatrizal en la región frontal, temporal o frontotemporal • Alopecia difusa bilateral de ambas cejas
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Características tricoscópicas • Histopatología de alopecia cicatrizal con patrón de AFF o LPP • Presencia de pápulas faciales no inflamatorias
Diagnóstico de AFF
<ul style="list-style-type: none"> • Dos criterios mayores • Un criterio mayor con dos menores

Adicionalmente, se ha propuesto utilizar una escala de severidad para alopecia frontal fibrosante, la cual evalúa la pérdida de la línea de implantación del pelo, la afección de cejas, inflamación perifolicular y síntomas como dolor o prurito.

Tratamiento

La falta de ensayos clínicos hasta el momento no permite realizar conclusiones definitivas en cuanto al tratamiento de esta entidad. Las terapias comúnmente descritas son: corticosteroides tópicos, minoxidil, inhibidores de la calcineurina. En cuanto a los tratamientos sistémicos se encuentran: hidrocicloroquina, retinoides y 5ARI. También se ha utilizado el acetónido de triamcinolona intralesional, sobre todo para las cejas. Entre los tratamientos nuevos se encuentran el uso de pioglitazona, naltrexona, tofacitinib, láseres, etcétera. El tratamiento depende de la localización de la enfermedad, el estadio y la presencia de inflamación y síntomas.

La AFF es una enfermedad de lenta progresión. La repoblación capilar es posible durante el tratamiento, aunque no siempre se logra. El principal objetivo terapéutico es detener la progresión de la enfermedad y reducir los posibles síntomas asociados. La evolución es impredecible y se deberá individualizar el tratamiento de cada paciente. La AFF es una enfermedad que continúa en investigación en cuanto a su patogénesis y posibles tratamientos.

Bianca Eunice López Zenteno, R1.

Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. (La microbiota intestinal influye en las enfermedades autoinmunes no intestinales). *Front Microbiol.* 2018; 9: 432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.

La piel, el intestino, el tracto genital y las cavidades nasal y oral están colonizados por cientos de diferentes tipos de microorganismos a los que se le conocen como «flora normal» o microbiota. Se ha demostrado que las alteraciones en la proporción de estos microorganismos (disbiosis) pueden estar asociadas a patologías que se caracterizan por una respuesta inmune contra los propios tejidos del cuerpo, lo cual ocasiona inflamación y destrucción de tejidos y/u órganos.

Se ha propuesto que el estilo de vida en esta «era moderna» puede afectar la composición de la microbiota y causar una desregulación del sistema inmune, como en las enfermedades autoinmunes intestinales (CUCI y Crohn), y no intestinales, como la diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, artritis y psoriasis, la esquizofrenia y el autismo.

El tema central de esta revisión es el intestino, en el que dos factores importantes, la microbiota y el sistema inmune, controlan la respuesta a las enfermedades autoinmunes no intestinales. La evidencia actual respalda la teoría de que los cambios o alteraciones en las especies microbianas que forman parte de la microbiota intestinal afectan el equilibrio de las células Tregs y Th17 en el intestino, lo que podría modificar la respuesta inmune en las enfermedades autoinmunes no intestinales.

La microbiota a través de la vida humana

Un adulto de 70 kg en promedio tiene alrededor de 39 mil millones (billones USA) de bacterias y 30 mil millones de células humanas. La microbiota intestinal consta de unas 2,000 espe-

cies bacterianas diferentes y la mayoría de ellas residen en el intestino distal. En general, la microbiota intestinal humana está compuesta por dos especies dominantes principales: los firmicutes y los bacteroidetes, que son susceptibles a sufrir alteraciones debido a factores como la edad, la genética, la dieta, el medio ambiente y la infección; y en el caso de la microbiota neonatal, está fuertemente influenciada por el tipo de procedimiento al dar a luz.

Enfermedades autoinmunes	Observación
Enfermedad de Graves	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Levadura Presencia de anticuerpos contra <i>Y. enterocolitica</i> y <i>H. pylori</i> ↓ Bacteroides
Tiroiditis de Hashimoto (TH)	<ul style="list-style-type: none"> Disbiosis Morfología intestinal alterada ↑ Permeabilidad intestinal
Esclerosis múltiple (EM) murino EAE modelo humano	<ul style="list-style-type: none"> ↓ <i>Sutterella</i> ↑ Permeabilidad intestinal ↑ Zonulin expresión Th17 > disbiosis de Treg ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Parabacteroides</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Blautia</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i>
Lupus eritematoso sistémico (LES) modelo ratón de LES humano	<ul style="list-style-type: none"> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae dysbiosis</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroides</i>
Psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> (Cutaneotipo 1) ↑ <i>Actinobacteria</i> (Cutaneotipo 2) ↑ <i>Firmicutes</i> (Cutaneotipo 3) ↑ <i>Staphylococcus</i>

Las barreras intestinales para la microbiota

El intestino puede producir una barrera intestinal al secretar moco y moléculas inflamatorias y proinflamatorias que contribuyen al establecimiento de la inmunidad innata y adaptativa.

Dentro de sus componentes se encuentran los complejos multiprotéicos compuestos por proteínas integrales de membrana, como las claudinas, las ocludinas y las moléculas de

adhesión de unión, que regulan el paso de solutos y fluidos a través de las células epiteliales por iones pasivos paracelulares. También se encuentran las células caliciformes, que secretan glicoproteínas hacia el lumen, formando dos capas: una interna constituida por moco, que está más cerca del epitelio, y otra externa de moco que está en contacto con las bacterias. Además, las células epiteliales pueden secretar proteínas antimicrobianas, como defensinas, catelicidinas y lectinas de tipo C.

Las tres estructuras linfoides principales del sistema inmunitario intestinal que se localizan en la mucosa son: los parches de Peyer, la lámina propia y la capa de epitelio en la que pueden encontrarse los linfocitos intraepiteliales con residencia. La secreción de IgA se considera un agente antimicrobiano.

Los microorganismos que constituyen la microbiota tienen la capacidad de regular la respuesta inmune a través de la secreción de metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que pueden modular la respuesta inmune intestinal al regular la diferenciación de células T, la función de barrera epitelial, la producción de péptidos antimicrobianos y la secreción de mediadores proinflamatorios.

