

Leishmaniasis labial

Lip Leishmaniasis

Patricia Chang,¹ Daniela Attili Castro,² Gylari Calderón Pacheco³ y Rudy López⁴

¹ Dermatóloga.

² Electivo del Servicio de Dermatología.

³ Dermatopatóloga.

⁴ Infectólogo.

Hospital General de Enfermedades igss.

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la leishmaniasis es una de las siete enfermedades tropicales más importantes que representan un problema de salud mundial y, sin embargo, es una de las enfermedades más olvidadas. Aproximadamente 350 millones de personas corren el riesgo de contraer la enfermedad y se estima que cada año se producen 1.6 millones de casos nuevos en todo el mundo. Presentamos el caso de un paciente masculino de 32 años que fue remitido con una lesión de tres meses en los labios, que comenzó como una "bola pequeña" en el labio inferior y se extendió progresivamente, aumentó de tamaño y se ulceró hasta abarcar ambos labios. En el momento de la evaluación presentó una estomatitis localizada en ambos labios constituida por edema, úlceras, costras y secreción amarillenta. El paciente había viajado recientemente a Petén, Guatemala, un área endémica de leishmaniasis. Se realizaron biopsias del labio inferior y se enviaron a la Unidad Central para el análisis de PCR-ADN en el Laboratorio Nacional de Salud. La prueba de PCR-ADN confirmó el diagnóstico de leishmaniasis debido a *Leishmania* sp. y el tratamiento se inició con glucantime en una dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días por vía intramuscular, con lo que se obtuvo una excelente respuesta clínica. Las lesiones de leishmaniasis ocurren en áreas del cuerpo expuestas a la picadura de moscas de la arena (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*). Las áreas del cuerpo más involucradas son las orejas, las mejillas, la nariz y las extremidades. La leishmaniasis labial como sitio primario de leishmaniasis cutánea es inusual y puede simular otras patologías, como la granulomatosis oral en la enfermedad de Crohn, sarcoidosis, granuloma de células gigantes, carcinoma de células escamosas, infecciones por hongos, entre otras. Si bien las lesiones labiales son una presentación inusual de la leishmaniasis, es importante considerarlo en el diferencial

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), leishmaniasis is one of the seven most important tropical diseases that represents a global health problem and yet one of the most neglected diseases. Approximately 350 million people are at risk of contracting the disease and it is estimated that 1.6 million new cases occur worldwide each year. We present the case of a 32-year-old male patient who was referred with a 3-month old lesion on lips, which started as a "small ball" in the lower lip and progressively extended, increasing in size and ulcerating until the whole upper lip was covered. At the time of evaluation, he presented with stomatitis located in the lips (upper and lower) constituted by edema, ulcers, crusts and yellowish discharge. The patient had recently traveled to Petén, Guatemala, which is an endemic area of leishmaniasis. Lower lip biopsies were performed and sent to the Central Unit for PCR-DNA analysis at the National Health Laboratory. The PCR-DNA test confirmed the diagnosis of leishmaniasis due to *Leishmania* sp. and treatment was started with glucantime at a dose of 20 mg/kg/day for 20 days intramuscularly, obtaining an excellent clinical response. Leishmaniasis lesions occur in areas of the body exposed to the bite of sand flies (*Phlebotomus* and *Lutzomyia*). The most involved areas of the body are the ears, cheeks, nose, and extremities. Labial leishmaniasis as the primary site of cutaneous leishmaniasis is unusual and can mimic other pathologies such as oral granulomatosis in Crohn's disease, sarcoidosis, giant cell granuloma, squamous cell carcinoma, fungal infections among others. Although labial lesions are an unusual presentation of leishmaniasis, it's important to consider it under the differential when patients have travelled to endemic areas so that early diagnosis and timely treatment can be started.

KEYWORDS: cutaneous leishmaniasis, lip leishmaniasis, Guatemala.

