



Dermatología Argentina

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología

Directora

Liliana Olivares

Director Honorario

Alberto Woscoff

Secretaría de Redacción

Elina Dancziger

Comité de Redacción

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

Comisión Directiva SAD

Presidente

Horacio A. Cabo

Vicepresidente

Esteban Saraceno

Secretaría General

Patricia Troielli

Secretaría Científica

Patricia Della Giovanna

Tesorero

Eduardo Rodríguez

Protesorero

Roberto Retamar

Secretaría de Actas

María Antonia Barquin

Archivista

Alcira Bermejo

Vocales Titulares

Miguel Ángel Allevato

Ramón Fernández Bussy

Miguel Ángel Mazzini

Nicolás Bellincioni

Ariel Blaustein

Cristina Pascutto

Luis Sevinsky

Vocales Suplentes

Gustavo Carrera

Roxana Del Aguila

Carlos Marise

Oscar Alvarez

Carlos Consigli

María Ranaletta

María Inés Garlatti

Organo de Fiscalización

Susana Block

Abraham Man

Carlos Lurati

Eudoro De Los Rios

Consejo Editorial

Argentina

Abulafia, Jorge

Biagini, Roberto

Casala, Augusto

Jaimovich, León

Pecoraro, Vicente

Stringa, Sergio

Viglioglia, Pablo

Alemania

Czarnetzki, Beate

Orfanos, Constantin

Plewig, Gerard

Austria

Wolff, Klaus

Australia

Cooper, Alan

Brasil

Rivitti, Evandro

Sampaio, Sebastiao

Canadá

Krafchik, Bernice

Chile

Honeyman, Juan

España

Camacho Martínez, Francisco

De Moragas, José María

Mascaró, José María

Estados Unidos

Bergfeld, Wilma

Eaglestein, William

Fleischmajer, Raúl

Katz, Stephen

Kopf, Alfred

Price, Vera

Strauss, John

Zaias, Nardo

Francia

Belich, Simón

Civatte, Jean

México

Domínguez Soto, Luciano

Ruiz Maldonado, Ramón

Italia

Caputo, Ruggero

Reino Unido

Marks, Ronald

Ryan, Terence

Uruguay

Vignale, Raúl

Dermatología
Argentina

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

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

SECCIONES 2004

Trabajos de Investigación:	Alejandra Abeldaño
Cirugía Dermatológica	Daniel Ballesteros, Eduardo De Carli
Inmunodermatología	Marcelo Label, Patricia Troielli, Alberto Woscoff
¿Cuál es su Diagnóstico?	Mario Marini
Dermatopatología	Gabriel Magariños, Roberto Schröh
Dermatología Legal	Roxana del Aguila, Roberto Glorio
Dermatoleprología	Roberto Escalada, Silvia Paredes
Patología Regional	Marcelo Biagini, Lucía Iturre de Aguirre, Ana M. Lorenz, Ruth Samson
Congresos	Ariel B. Sehtman
Dermatogrilla	Alejandra Abeldaño, Mariana Demarchi
Dermatólogos Jóvenes	Soledad Graciano, María Marta Maciulis
La Piel en las Letras	Alejandra Abeldaño, Marcela Cirigliano, María Inés Hernández
Perlas Dermatológicas	Juan Bernabó, Lilian Moyano de Fossati, Alejandro Ruíz Lascano
On Line	Dante Chinchilla
Supervisión de textos en inglés	Alejandro Campos Carles

Consultores	Miguel A. Allevato José G. Casas Horacio Costa Córdova Ana Kaminsky Margarita Larralde Ricardo Negroni
--------------------	---

Dermatología Argentina

Sumario

Editorial

L. Olivares 11

Educación Médica Continua

¿Qué hay de nuevo en la inmunología de la dermatitis atópica? 12
R. Haas, R. Glorio

Artículos originales

Imiquimod: tratamiento exitoso de la enfermedad de Bowen localizada en párpado 26
J. E. Consigli, V. B. Gallerano, C. A. Danielo, M. B. Papa

Reacción esclerodermiforme por mitomicina C intravesical 32
R. Ciancio, O. Pelaez, R. E. Villa