Papel de la microbiota en las enfermedades autoinmunes no intestinales

La causa de la enfermedad autoinmune es multifactorial y abarca desde la predisposición genética, hasta la exposición de agentes ambientales, como agentes infecciosos, xenobióticos, medicamentos o estrés. La enfermedad progresa desde la activación inicial de linfocitos ingenuos hasta un estado crónico caracterizado por un aumento en el número de autoantígenos dirigidos por células T y anticuerpos. Las células B autorreactivas activadas pueden funcionar como células presentadoras de antígeno para péptidos nuevos y expresar moléculas coestimuladoras. Los antígenos se procesan y se presentan a las células T vírgenes, lo que lleva a la activación de células B autorreactivas adicionales que presentan nuevos epítopos hasta un punto en el que hay autorreactividad a un gran número de autoantígenos. La producción de autoanticuerpos induce daños a los tejidos por la formación de complejos inmunes, citólisis o fagocitosis de las autocélulas diana e interfiere con las funciones celulares y tisulares apropiadas.

Los pacientes con LES muestran disbiosis intestinal con una disminución en la cantidad de organismos *Firmicutes*, con un aumento de *Phylum Bacteroides*, en cambio, *Firmicutes* y miembros del género *Staphylococcus* se asocian con el desarrollo de psoriasis.

Cada vez existen más pruebas que respaldan el papel de la disbiosis intestinal como factor en la patogénesis de la enfermedad de Crohn, y esto también podría estar relacionado con la patología de la psoriasis (por la relación entre las dos patologías). También se ha detectado que su presencia juega un papel importante en pacientes con esclerodermia y vitiligo.

Si bien una amplia gama de microorganismos habita en la piel, la microbiota de los residentes principales pertenece a una de estas especies: actinobacterias, bactericidas, firmicutes o proteobacterias. Se ha sugerido que las interacciones entre éstos, la piel y el sistema inmunitario influyen en la integridad del tejido y la homeostasis.

Artritis psoriática	↓ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Pseudobutyrvibrio</i>
Escleroderma	↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> (síntomas gastrointestinales leves) ↑ <i>Prevotella</i> (síntomas gastrointestinales moderados a severos)
Vitiligo	<i>Methylobacterium</i> en piel lesionada <i>Anaerococcus</i> en piel no lesionada <i>Microbacterium</i> en piel no lesionada <i>Streptophyta</i> (piel no lesionada) <i>Nocardioide</i> (piel no lesionada)
Diabetes Tipo 1	↑ Permeabilidad intestinal ↑ Zonulin ↑ <i>Bacteroidaceae</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Rikenellaceae</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> ↑ <i>Streptococcus</i>

Factores externos que influyen en la microbiota

La microbiota se establece por muchos factores que determinan las características de cada individuo, incluida la predisposición genética.

Se demostró que la dieta Ma-Pi2 rica en carbohidratos, granos integrales y vegetales mejora la disbiosis e incrementa la diversidad de la microbiota en pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con los pacientes no tratados. Además, incrementó la cantidad de organismos productores de SCFA, como *Bacteroides*, *Dorea* y *Faecalibacterium*.

La eliminación de la microbiota por antibióticos puede permitir el crecimiento perjudicial de las poblaciones de bacterias patógenas, lo que incrementa la probabilidad de una infección, ya que no sólo destruyen a la flora patógena, sino también a las bacterias beneficiosas, eliminando también el efecto positivo de estos últimos, como es modular la respuesta inmune a través de las moléculas que produce. Cabe mencionar que el uso constante de antibióticos genera mecanismos de resistencia. La restauración de la microbiota puede llevar meses, o incluso años, aunque no podrá ser la misma que antes.

Karen Lizette Cerda Contreras, R1.

Xia FD, Ferket BS, Huang V, Stern RS, Wu PA. Local radiation and phototherapy are the most cost-effective treatments for stage IA mycosis fungoides: a comparative decision analysis model in the United States. (La radiación local y la fototerapia

son los tratamientos más adecuados en cuanto a costo beneficio para el tratamiento de la etapa IA de la micosis fungoide: un modelo comparativo de análisis de decisiones en los Estados Unidos). *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 485-492.e4.

En este artículo se comunica un análisis de la literatura acerca del costo-beneficio de cada uno de los manejos tópicos disponibles actualmente para el tratamiento de la micosis fungoide en estadio IA. Se compararon los siguientes tratamientos: bexaroteno tópico, clorhidrato de mecloretamina, radiación local, UVB banda estrecha y PUVA, la comparación se realizó con modelos capaces de esquematizar la transición entre estadios, y en los que se pudiera representar de forma interactiva la evolución de la enfermedad.

Se calculó el promedio del costo tomando en cuenta el precio del medicamento al mayoreo, consultas, hospitalizaciones, análisis de laboratorio, procedimientos relacionados, costo de transporte y trabajos perdidos en plazos de tiempo de tres meses, reproducido en 160 ocasiones (aproximadamente 40 años) y la eficacia de los tratamientos aplicados.

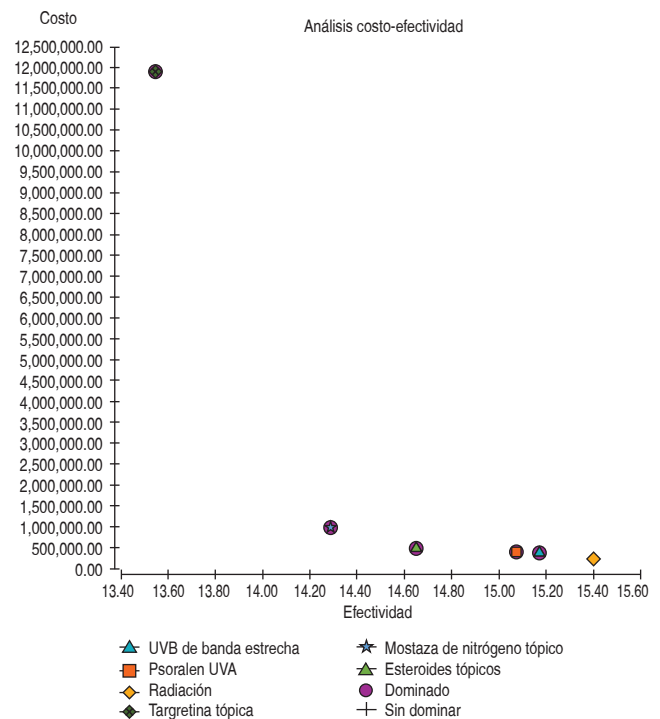


Figura 1: Rentabilidad a lo largo de la vida de las opciones de tratamiento de la micosis fungoide en etapa IA: radiación, terapia de luz ultravioleta de banda estrecha, psoralen más terapia de luz ultravioleta A (UVA), corticosteroides tópicos, mostaza de nitrógeno tópico y bexaroteno tópico. UVB, luz ultravioleta B.