CORRESPONDENCIA

Patricia Chang ■ pchang2622@gmail.com ■ tel. (502) 2375-7363

3a Av 12-38 zona 10, Paseo Plaza Clinic Center, Oficina 404, Ciudad de Guatemala, Guatemala

cuando los pacientes han viajado a áreas endémicas, para poder iniciar el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: *leishmaniasis cutánea, leishmaniasis labial, Guatemala.*

Introducción

La leishmaniasis engloba un grupo de enfermedades causadas por diferentes especies de protozoos intracelulares del género *Leishmania* que se transmite por artrópodos, vectores de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, del Viejo y del Nuevo Mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de las siete enfermedades tropicales más importantes que representa un problema de salud a nivel mundial y, sin embargo, una de las enfermedades más olvidadas. Afecta principalmente a personas de bajo nivel socioeconómico, a países en vías de desarrollo, y está asociada con desnutrición, pobreza, migración e inmunocompromiso.¹⁻⁴ Hay tres síndromes clínicos de leishmaniasis: visceral, cutánea y mucocutánea, las características clínicas incluyen un amplio espectro de manifestaciones que dependen de la especie involucrada, así como la respuesta inmune del huésped.¹⁻⁴

Presentación de caso

Se trata de un paciente masculino de 32 años de edad cuya ocupación es agente de seguridad, internado en el Hospital de Infectología por una lesión labial que fue diagnosticada por un médico particular como histoplasmosis *vs.* leishmaniasis. El paciente fue enviado al Ser-

vicio de Dermatología para una interconsulta. Durante su evaluación presentó una estomatosis localizada en los labios constituida por edema, úlceras, costras melicéricas y secreción amarillenta (figuras 1 y 2). El resto del examen físico se encontró dentro de los límites normales.

El paciente refirió que tres meses antes de la consulta comenzó con una “bolita” en el labio inferior, la cual se fue extendiendo progresivamente, aumentó de tamaño y se ulceró hasta abarcar el labio superior, con edema, dolor y secreción purulenta. Por lo anterior consultó a un médico particular quien le realizó una biopsia, la cual informó compatible con histoplasmosis *vs.* leishmaniasis. Fue enviado al hospital de infectología donde se le indicó voriconazol y anfotericina B; después acudió a una interconsulta en el Servicio de Dermatología para una reevaluación

Antecedentes familiares y personales negativos

Se encontró que el antecedente epidemiológico de importancia fue que, debido a su trabajo, recientemente hizo un viaje al departamento de Petén, Guatemala, área que es endémica para leishmaniasis.

Se hizo el diagnóstico de leishmaniasis labial infectada, por lo que se tomó cultivo de la secreción purulenta



Figura 1. Aspecto panorámico de la lesión de labios con úlceras, edema, secreción purulenta y costras melicéricas.



Figura 2. Vista lateral de la lesión labial.

donde se aisló *Staphylococcus aureus*. Comenzó tratamiento a base de dicloxacilina 500 mg IV cada seis horas durante 10 días. Asimismo, se realizaron tomas de biopsia del labio inferior: una para tinción con hematoxilina-eosina y la otra se envió para PCR-ADN a la Unidad Central del Laboratorio Nacional de Salud para la vigilancia epidemiológica, área de parasitología, sección leishmaniasis. La PCR-ADN mostró positividad para *Leishmania* sp. y en la biopsia se observó infiltrado inflamatorio en la dermis (figuras 3 y 4). Con estos datos se confirmó el diagnóstico de leishmaniasis labial y se inició tratamiento con glucantime en dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días vía intramuscular, obteniendo una excelente respuesta clínica al completar el mismo (figura 5).

Discusión

Aproximadamente 350 millones de personas corren el riesgo de contraer esta enfermedad, y se estima que cada año se producen 1.6 millones de nuevos casos a nivel mundial, de los cuales 60 mil ocurren en América Latina. Cerca de 0.2-0.4 millones son casos de leishmaniasis visceral y 0.7-1.2 millones son casos de leishmaniasis cutánea (LC), es decir, esta última es la forma más común de presentación.²⁻⁴

En Guatemala esta enfermedad es endémica en cinco departamentos: Petén y Alta Verapaz son los que mayor número de casos reportan, seguidos de Izabal, Quiché y Huehuetenango.^{9,10} Las formas de leishmaniasis que se han informado hasta ahora son la cutánea y la visceral, esta última sólo se ha reportado en Progreso y Huehuetenango. La incidencia de esta enfermedad en los últimos años ha sido en promedio de 725 casos por año en el país, de los cuales cerca de 75% es de tipo cutáneo.^{9,10}

La leishmaniasis cutánea es causada por varias especies de *Leishmania*: *major* y *trópica* en Europa y *Leishmania mexicana, amazonensis, guyanensis, panamensis* y *braziliensis* en América Central y del Sur; se ha visto que en el suroeste de México el agente causal principalmente es *L. mexicana*.^{1,4,5}