Papulosis bowenoide: presentación de cuatro casos clínicos y actualización del tema 38
M. A. Marini, L. Remorino, F. Starck, J. G. Casas

Acroqueratodermias marginales. A propósito de dos casos 46
Y. Mohr, L. López, E. Dancziger, A. Gersztejn, E. Zeitlin, A. Kaminsky

Pigmentación maculosa eruptiva idiopática 51
F. Bottegal, M. Bocian, A. B. Cervini, A. Laterza, R. García Díaz, A. M. Pierini

Sección Trabajos de Investigación**Evaluación del efecto depilatorio del láser de rubí**

58

E. Chouela, M. E. Saadi, L. Demarchi, C. Kien

Sección "La Piel en las Letras"

A. Abeldaño, M. Maciulis, M. I. Hernández, M. Cirigliano

62

Sección On Line**Terapéutica dermatológica****Calidad de la información en Internet**

64

D.A. Chinchilla

Sección Inmunodermatología**Mastocito. Casi todo lo puede, casi todo lo hace.**

71

A. Woscoff, P.A. Troielli, M.G. Label

Aportes a la Biblioteca Dermatológica**Principios de Inmunodermatología**

74

A. Woscoff, P.A. Troielli, M.G. Label

Sección ¿Cuál es su Diagnóstico?**Caso 1: Placa verruciforme redonda de contornos sobreelevados**

75

R. de los Ríos, E.H. de los Ríos, A. M. Lorenz

Caso 2: Placa eritematosa en mama

M.T. Ganún

Carta al Editor

R. Achenbach

80

Reglamento de Publicación

82

Sección Dermatólogos Jóvenes**Síndrome de Sweet**

67

V. Villoldo, S. Graciano, M. S. Villoldo, M. P. Miranda

Perlas Dermatológicas

L. Moyano de Fossati

EDITORIAL

Un nuevo camino

Estimado lector:

*Con este número se da comienzo a una segunda etapa en **Dermatología Argentina**. Si bien habrá continuidad, pues algunos de nosotros estamos desde sus inicios, también sobrevendrán algunos cambios que implicarán renovación, tanto en el plantel de colaboradores como en la forma de llegar a usted, pero manteniendo siempre los objetivos que se plantearon desde su creación.*

En los últimos días de diciembre, seguramente, ha recibido en su casilla de e-mail una encuesta. Con ella se intentó contactarlo de un modo más interactivo, a fin de ajustar los cambios, propuestos por nosotros, con sus necesidades e intereses.

*Dicha encuesta fue respondida por 168 colegas (el 20% de los encuestados). Más del 50% de ellos consideró, a **Dermatología Argentina** como muy útil y la mayoría de los encuestados (91,66%) desearía que estuviera indexada a una base de datos como Medline.*

¿Qué significa esto? Sin duda un compromiso tanto para usted, amigo lector, como para los que integramos el Comité de Redacción. Debemos, entonces, esforzarnos para que nuestra revista alcance los estándares requeridos, tanto en calidad de impresión, periodicidad, tipo de contenido: en clínica, investigación, estadística, revisiones, etcétera.

Con estos fundamentos es que hemos actualizado el Reglamento de Publicación y proponemos una nueva Sección, la de Trabajos de Investigación, espacio que se deberá desarrollar si aspiramos trascender el plano nacional.

*No obstante que el interior siempre ha colaborado, activamente, en **Dermatología Argentina**, la presencia de un colega no capitalino en el Comité de Redacción reafirmará nuestro espíritu federalista.*

También hemos creído oportuno darle un espacio creativo a los jóvenes, que en este número inauguran su Sección. Y por último, inciamos también una Sección On line sobre Terapéutica, con el propósito inicial de ofrecer un servicio de actualización con resúmenes sobre un tema de terapéutica que cada lector elija.

Son muchos los proyectos e intenso el trabajo por delante...

Somos conscientes de que mejor que proponer es hacer, es por ello que emprenderemos este nuevo camino asumiendo como propias las palabras de Ortega y Gasset: ¡Argentinos, a las cosas!