Resultados

La radiación local fue la terapéutica más rentable y eficaz para la enfermedad localizada, seguida de fototerapia con UVB de banda estrecha y en segundo lugar el tratamiento con PUVA para la enfermedad generalizada.

El bexaroteno tópico fue la opción más costosa y menos efectiva.

Limitaciones: sólo se emplearon tratamientos tópicos aprobados por la FDA en monoterapia, no se consideró la transición entre un estadio sin micosis fungoide a uno más avanzado que IA, y viceversa. Se tomaron en cuenta los tratamientos a tres meses, no se reflejaron costos individuales de los tratamientos y no fueron evaluados efectos secundarios, preferencias del paciente, accesibilidad de tratamiento y otras consideraciones clínicas.

Viviana Romano Lozano, R1.

García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, Del Río C, Bellido ML, Appendino G et al. EHP-101, an oral formulation of the cannabidiol aminoquinone VCE-004.8, alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis. (EHP-101 una formulación oral de cannabidiol aminoquinona VCE-004.8 que alivia la fibrosis dérmica y pulmonar inducida por bleomicina). *Biochem Pharmacol.* 2018; 157: 304-313.

La esclerosis sistémica es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por anormalidades inmunológicas, vasculares y fibrosas. Es compleja y dinámica, cuenta con un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde esclerosis sistémica cutánea limitada hasta la variedad cutánea difusa. Diversos estudios resaltan la importancia de identificar diferentes perfiles de expresión génica para proporcionar un manejo más personalizado. Un estudio analizó el transcriptoma de biopsias de piel de pacientes con esclerodermia y pudo definir dos subtipos de la enfermedad a nivel transcriptómico: un tipo fibroproliferativo y un tipo inflamatorio.

El sistema endocannabinóide se compone de los receptores GPRC CB1 y CB2. Los endocannabinoides, principalmente la anandamida y el 2-araquidonoil glicerol regulan su síntesis y catabolismo. Además, cannabinoides endógenos y exógenos también se dirigen a receptores de la familia TRP, a receptores GPR, como GPR55, y a receptores nucleares como PPAR α y PPAR γ .

Existe evidencia de que el sistema endocannabinóide juega un papel importante en la fisiopatología de la esclerosis sistémica. Se demostró que los receptores para CB1 y CB2 se expresan en los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica, además de que los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios y antifibróticos en modelos experimentales. La inactivación genética del receptor de CB1 reduce la fibrosis al inhibir la infiltración leucocitaria en el tejido dañado. La activación del receptor de CB1 exacerba la fibrosis inducida por bleomicina. El receptor de CB2 incrementa la susceptibilidad de desarrollar fibrosis.

Los agonistas del ligando de PPAR γ también cuentan con actividades antiinflamatorias y antifibróticas, atenuando la fibrosis hepática, renal y pulmonar, así como la fibrosis inducida por bleomicina. Por lo tanto, los agonistas de CB2 como JHW-133 y los agonistas de PPAR γ /CB2 como Aja (Lenabasum) y VCE-004.8 alivian la fibrosis dérmica en modelos experimentales de esclerosis sistémica. Se demostró que VCE-004.8 es un derivado de cannabidiol que actúa como un agonista dual PPAR γ /CB2. VCE-004.8 se designó por la FDA y EMA como un medicamento útil para la esclerodermia sistémica. Existe un reporte de que EHP-101, una formulación lipídica de VCE-004.8, previene la fibrosis dérmica y pulmonar regulando la expresión para fibrosis e inflamación. Todo lo anterior indica que VCE-004.8 es útil como tratamiento para la esclerodermia y posiblemente para otras enfermedades fibróticas.

Las recomendaciones terapéuticas actuales se refieren al manejo de la morbilidad específica de los órganos, y no se ha demostrado un agente modificador de la enfermedad. Se ha demostrado en estudios previos que EHP-101 podría prevenir la fibrosis de piel y pulmón en un modelo de esclerosis sistémica inducida por bleomicina.

Los agonistas de CB2 pueden inhibir la expresión de VCAM1 en las células endoteliales. La activación del receptor CB2 también puede estar involucrado en la actividad antiinflamatoria por inhibición de la producción de IL-1 β e IL-6 en macrófagos. En consecuencia, la activación del receptor CB2 se considera beneficiosa en enfermedades fibróticas. Además, se ha informado en evidencia adicional que la activación del receptor CB2 inhibe la fibrosis dérmica al prevenir la infiltración de leucocitos y la liberación de mediadores profibróticos. En conjunto, estas consideraciones sugieren que EHP-101 previene la fibrosis e inflamación de la piel inducida por bleomicina.

También se observó que EHP-101 podría atenuar la expresión de TNC al inhibir la activación de TLR4 a través de la activación de PPAR γ . De hecho, los autores observaron que VCE-004.8 inhibe la expresión de IL-13 en la piel de ratones fibróticos y, por lo tanto, sugieren que EHP-101 también podría afectar la expresión de citosinas profibróticas como la IL-13.

EHP-101 fue capaz de recuperar la morfología vascular en ratones en los que se les administró bleomicina. Al inducir la estabilización de HIF-1 α en las células endoteliales, EHP-101 podría aumentar la expresión de VEGF. Por otro lado, existe evidencia considerable que el daño vascular se inicia por lesión y activación de células endoteliales, misma que induce la expresión de moléculas de adhesión celular, como VCAM1, cuya expresión se reduce con el tratamiento con EHP-101.