De acuerdo con datos del Centro de Estudios en la Salud de la Universidad del Valle de Guatemala, la leishmaniasis cutánea (LC) es la forma clínica más frecuentemente observada en el país, 70.4% de los casos se localizan en áreas expuestas: las orejas y las extremidades superiores son los sitios más comunes. En la mayoría de las lesiones secundarias a LC el agente causal identificado es *L. braziliensis* (70%) y *L. mexicana* (25%).¹⁰ En general, las lesiones por leishmaniasis ocurren en áreas del cuerpo expuestas a la picadura del insecto, las regiones más involucradas suelen ser las orejas, las mejillas, la nariz y las extremidades.^{4,6} Se caracteriza por lesiones en la piel que

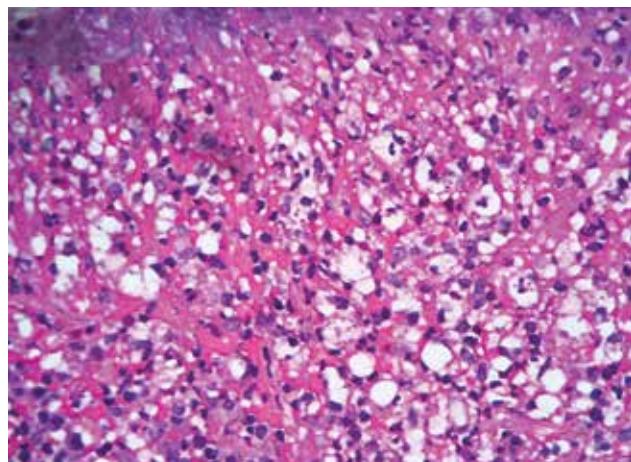


Figura 3. En la tinción de hematoxilina-eosina se observan múltiples histiocitos con la presencia de parásitos intracelulares.

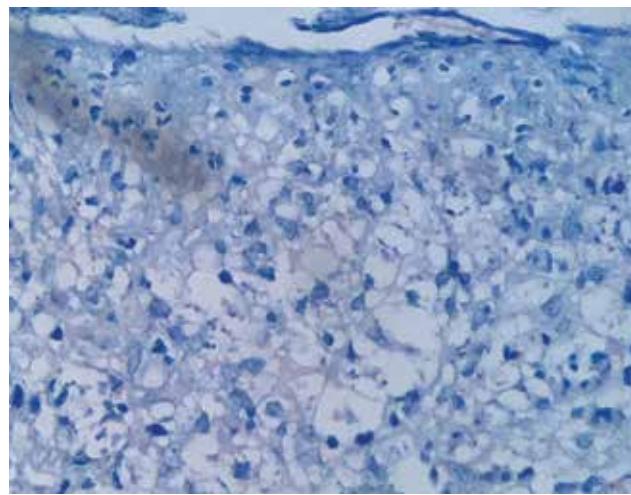


Figura 4. Con la tinción de (completar información)



Figura 5. Curación clínica después del tratamiento, a las cinco semanas.

van desde una pápula asintomática en el área de la picadura, la cual se convierte en vesícula o pústula que puede llegar a formar placas que se ulceran, formando úlceras de bordes gruesos nodulares en ocasiones puntiagudos,

estas úlceras asintomáticas pueden durar de meses hasta años, y aunque es posible que esté presente la linfadenopatía localizada en el área de la lesión cutánea, es raro encontrar complicaciones sistémicas.^{1,4-6} En ocasiones estas lesiones se curan de forma espontánea conforme a los años, sin embargo, dejan cicatrices retráctiles que pueden llegar a la deformidad o mutilación del área afectada, por lo que es importante identificar a tiempo las lesiones y ofrecer tratamiento oportuno para esta enfermedad.⁴⁵