Dra. Liliana M. Olivares
Directora

EDUCACION MEDICA CONTINUA

¿Qué hay de nuevo en la inmunología de la dermatitis atópica?

What's new in the immunology of atopic dermatitis

Roxana Haas,* Roberto Glorio**

* Médica alergista e inmunóloga. Jefa de Trabajos Prácticos "Fundación Favalaro". ** Médico dermatólogo. Jefe de Trabajos Prácticos Hospital de Clínicas "José de San Martín". (UBA)

Palabras clave: dermatitis atópica, eccema atópico, inmunología.

Key words: atopic dermatitis, atopic eczema, immunology.

Siglas y acrónimos

DA: dermatitis atópica
SP: sustancia P
CD: células dendríticas epidérmicas
CL: células de Langerhans
CEDI: células dendríticas inflamatorias epidérmicas
CPA: células presentadoras de antígenos
Pg E1: prostaglandina E1
TC: células T citotóxicas
FceRI: receptor de alta afinidad para IgE
FceRII: receptor de baja afinidad para IgE
Estudio ETAC (Early treatment of the atopic child): estudio realizado con la participación de 60 centros de 12 países europeos y Canadá, aleatorizado, doble ciego y controlado, en niños con alto riesgo de desarrollar asma.

En pacientes con alergia específica a gramíneas y ácaros, la cetirizina redujo en forma significativa la incidencia de asma.
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
CLA: antígeno linfocitario cutáneo
LT: linfocitos T
TC 1: células T citotóxicas 1
TC 2: células T citotóxicas 2
GATA 3: factor de transcripción que controla la expresión de otros genes.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) se presenta como una enfermedad recidivante crónica de la piel, con un fenotipo característico y lesiones cutáneas de distribución típica, las cuales a menudo determinan el diagnóstico, a partir de criterios como los de Rafka y Hanifin¹ o los más recientes de Spergel y Paller.² En cambio, los mecanismos fisiopatológicos y genéticos no están definitivamente establecidos, aunque los avances científicos recientes han logrado un progreso considerable en la comprensión de su complejidad.³ En los últimos años, el interés en

esta enfermedad se ha incrementado a causa del crecimiento de su prevalencia en sociedades occidentales y de su contribución al incremento de los costos de salud.⁴ La DA abarca un amplio espectro clínico, que se extiende desde las formas de menor importancia, caracterizadas por pocas placas eccematosas, hasta las formas que cursan con un compromiso extenso de la superficie cutánea.⁵ Durante el último siglo se han planteado varios nombres para la DA (Cuadro 1), los cuales reflejan el amplio espectro clínico, genético e inmunitario de esta entidad y el progreso rápido en su comprensión. Sin em-

bargo, permanecen sin respuesta muchas preguntas sobre su fisiopatología.⁶⁻⁸

Epidemiología

Se han identificado dos tipos de DA (Cuadro 2).⁹ Aunque la tendencia general a su desarrollo tiene una base genética, ella sola no es suficiente para dar cuenta del crecimiento rápido de las enfermedades atópicas en los últimos tiempos. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la tendencia a desarrollar una patología atópica. Una de ellas es la denominada hipótesis higiénica, según la cual, en individuos genéticamente susceptibles, ciertas influencias del ambiente in útero y en los primeros años de la vida pueden conducir a la manifestación de la DA. Se esgrime como argumento que los linfocitos fetales humanos son dirigidos hacia un perfil TH2 como consecuencia del estímulo intrauterino producido por citoquinas y hormonas, y posiblemente por exposición transplacentaria a alérgenos.¹⁰ En general, las células T responden a alérgenos en la etapa prenatal; se ha sugerido que el estímulo de células T con aeroalérgenos y alérgenos alimentarios se produciría a partir de las 22 semanas de embarazo. Desde las primeras etapas de la ontogenia el feto humano contiene células B que son estimuladas a producir IgE ("switch" para IgE) incluso a partir de las 20 semanas de gestación. En individuos no atópicos, durante el período posnatal el perfil TH2 cambia a un perfil TH1, probablemente como consecuencia del estímulo del sistema inmune por diversos componentes de agentes infecciosos, entre los que se incluyen endotoxinas. Las infecciones inducen respuestas inmunitarias TH1 en las que predomina el IFN γ , que a su vez suprime las respuestas TH2 in vivo e in vitro.