EHP-101 normalizó la expresión de una gran cantidad de genes asociados a la respuesta inflamatoria y con el proceso de transición epitelial-mesenquimal, que está regulado principalmente por TGF- β . Dada la relevancia de la señalización de TGF- β en esta enfermedad, los resultados descritos en este artículo proporcionan evidencia adicional de que EHP-101 puede aliviar la inflamación de la piel, el daño vascular y la fibrosis asociada a pacientes con esclerosis sistémica; asimismo, demostraron que es factible la administración oral.

Angélica Dolores De las Fuentes García, R1.

Landini-Enriquez VV, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. Content validity of psoriatic arthritis screening questionnaires: systematic review. (Validación del contenido de los cuestionarios de tamizaje en la artritis psoriática: revisión sistemática). *Int J Dermatol.* 2020. doi:10.1111/ijd.14821.

La artritis psoriásica (AP) es la manifestación articular de la psoriasis. Es un padecimiento complejo modulado por actores genéticos y ambientales. El 84% de pacientes con AP inician con psoriasis y, de éstos, 29% pasan desapercibidos para el dermatólogo, por lo que se requiere de un diagnóstico temprano y correcto, ya que esta enfermedad es progresiva e invalidante, causando destrucción a nivel óseo y articular irreversible. Por este motivo se han desarrollado varios instrumentos de tamizaje, la mayoría son cuestionarios autoadministrados conocidos como «medidas de desenlace» informadas por el paciente. Para seleccionar la

más adecuada, un instrumento debe tener evidencia de validez del contenido. La validez se define como el grado en que un instrumento mide realmente la estructura que pretende estudiar y es considerada la propiedad de medición más importante en un instrumento clínico. Consta de tres aspectos: 1. Relevancia (población en específico y contexto de uso), 2. Exhaustividad y 3. Comprensibilidad.

El objetivo de este estudio sistemático fue identificar, sintetizar y evaluar sistemáticamente la validez del contenido de los instrumentos de tamizaje en AR. Se realizó la búsqueda de la literatura mediante MEDLINE y EMBASE, e incluso se tomaron en cuenta aquellos escritos en alfabeto latino.

Se incluyeron estudios diseñados para el desarrollo y/o validación de un cuestionario para el tamizaje de AR, publicados antes de julio de 2019, en población con psoriasis. La evaluación de la validez del contenido se realizó con base en diez preguntas, las primeras cinco de relevancia, una para exhaustividad y cuatro para comprensibilidad. El objetivo de un procedimiento de tamizaje es detectar pacientes en riesgo o en etapas tempranas de la enfermedad. Se encontraron 1,679 ensayos, de éstos se obtuvieron 585 artículos y se excluyeron 529. Se incluyeron en la revisión sistemática un total de once estudios. Aquéllos incluidos fueron: PASE, ToPAS, ToPAS 2, PEST, GEPARD, PASQ, EARP, CONTEST, CEPPA, SiPAS, PUE-4.

La evaluación de los cuestionarios en medidas de desenlace informadas por el paciente tuvieron como base la calificación de la calidad, utilizando una escala de cuatro puntos: muy bueno, adecuado, dudoso e inadecuado. Los principales dominios fueron: piel, articulaciones, afección ungueal, dactilitis y alteraciones funcionales. El único cuestionario que calificó para un contenido de validez adecuado fue ToPAS2 (*Toronto Psoriatic Arthritis Screen*), ya que cada aspecto evaluado tuvo una calificación final de muy bueno. Los cuestionarios CONTEST y CEPPA fueron calificados como inadecuados. El resto tuvo una validez aceptable. En esta revisión sistemática la validez de contenido debe analizar idealmente si el instrumento realmente reconoce o no a los pacientes en riesgo, en etapas tempranas o con AP establecida, y si tiene el contenido adecuado para esta población objetivo, prevista en el contexto de un escenario dermatológico. Un cuestionario adecuado debe abarcar en sus preguntas el espectro entero de la enfermedad, desde factores de riesgo hasta signos y síntomas de la enfermedad en general. La historia familiar de AR de primer grado demostró ser el factor de riesgo más importante, con 33.2%, y éste se incluyó sólo en ToPAS2 y PASQ. A pesar de la existencia de 11 pruebas de tamizaje validadas, ninguna está respaldada por la evidencia de muy alta calidad en su contenido.

Se concluye que no existe evidencia suficiente para apoyar la recomendación de aplicar algún cuestionario para el tamizaje de AR en pacientes con psoriasis evaluados por dermatólogos.

Tania Raisha Torres Victoria, R1.

Sharma R, Singh P, McCoy RC, Lenz SM, Donovan K, Ochoa MT et al. Isolation of *Mycobacterium lepromatosis* and development of molecular diagnostic assays to distinguish *M. leprae* and *M. lepromatosis*. (Aislamiento de *Mycobacterium lepromatosis* y desarrollo de ensayos de diagnóstico molecular para distinguir *M. leprae* y *M. lepromatosis*). *Clin Infect Dis*. 2019;ciz1121. doi:10.1093/cid/ciz1121

Antecedentes

La lepra es una enfermedad actualmente curable. La terapia con múltiples medicamentos ha reducido su prevalencia global en 90% en las últimas tres décadas, aunque la incidencia de la enfermedad sigue siendo alta con más de 200,000 casos nuevos anualmente. *Mycobacterium leprae* fue el único agente etiológico conocido para la lepra hasta que se identificó otra especie estrechamente relacionada, el *Mycobacterium lepromatosis*, mediante PCR. Los estudios posteriores informaron una alta prevalencia de *M. lepromatosis* en México (63.21%) y el sur de Brasil (21.7%). Estos hallazgos sugieren que *M. lepromatosis*, en lugar de *M. leprae*, puede ser la causa de los estados reaccionales en la lepra lepromatosa difusa con fenómeno de Lucio. En este estudio se aisló la primera cepa de *M. lepromatosis* en ratones y se describió la secuencia de su genoma. De igual forma se examinaron muestras de armadillos salvajes de nueve bandas de áreas de los Estados Unidos de América donde se sabe que existe la lepra.