En los últimos años se han reportado casos clínicos de variantes raras de LC en el Viejo Mundo, pocos son los casos informados de leishmaniasis labial, ya que el labio es una región inusual de presentación.⁵⁻⁸ Sajad y colaboradores publicaron una serie de cuatro casos de leishmaniasis labial donde la manifestación clínica es muy similar a lo descrito en la literatura, la lesión inicia en el labio como una pápula o nódulo indoloro, crónico, que tiende a formar una placa ulcerada en el centro con múltiples costras, puede haber o no linfadenopatía asociada y en general no existen síntomas sistémicos.^{5,6,11,12} Al igual que Sajad y colaboradores, en su serie de casos Hammami-Ghorbel y colaboradores concluyen que el labio superior es el que con mayor frecuencia se ve afectado, y la especie más asociada en esta serie de casos fue *L. infantum*. Sin embargo, en el estudio de Mohammadpour y colaboradores se evidencia las especies *L. major* y *L. tropica* como causantes de esta presentación clínica de leishmaniasis cutánea, por lo que no es posible atribuir esta manifestación a sólo una especie.^{5,6} La leishmaniasis labial como sitio primario de leishmaniasis cutánea es inusual y puede imitar otras patologías, como granulomatosis oral en enfermedad de Crohn, sarcoidosis, granuloma de células gigantes en cuerpo extraño, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, infecciones micóticas, entre otras.⁵

Existen varios métodos para el diagnóstico de leishmaniasis, sin embargo, éstos tienen sus limitaciones, por lo que el diagnóstico se debe realizar en relación con la clínica, la epidemiología y las pruebas de laboratorio, así como con la identificación de la especie de *Leishmania*.^{4,7-8,13,14}

Entre los métodos convencionales más comúnmente utilizados para el diagnóstico se encuentra el examen microscópico de frotis del tejido con tinción de giemsa y la visualización directa del parásito, la cual ha demostrado ser una prueba útil, rápida y de bajo costo. Sin embargo, la positividad de la prueba es inversamente proporcional al tiempo de evolución de la lesión, proporciona información cuantitativa sobre la carga del parásito, pero no discrimina entre las distintas especies.^{13,14} Esta prueba posee una sensibilidad que varía entre 50 y 70%, y en áreas

endémicas sigue siendo de mucha utilidad diagnóstica.¹³⁻¹⁵ La reacción de Montenegro es una reacción de hipersensibilidad tipo IV contra el parásito, y tiene una sensibilidad de más de 80%.^{14,15} Sin embargo, esta prueba se ve influenciada por el tiempo de evolución de la enfermedad y los resultados no distinguen si la infección es activa o de exposición previa, por lo que su importancia diagnóstica se ve limitada en pacientes de áreas endémicas.^{15,16} Faber y colaboradores compararon el valor de las técnicas diagnósticas más comunes para leishmaniasis cutánea, y encontraron que tanto el frotis como el cultivo en medio de Novy-McNeal-Nicolle y el estudio histopatológico poseen una sensibilidad de entre 54 y 70%, con una especificidad de 100%, en contraste con la PCR que en este estudio demostró una sensibilidad de 96% y 100% de especificidad.¹³ Algunos estudios indican que la PCR parece ser la prueba diagnóstica con sensibilidad más alta cuando se usa como un procedimiento de diagnóstico único, pero aunque la microscopía y el cultivo en combinación mejoran su sensibilidad hasta en 85%, no son suficientemente sensibles.^{13,14,17}

Los métodos convencionales como la prueba de Montenegro, el frotis, el cultivo y el estudio histopatológico combinados aumentan su sensibilidad, dependen de la presentación clínica, las especies de parásitos, los conocimientos técnicos y otros factores como el tiempo en el caso del cultivo, que puede variar de días a semanas, poco a poco han hecho que, cuando se encuentra disponible, la PCR sea la prueba preferida para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea.^{13,14,17}

Es importante sospechar esta enfermedad cuando se encuentra en el labio junto con los diagnósticos diferenciales, ya que es una topografía inusual, de la misma manera se deben tomar en cuenta viajes recientes y antecedentes epidemiológicos, además de conocer las formas atípicas de la leishmaniasis cutánea para el diagnóstico temprano y, por ende, su tratamiento.