Situaciones relacionadas con la forma de vida actual, como el uso de antibióticos, la reducción del tamaño de la familia y el aumento de las estrategias higiénicas que conducen a una dismi-

nución del estímulo bacteriano favorecen el desarrollo de un predominio TH2 en el sistema inmune.¹⁰

Otros factores de riesgo de aparición de enfermedades atópicas son el bajo peso al nacer, el tabaquismo materno, la infección temprana por el virus sincitial respiratorio y la vacunación contra *Bordetella pertussis*.¹¹ Además, las alteraciones en la microflora microbiana intestinal en los lactantes de sociedades occidentales son la base de un déficit de cepas microbianas específicas; éstas ejercen un efecto protector contra el desarrollo de enfermedades alérgicas mediante la inducción de citoquinas contrarreguladoras como la interleuquina 10 (IL-10). En ello se fundamenta la administración sistémica, perinatal y posnatal, del probiótico *Lactobacillus rhamnosus*, que en el estudio Finnish redujo en un 50% el desarrollo de DA en niños de riesgo.¹²

Genética

Es un desafío caracterizar en detalle la base genética de la DA, en la que esta compleja enfermedad cutánea muestra un alto nivel de heterogeneidad. La DA tiene una alta frecuencia de aparición familiar; el riesgo es dos veces mayor en un niño con uno de sus padres atópico y tres veces mayor si los dos padres lo son. Estas observaciones, la edad temprana de inicio y el índice elevado de concordancia -77% en gemelos monocigóticos y 15% en gemelos dicigóticos- sugieren que la DA es una enfermedad genéticamente compleja.¹³ Hasta el presente se han utilizado dos estrategias para identificar genes: el análisis del ligamiento del gen y los estudios de los genes candidatos. Los estudios de análisis del ligamiento del gen realizados en la DA demostraron que esta enfermedad está ligada al cromosoma 3q21, una región que codifica las moléculas coestimulantes CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2).^{14,15}

Un estudio reciente evidencia que un defecto en el mapeo genético SPINK 5, localizado en el cromosoma 5q31 (que co-

Cuadro 1. Diferentes nombres usados para la DA

Prurigo diathésique	Besnier (1892)
Neurodermatitis difusa	Brocq (1902)
Prurigo de Besnier	Rasch (1903)
Eccema constitucional	Brocq (1927)
Neurodermitis	Rost y Marchionini (1932)
Dermatitis atópica	Wise y Sulzberger (1935)
Eccema endógeno	Korting (1954)
Neurodermitis atópica constitucional	Wuthrich (1983)
Eccema atópico puro y mixto	Wuthrich (1989)
Dermatitis atopiforme	Bos (1998) (2002)
Eccema atópico extrínseco e intrínseco	Wuthrich (1989)
Síndrome de dermatitis atópica alérgica y no alérgica	Johansson (2001)

Cuadro 2. Tipos de DA

	DA extrínseca o alérgica	DA intrínseca o no alérgica
Frecuencia	70-80%	20-30%
Niveles de IgE	elevados	disminuidos o normales
Sensibilización	presente (alergenos ambientales)	ausente

difica la serinoproteasa inhibidora LEKT I es funcional en pacientes con síndrome de Netherton¹⁶ y DA.¹⁷

En otro orden, el tromboxano A2, metabolito del ácido araquidónico, y los polimorfismos de su receptor fueron relacionados con enfermedades inflamatorias crónicas como la DA y podrían ser un factor importante del desarrollo de los altos niveles de IgE sérica en estos pacientes.¹⁸

Son de gran importancia las observaciones recientes de que la DA y la psoriasis comparten loci en los cromosomas 1q21 y 17q25.¹⁹ Además, en el cromosoma 5q31 se encontró una base genética compartida entre la DA y la enfermedad de Crohn.²⁰

El locus 11q13, una región que codifica para la cadena β del receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI), también se ha relacionado con el fenotipo de la DA: en algunos pacientes, ciertas variantes de este gen parecen ejercer un efecto regulador sobre la producción de IgE.