Métodos

Se obtuvo una muestra de biopsia de piel de un paciente con lepra lepromatosa difusa, de origen costarricense que se estudió en las instalaciones donde se ubica el personal del Programa Nacional de Enfermedades de Hansen. Dicha pieza se procesó y se inoculó un total de 50 µL de suspensión en las patas traseras de ratones. Se examinaron durante seis meses. Se homogeneizaron en medio Roswell Park Memorial Institute, y el ADN del ratón se redujo tratando la suspensión con hidróxido de sodio 0.1N. El análisis genómico de esta cepa identificó un elemento repetitivo único, RLPM, en el que se desarrolló un ensayo de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa específica en tiempo real. El ensayo RLPM y un ensayo cuantitativo de reacción en cadena de polimerasa RLEP, previamente desarrollado para *M. leprae*, se validaron como ensayos de diagnóstico clínico de acuerdo con las directrices de las Enmiendas de Mejoramiento de Laboratorio Clínico. Se probó el ADN de secciones histológicas archivadas, muestras de pacientes de los Estados Unidos, Filipinas y México, y armadillos salvajes de los Estados Unidos.

Resultados

M. lepromatosis se aisló de una biopsia de un paciente con LLD, específica de *M. lepromatosis*, pero ausente en *M. leprae*. Este aislado fue negativo cuando se probó con el *M. leprae*. Sin embargo, *M. lepromatosis* creció en los ratones y no creció en medios de cultivo que se usan habitualmente para micobacterias. El ensayo RLPM fue positivo para *M. lepromatosis*, pero negativo cuando se probó contra el ADN genómico purificado de 17 especies de micobacterias, incluidas *M. leprae* y otras 10 micobacterias asociadas con enfermedades humanas, tres microorganismos grampositivos asociados con infecciones de la piel y *E. coli*. La especificidad del ensayo *M. leprae* RLEP se determinó previamente utilizando las mismas fuentes potenciales de falsa positividad. Ninguno de los ensayos reaccionó con ADN humano, de ratón o de armadillo. Se utilizaron los ensayos RLPM y RLEP para la detección y diferenciación de *M. lepromatosis* y *M. leprae* en muestras clínicas y de armadillo. Quince de 47 muestras de FFPE de pacientes mexicanos (31.91%) fueron positivas para *M. lepromatosis*, en comparación con 19 (40.43%)

que estaban infectadas con *M. leprae*. Dos muestras (4.26%) se infectaron con ambos organismos. De las 218 muestras de EUA enviadas al NHDP durante 2017 para la prueba de qPCR, 69 (31.65%) resultaron positivas para *M. leprae* y tres (1.38%) resultaron infectadas con *M. lepromatosis*. Las restantes 146 estadounidenses resultaron negativas para ambos organismos. Los armadillos de nueve bandas son altamente susceptibles a la lepra y aproximadamente 16% de los armadillos salvajes en el sur de los Estados Unidos albergan la infección por *M. leprae*. No se encontraron animales infectados con *M. lepromatosis* en esta cohorte.

Conclusiones

Anteriormente se creía que *M. leprae* era el agente etiológico exclusivo de la lepra hasta que se identificó *M. lepromatosis* en 2008, el cual se ha detectado también en Canadá, Brasil, Singapur y Myanmar. El diagnóstico de la lepra se basa principalmente en los síntomas clínicos y la interpretación histopatológica de las muestras de biopsia de piel. Se necesitan nuevas tecnologías para complementar el diagnóstico clínico e histopatológico y controlar la transmisión. Las técnicas genómicas avanzadas, especialmente PCR, pueden ayudar a agilizar el diagnóstico. Los métodos moleculares, como los presentados en este estudio (RLPM y RLEP qPCR), ayudarán a avanzar en el diagnóstico clínico y la vigilancia de las infecciones por lepra. Con estos resultados se considera que la reacción de Lucio puede ser causada por *M. leprae* o *M. lepromatosis*, por lo que es una base para estudios posteriores.

Nayeli Meza Gaxiola, R1.

Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a systematic review. (Manejo de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso: una revisión sistemática). *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50: 95-127. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.07.010.

El lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad inflamatoria de la piel. Existen los siguientes subtipos: lupus crónico, lupus discoide, lupus tumidus, lupus profundo o paniculitis, lupus subagudo, lupus agudo y el no específico. El riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas se ha calculado en 10-13%.

En esta revisión internacional se utilizaron los datos obtenidos de MEDLINE, EMBASE, Scopus y CINAHL con búsquedas de 1990 hasta marzo de 2019, utilizando palabras claves y búsqueda MeSH relacionadas con lupus cutáneo y tratamiento, limitándose a búsquedas en inglés, con estudios en humanos adultos, con lupus cutáneo de cualquier presentación, tratamiento estándar utilizado y en los que se mencionaran las manifestaciones cutáneas específicas. Se analizaron con la herramienta de Cochrane Risk of Bias. Se incluyeron un total de 107 estudios.

Los estudios incluidos mostraron una alta heterogeneidad; en su mayoría incluyeron pacientes con tipos mixtos de poblaciones específicas. La mayoría con alto o moderado riesgo de sesgo, con un número pequeño de pacientes, lo que hizo difícil el análisis de subgrupos. Las medidas generales con potencial beneficio y bajo riesgo incluían fotoprotección, cese de tabaquismo y la ingesta de suplementos con vitamina D en caso de deficiencia.

Los corticosteroides tópicos se utilizan como monoterapia inicial en el lupus cutáneo localizado o como terapia dual en casos severos.

Los inhibidores de calcineurina tópicos (tacrolimus tópico [0.03 o 0.1%], pimecrolimus tópico [1%]) son una buena opción para evitar el uso de corticoides, con un menor riesgo de desarrollar telangiectasias y estrías; por otro lado, este grupo de fármacos tienen efectos adversos, tales como prurito, eritema, irritación o lesiones tipo quemadura.