El tratamiento de la leishmaniasis cutánea debe ser individualizado, ya que parte importante del mismo es conocer la especie de *Leishmania* a la que va dirigido el tratamiento, así como el área geográfica y la resistencia de la especie en esa área.¹⁸

Existen múltiples drogas para el tratamiento de leishmaniasis cutánea, los antimoniales pentavalentes han sido pilar en el tratamiento en varios países; éstos se administran por vía intralesional y de forma sistémica.¹⁸ En algunos países de Europa los antimoniales intralesionales han mostrado más de 90% de tasas de curación para la leishmaniasis cutánea, y en cuanto a los antimoniales sistémicos, las tasas de curación varían entre 75 y 98% para

L. major y entre 41 y 53% para *L. tropica*. Sin embargo, en América los antimoniales sistémicos tienen una tasa de curación que varía de 77 a 90% dependiendo de la especie, por lo que se consideran el tratamiento de primera línea.¹⁸ Los antimoniales pentavalentes se han utilizado en combinación con otros medicamentos, como pentoxifilina, imiquimod y alopurinol, para los diferentes tipos de esta enfermedad; en leishmaniasis cutánea por *L. major* se vio que la terapia combinada de antimoniales pentavalentes parenterales con alopurinol vía oral (20 mg/kg/día) durante 20 días tuvo mayores tasas de curación (80.6%) en comparación con monoterapia.¹⁸ Entre los principales efectos adversos de los antimoniales están las arritmias cardiacas, prolongación del intervalo *QT*, elevación de enzimas hepáticas o pancreáticas, mialgias y artralgias.¹⁸

En un estudio realizado en Brasil se comparó la eficacia y seguridad del uso de miltefosina, análogo de fosfatidilcolina, versus antimoniales pentavalentes en el tratamiento de leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*. Esta investigación demostró que la terapia con miltefosina tiene mayor tasa de curación, con 75 vs. 53.3% en el grupo de los antimoniales pentavalentes.¹⁹ En América, la miltefosina se ha utilizado de manera eficaz en leishmaniasis cutánea, dependiendo de la especie. En Colombia se estudió en dosis de 2.5 mg/kg/día vía oral durante 28 días con *L. panamensis*, y se obtuvieron tasas de curación hasta de 90%, mientras que en Guatemala, donde las especies que prevalecen son *L. braziliensis* y *L. mexicana*, las tasas de curación fueron de 53%.¹⁸

En India la anfotericina B es el tratamiento antibiótico más comúnmente utilizado para leishmaniasis visceral refractaria, y en varios países ha demostrado tener una alta tasa de curación en leishmaniasis visceral y mucocutánea, sin embargo, hay pocos estudios grandes realizados en leishmaniasis cutánea que demuestren su eficacia.¹⁸ Una investigación retrospectiva de 20 pacientes con leishmaniasis cutánea de diferentes países y especies demostró una tasa de curación de 84%, al igual que la experiencia en casos de *L. tropica* en el Viejo Mundo con el uso de anfotericina B en dosis de 3 mg/kg durante cinco días y una sexta dosis en el décimo día de tratamiento.¹⁸

Los azoles son otro grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de *Leishmania*, aunque existe controversia acerca de los resultados. En un metaanálisis publicado en 2017 se revisó la eficacia de la terapia con azoles (fluconazole, ketoconazole e itraconazole) en leishmaniasis cutánea y mucocutánea, en el cual se concluyó una eficacia de los azoles de 64% con tasas de curación similares entre la terapia con fluconazole (61%), ketoconazole (64%) e itraconazole (65%).²⁰ Actualmente la calidad de

la información y los estudios disponibles con azoles en leishmaniasis cutánea no permiten dar una conclusión acertada sobre el beneficio de la terapia.²⁰

Además de tratamiento con drogas intralesionales o sistémicos, algunos estudios demostraron que el parásito de la *Leishmania* deja de multiplicarse *in vitro* a temperaturas mayores de 39 °C, por lo que la termoterapia es un tratamiento local que ha mostrado tener tasas de curación comparables con medicamentos intralesionales.¹⁸

La termoterapia con radiofrecuencia es la más estudiada y ha demostrado que es efectiva. Un estudio hecho en Afganistán acerca de lesiones únicas causadas por *L. tropica* mostró que la termoterapia con ondas de radiofrecuencia tuvo una tasa de curación de 69.4%, en comparación con 75.3% de estibogluconato sódico intralesional y 44.8% de estibogluconato sódico intramuscular.¹⁸ En Colombia se comparó la dosis de 50 mg de miltefosina tres veces al día durante 28 días versus termoterapia con aplicación de 50 °C por 30 segundos sobre la lesión y el área perilesional de la piel, y en ambos tratamientos se encontraron tasas de curación de 59%.¹⁸ Asimismo se ha estudiado la crioterapia con nitrógeno líquido como tratamiento local, en la que se obtuvieron tasas de curación mayores de 90% a las seis semanas de tratamiento con una o dos aplicaciones semanales en la lesión y los bordes.¹⁸