Existen datos limitados acerca del uso benéfico de la crema R-salbutamol, mostrando en algunos estudios reducción en la escama, hipertrofia, induración y tamaño de la lesión, con satisfacción del paciente con los resultados.

La evidencia es moderada en cuanto al uso de hidroxycloquina; las lesiones discoideas no responden adecuadamente a la misma, sólo en 50%. En caso de no mejorar con la hidroxycloquina se recomienda el empleo de retinoides (acitretina, isotretinoína), contraindicados durante el embarazo.

El uso de quinacrina queda como de segunda línea y primer agente para terapia dual.

Existe evidencia limitada acerca del empleo de *metotrexato*, mofetil micofenolato y azatioprina. Se sugiere utilizar estos fármacos en aquellos pacientes con enfermedad moderada a severa. La ciclofosfamida y la dexametasona pueden ser benéficas en algunos pacientes. La talidomida y la lenalidomida muestran mejores resultados que otros agentes, incluso en aquellos con paniculitis; sin embargo, desarrollan un mayor número de efectos adversos importantes. La evidencia muestra moderada eficacia con el uso de belimumab, aunque los pacientes pueden desarrollar un *rash* no específico. Rituximab puede ser benéfico, con buenos resultados en aquellos casos con paniculitis. Anifrolumab, Ustekinumab, BIIB059 y Sirukumab demuestran mejoría a nivel histopatológico. Efalizumab fue retirado del mercado por el riesgo de desarrollar leuco-encefalopatía multifocal progresiva, aunque demostró una mejoría de buena a excelente en 11/13 pacientes.

Otras terapias incluyen láser, inmunoglobulina intravenosa, ésteres de ácido fumárico, interferón, dapsona, vitamina D y UV con algunas limitaciones.

Existen múltiples opciones potenciales para el tratamiento de este padecimiento, incluyendo la combinación de terapias tópica, sistémica y biológica.

Existen pocos estudios clínicos aleatorizados que describan específicamente la eficacia de los fármacos.

María Teresa Rosas Morett, R1.

Govindharaj P, Srinivasan S, Darlong J. Perception toward the disease of the people affected by leprosy. (Percepción hacia la enfermedad de las personas afectadas por lepra). *Int J Mycobacteriol.* 2018; 7 (3): 247-250.

La lepra es una enfermedad infecciosa, crónica, ocasionada por *M. Leprae* que afecta la calidad de vida de los pacientes y que representa un problema de salud pública en la India, ya que en esta región se concentra 63% de los pacientes a nivel mundial.

Se realizó un estudio descriptivo en el que se evaluó la percepción que tenían sobre dicha enfermedad 358 pacientes que acudieron a consulta externa en un centro de atención de Lepra en Purulia West, India, de abril a junio de 2017. En dicho estudio se incluyeron a todos los pacientes con edad igual o mayor a

18 años, diagnosticados al menos un año antes. La forma en la cual se llevó a cabo este estudio fue mediante entrevistas, previo consentimiento informado, en el que se llenaba un cuestionario ya establecido con el fin de recopilar datos demográficos y de severidad de la enfermedad.

Resultados

El 59% eran hombres, más de la mitad eran analfabetos, más de la mitad se encontraban entre los 18 a 45 años, la mayoría de ellos eran obreros o granjeros, pertenecientes a una familia de tamaño mediano, así como un ingreso mensual por debajo del promedio, con un grado de invalidez tipo 2.

Los pacientes compartieron sus primeros sentimientos al ser diagnosticados por primera vez, entre los cuales se encontraban vergüenza, ansiedad, dolor, negación, siendo el principal el miedo y riesgo de deformidad, así como el pensamiento de que sobre el tratamiento, incluso equiparó o superó al sentimiento que tienen los pacientes al ser diagnosticados con cáncer o con infección por VIH.

Hoy en día la lepra es una enfermedad que tiene cura, sin embargo, los pacientes continúan batallando con los estigmas, lo cual los lleva a desarrollar una falta de autoestima debido al miedo y riesgo de deformidad, así como el pensamiento de que la enfermedad no tiene cura y a ser rechazados por la sociedad, siendo las más afectadas las mujeres.

En un estudio realizado por Stephen y colaboradores se demostró que, por el contrario, la mayoría de los familiares de los pacientes entienden que es una enfermedad curable y que se pueden prevenir las secuelas si se administra un tratamiento temprano.

Es importante realizar el diagnóstico en una etapa temprana, ya que de esta forma se puede iniciar el tratamiento oportuno y llevar un adecuado control con el fin de evitar consecuencias de la enfermedad que llevan a los pacientes a un grado de invalidez variable.

Alejandra B Perera Sid, R1.

Lim HW, Collins SA, Resneck JS Jr, Bologna J, Hodge JA, Rohrer TA et al. A risk adjustment approach to estimating the burden of skin disease in the United States. (Un enfoque de ajuste de riesgo para calcular la carga de enfermedad de la piel en los Estados Unidos). *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: 129-140.

Se pueden utilizar, para calcular los costos de atención médica asociados con diversas enfermedades, la tabulación directa de reclamos de seguros y los métodos estadísticos de ajuste de riesgos.

En este estudio se utilizó un método de ajuste de riesgos para calcular la carga económica de las enfermedades de la piel, el cual se basó en modelar los costos anuales promedio de personas con o sin enfermedades específicas diseñado para 24 categorías de enfermedades.

Se utilizaron los factores de costo incremental para calcular los costos por persona con una enfermedad en una categoría determinada.

Los costos por persona y los costos totales de la población se sumaron y se compararon con los cálculos de los costos de atención médica de todas las enfermedades en los EUA.

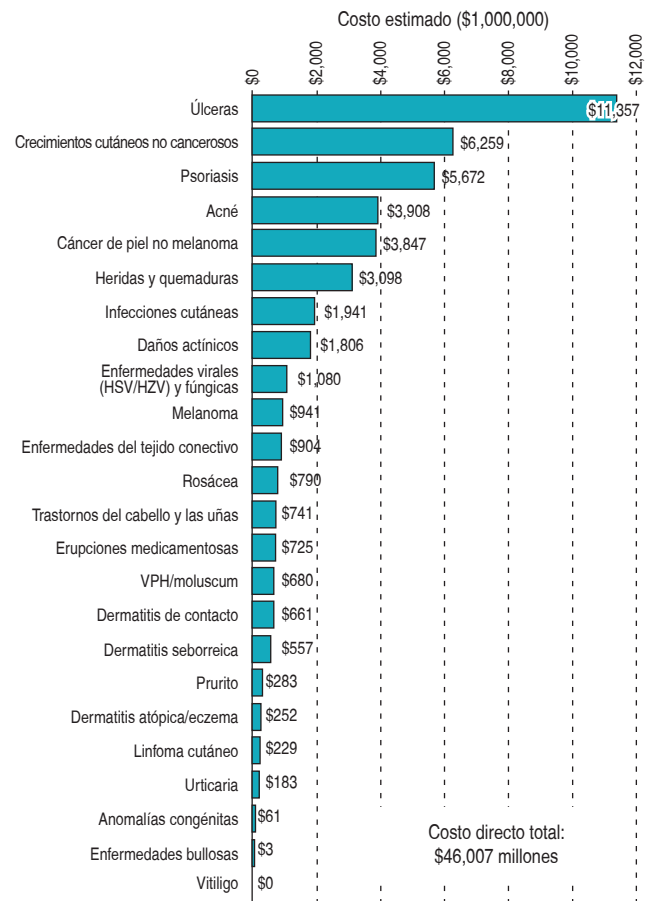


Figura 1. Total de gastos directos (ajuste por riesgos).

En 2013, la población de EUA superaba los 313.2 millones de personas, con más de 50% (166 millones) asegurados comercialmente.

Según el método descrito anteriormente, el costo total de la atención médica para la población de los EUA fue de \$1.7 billones (trillones USA).

Los costos de atención en 2013 para las 24 categorías de enfermedades de la piel se calcularon en \$46 mil millones (billones USA) (casi \$147/persona) y 2.7% de los costos totales de atención médica.

Las úlceras, los crecimientos no cancerosos de la piel, la psoriasis, el acné, el cáncer de piel no melanoma, las heridas y quemaduras se encuentran entre las enfermedades cutáneas más costosas, las cuales representan 74% de los costos estimados para la enfermedad cutánea.

El costo incremental de las 10 principales enfermedades de la piel clasificadas mostró fluctuaciones de \$256/persona (crecimientos no cancerosos de la piel) a \$3,948/persona (linfoma cutáneo). Las úlceras y la psoriasis también tuvieron un costo incremental por individuo diagnosticado que excedió los \$3,500 por año.

El método de ajuste del riesgo demostró que las úlceras, los crecimientos no cancerosos de la piel, psoriasis, acné y cáncer de piel no melanoma fueron las enfermedades de la piel más costosas en 2013.

Las metodologías de ajuste de riesgos proporcionan cálculos de costos que inevitablemente resultan en cierto grado de imprecisión cuando se utilizan para efectuar los pagos. Aunque la metodología de ajuste de riesgos utilizada en este informe no fue diseñada para propósitos de modelado de pagos, el método ilustra las fortalezas y limitaciones de un riesgo general, enfoque de ajuste que se deriva de datos promediados de la población.

En general, los datos presentados en este estudio sugieren que incluso una metodología de ajuste de riesgo específicamente diseñada para enfermedades de la piel debe emplearse con cuidado, teniendo en cuenta el aspecto político y los supuestos subyacentes claramente establecidos.

Andrea López Salmerón, R1.

www.medigraphic.org.mx

Instrucciones a los autores

Los trabajos originales deberán ser enviados por triplicado al Editor de la Revista, después de haber cubierto los siguientes requisitos de originalidad y formato:

1. Deberán ser artículos inéditos y no haber sido enviados con anterioridad — o simultáneamente — a otra revista.
2. Los trabajos deberán escribirse en idioma español.
3. El texto deberá estar escrito a máquina o en computadora y presentarse en «cuartillas». Para estos efectos, hay que considerar una «cuartilla» escrita a doble espacio en tamaño carta, conteniendo 28 líneas o renglones y cada renglón 64 «golpes» (espacios unitarios de escritura) y márgenes de tres centímetros a la derecha y a la izquierda del texto.
4. Cada sección del trabajo será iniciada en hoja nueva.
5. La hoja frontal contendrá el título del trabajo, en español, el nombre(s) del(los) autor(es), esto es, nombre(s) y primer y segundo apellidos; Coordinación Servicio o Departamento de procedencia, así como créditos institucionales, lugar donde se realizó el trabajo, y dirección y número telefónico del autor responsable.
6. La segunda hoja llevará un resumen en español, no mayor de 200 palabras, el que deberá ser claro y especificará la finalidad del artículo, material y métodos, resultados relevantes (sin gráficas ni esquemas), comentarios y conclusiones.
7. La tercera hoja llevará el mismo resumen, pero traducido al idioma inglés.
8. Al final de cada resumen deberán señalarse las palabras clave, en español e inglés, que permitan la integración del trabajo a bancos de datos (mínimo 3 palabras clave).
9. El texto propiamente técnico se iniciará en la cuarta cuartilla y cada sección del trabajo (introducción, material y métodos, resultados, comentarios y bibliografía), se iniciará en hoja nueva.
10. En la esquina superior derecha de cada hoja se escribirá el título del trabajo (abreviado o con las primeras palabras), el primer apellido del autor principal y la numeración progresiva correlativa de las hojas, incluyendo la hoja frontal.
11. Las referencias se numerarán en el texto con caracteres arábigos entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición.
12. La lista de referencias se anotará en forma progresiva correlativa, de acuerdo a su presentación en el texto. Las referencias de revistas deberán incluir los siguientes datos: autor(es), título del trabajo, revista que lo publicó, con su abreviatura de acuerdo al Index Medicus, año, volumen y página inicial. Ejemplo: Eddy GI, Copeland LJ. Fallopian tube carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 64: 546.
Ruiz-Healy F, Pimental G, Rodríguez-Wong U, Vargas de la Cruz J. Enfermedad de Bowen perianal. Reporte de un caso. *Cancerología* 1989;35:923.
13. Las referencias de libros deberán llevar el siguiente orden: autor(es), título, edición (cuando no sea la primera), ciudad, editorial o casa editora, año y páginas inicial y final consultadas. Ejemplo:
Hewitt J, Pelisse M, Paniel BJ. Enfermedades de la vulva. México: Interamericana, McGraw-Hill, 1989; pp. 29-33.
Los capítulos de libros incluirán lo siguiente: Autor(es) y título del capítulo, referencia del libro —tal como se señaló anteriormen-

te— indicando, después del(los) autor(es) del libro, su carácter de editores. Ejemplo:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Eds. *Pathologic Physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia; W.B. Saunders, 1974;pp.457-472.