A pesar de que existen múltiples tratamientos para la leishmaniasis cutánea, la sospecha clínica, el diagnóstico oportuno y la identificación de la especie son importantes para lograr un tratamiento individualizado, dirigido y oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marra F, Chiappetta M y Vincenti V, Ear, nose and throat manifestations of mucocutaneous leishmaniasis: a literature review, *Acta Biomed* 2014; 85(1): 3-7.
2. Georgiadou S, Makaritsis K y Dalekos G, Leishmaniasis revisited: current aspects on epidemiology, diagnosis and treatment, *Journal of Translational Internal Medicine* 2015; 3(2).
3. World Health Organization, Leishmaniasis fact sheet. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Consultado: 14 de marzo de 2018.
4. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmeraud J y Arenas R, Leishmaniasis: a review, *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):750.
5. Mohammadpour I, Motazedian M, Handjani F y Hatam F, Lip leishmaniasis: a case series with molecular identification and literature review, *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:96:2178-7.
6. Hammami-Ghorbel H, Abda B, Badri T, Chelbi H, Fenniche S, Mokhtar I, Bourabtine A, Benmously-Mlika R y Aoun K, Mucosal leishmaniasis of the lip: an emerging clinical form in Tunisia, *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; doi: 10.1111/jdv.12580.
7. Vasudevan B y Bahal A, Leishmaniasis od the lip diagnosed by lymph node aspiration and treated with a combination of oral ketoconazole and intralesional sodium stibogluconate, *Indian Journal of Dermatology* 2011; 56(2):214-6.

8. Ayatollahi J, Ayatollahi F, Ayatollahi R y Hossein S, A case-study of mucosal leishmaniasis in the lip, *Int J Infect* 2017; 4(3):e38932.
9. Chávez Vásquez E, Leishmaniasis Guatemala 2016, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/>.
10. Centro de Estudios de la Salud, Universidad del Valle de Guatemala, Hoja Informativa, Leishmaniasis. Disponible en: <http://www.ces.uvg.edu.gt/page/leishmaniasis/>.
11. Sajad P, Rather S, Hassan I y Qureshi W, Primary lip leishmaniasis-report of 4 cases from a non-endemic region of Kashmir valley of north India and review of literature, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2017; 24(1):1-5.
12. Nasiri S, Mozafari N y Abdollahimajd F, Unusual presentation of cutaneous leishmaniasis: lower lip ulcer, *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2012; 7(2):66-8.
13. Faber W, Oskam L, Van Gool T, Kroon N, Knegt-Junk K, Hofwegen H, Van der Wal A y Kager P, Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:70-4.
14. Espir T, Guerreiro T, Naiff M, Figueira LP, Soares FV, Silva S y Ramos AM, Evaluation of different diagnostic methods of American cutaneous leishmaniasis in the Brazilian Amazon, *Experimental Parasitology* 2016; 167:1-6.
15. Akhouri M, Downing T, Votýpka J, Kuhls K, Lukes J, Cannet A, Ravel C, Marty P, Delaunay P, Kasbari M, Granouillat B, Gradoni L y Sereno D, Leishmania infections: molecular targets and diagnosis, *Molecular Aspects of Medicine* 2017; 57:1e29.
16. Antonio LF, Fagundes A, Oliveira RV, Pinto PG, Bedoya-Pacheco SJ, Vasconcellos EC, Valete-Rosalino MC, Lyra MR, Passos SR, Pimentel MI y Schubach AO, Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis, *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2014; 56(5):375-80.
17. Pourmohammadi B, Motazedi MH, Hata GR, Kalantari M, Habibi P y Sarkari B, Comparison of three methods for diagnosis of cutaneous leishmaniasis, *Iranian J Parasitol* 2010; 5(4):1-8.
18. Sundar S y Chakravarty J, An update on pharmacotherapy for leishmaniasis, *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(2):237-52.
19. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT et al, Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial, *PLOS Negl Trop Dis* 2010; 4(12):e912.
20. Lanza E, Rabello A y Fernandes F, Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis, *PLOS One* 2017; 12(10):e0186117.



**CANDIDATE CITY TO HOST
THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY**
Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