14. Las fotografías deberán enviarse en color, en papel brillante y que no sobrepasen el tamaño postal (8 x 12 cm). Además, deberán tener al reverso —escrito con lápiz— el número de la fotografía, el nombre abreviado del autor principal y el título del trabajo, así como una flecha que señale la parte superior de la misma.
Se enviará un juego de fotografías junto con el trabajo original anexando una relación de ellas con su número progresivo y el texto de pie de foto. Cuando sean más de 6 fotografías y todas —o algunas de ellas— a color, tendrán que ser aprobadas por el editor. Las fotografías o figuras digitales, deben enviarse en formato JPEG o TIF con una resolución igual o mayor a 300 dpi.
15. Las ayudas explicativas o de refuerzo del texto —como Cuadros, Tablas, Figuras y otros— se presentarán por separado, cada una de ellas debidamente identificada mediante su numeración progresiva correlativa. También deberá indicarse el sitio aproximado del texto donde deberán insertarse, así como los pies de figuras respectivos.

Las instrucciones anteriores están basadas en las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, que aparecen publicadas en las siguientes revistas:

Ann Intern Med 1982;96:776.
Rev Méd IMSS 1983;21:107.
Ann Intern Med 1988;108:258.

Se recomienda consultar estas publicaciones.

Cesión de los derechos de autor:

Con el trabajo enviado, se anexará una carta de cesión de derechos de autor con la firma de todos los autores, la cual deberá incluir el siguiente texto:

Los firmantes del trabajo titulado: "___" informan que dicho trabajo no se ha publicado con anterioridad, ni se ha enviado en forma simultánea a otras revistas y que ceden totalmente los derechos de autor a la Revista del Centro Dermatológico Pascua.

Firmas de autores

Los artículos publicados en la **Revista del Centro Dermatológico Pascua** serán propiedad de la misma y se requerirá autorización para la reproducción —parcial o total— del texto y/o de las Figuras, Tablas o Cuadros que allí aparezcan.

Los anuncios de reuniones médicas, conferencias, cursos u otros asuntos que se consideren de interés para que los lectores de la revista concurren a ellos, deberán ser enviados al editor con suficiente tiempo previo a su celebración, teniendo en cuenta el período establecido para la publicación de la revista.



La Empresa de los Genéricos



AMSAI LABORATORIOS
AMSA SUN
Protector solar

Alta Protección
contra rayos
UVA y UVB

35
*FPS

*Factor de Protección Solar

Sensación ligera
De uso diario

Cont. Neto 100g



aciclovir

Tableta
400 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
Caja con 35 tabletas

Reg. No. 565MBB SSA IV



clindamicina

Solución
600 mg/4 mL
Inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Intravenosa o Intramuscular.
Caja con 1 ampolleta de 4 mL

Reg. No. 450M2003 SSA IV

16 cápsulas de 300 mg
Solución Inyectable 300 mg
con 1 ampolleta de 2 ml
Solución Inyectable 800 mg
con 5 ampolletas de 4 ml



dexametasona

Solución
8 mg/2 mL
Inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa, Intratecal, Intraarticular, Intralesional y
Intracelular.
FÓRMULA: Cada ampolleta contiene Fosfato sódico de dexametasona
equivalente a 8 mg de sulfato de dexametasona. Volumen 2 mL.

Caja con una ampolleta con 2 mL.

Reg. No. 76138 SSA IV



dicloxacilina

Cápsulas
500 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
FÓRMULA: Cada cápsula contiene
Dicloxacilina sódica monohidratada
equivalente a
500 mg
de dicloxacilina.
Excipiente csp

Caja con 20 cápsulas

Reg. No. 059M2003 SSA IV

12 cápsulas de 500 mg

**¡TRAZANDO
NUEVOS
HORIZONTES!**



hidroxizina

Tableta
10 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
Caja con 30 tabletas

Reg. No. 388M2016 SSA IV



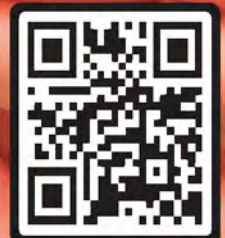
prednisona

Tabletas
5 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
Caja con 20 tabletas

Reg. No. 49087 SSA IV

20 tabletas de 5 mg
20 tabletas de 50 mg
Reg. No. 49087 SSA IV



"Publicidad dirigida a profesionales de la salud"

EFFEZEL® 0.3%
0,3 % / 2,5 % adapaleno / peróxido de benzoilo

EVITE QUE EL ACNÉ
MARQUE
A SUS PACIENTES DE
POR VIDA¹⁻⁵

ACNÉ
+
DEBBIE
X SIEMPRE

**EN ACNÉ
MODERADO A SEVERO⁶**



Referencias:

1. Layton AM, et al. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(4):303-308. 2. Tan J, et al. *J Drugs Dermatol* 2017; 16(2):97-102. 3. Cuah SY and Goh CL. *J Cuatn Aesthet Surg* 2015;8(3):153-158. 4. Dunn LK, et al. *Dermatol Online J* 2011;17(1):1. 5. Hazrika N and Archana M. *Indian J Dermatol* 2016;61(5):515-520. 6. Effezel[®] Información para prescribir.
Reg. No. Effezel[®]0.3% 008M2012 SSA
No. de Aviso: 193300202C2303

 **GALDERMA**

histofil®



La pequeña GRAN VITAMINA

(4000 UI de Colecalciferol)



histofil®, la fuerza inDispensable de la vitamina D3