Observaciones recientes apoyan la hipótesis de que, como consecuencia de una escisión o separación alternativa (splicing), el gen de la cadena β del receptor de IgE (Fc ϵ RI β) codifica 2 proteínas con funciones opuestas y competitivas: una isoforma es la cadena clásica del Fc ϵ RI β , que favorece la expresión de este receptor en la superficie de las células; la otra variante impide la expresión de éste, al inhibir la maduración de Fc ϵ RI α .^{21,22} El gen que codifica la cadena γ del receptor de IgE (Fc ϵ RI γ), identificado en el cromosoma 1q23, al parecer evolucionó de un antepasado común por duplicación de la cadena γ del receptor de la célula T. Ambos genes (Fc ϵ RI β y Fc ϵ RI γ) tienen una organización análoga de sus exones (región codificante del DNA). Juntos, estos mecanismos podrían estar involucrados en el control de la expresión del receptor de alta afinidad para IgE y, por consiguiente, en trastornos alérgicos como la DA (Cuadro 3).

Desencadenantes

Los alérgenos alimentarios desempeñan un papel patogénico, sobre todo en DA infantil, lo que contribuye a la severidad de la enfermedad a través del desencadenamiento del prurito y la inducción de lesiones cutáneas. Aunque en la mayoría de los niños, con el tiempo, las alergias a la leche, el

huevo, el trigo y la soja "se curan", las reactividades clínicas al maní, las frutas secas y el pescado a menudo persisten.²³ Por lo tanto, en el período de seguimiento es necesario reiterar los desafíos para testear el desarrollo de tolerancia a los alérgenos alimentarios. En los últimos años se propuso el parche cutáneo atópico como prueba adicional para la detección de alergia alimentaria en pacientes con DA.^{24,25} Para casos en los que se sospecha alergia a la leche de vaca, el parche cutáneo atópico tiene un valor predictivo positivo de cerca de 95%.²⁴

Se demostró que la exposición a la inhalación intranasal o bronquial de aeroalérgenos, como el ácaro del polvo doméstico o la caspa animal, puede conducir al empeoramiento de las lesiones cutáneas en la DA. El grado de sensibilización a los aeroalérgenos se relaciona de manera directa con la severidad de la enfermedad; por el contrario, la reducción de exposiciones a algunos alérgenos comunes, como los ácaros del polvo doméstico, se asocia con una mejoría significativa de la DA, por lo menos en algunos casos.²⁶ En el presente se propone un modelo en el que la exposición temprana de los niños a la caspa animal podría conducir a la estimulación de las respuesta TH1, lo que favorece una disminución de la respuesta TH2. En cambio, la exposición más tardía a la caspa animal podría no generar efecto protector alguno sobre el sistema inmune, lo que favorece el desarrollo de sensibilizaciones.^{27,28} En el estudio ETAC, en un subgrupo de niños con DA, riesgo de desarrollar asma y sensibilidad a aeroalérgenos, se demostró un efecto preventivo de los antihistamínicos orales.²⁹

Las reacciones positivas al parche cutáneo^{30,31} fueron significativamente más frecuentes en pacientes con sensibilidad a aeroalérgenos.³² Incluso en algunos pacientes con DA intrínseca, con el uso del parche atópico se demostró la existencia de una reactividad a aeroalérgenos o alérgenos alimentarios,³³ pero los mecanismos que la producen siguen sin conocerse.

Un factor importante de provocación que exacerba la DA es el estrés, que en pacientes con DA puede alterar los niveles de las subpoblaciones linfocitarias y de los eosinófilos circulantes.³⁴ Aunque los mecanismos de la interacción entre los sistemas inmune de la piel y nervioso todavía no se han

Cuadro 3. Genes candidatos para atopia y DA

Región	Gen candidato	Fenotipo
1p32-31	Desconocido	Respuesta positiva a prick test
1q21; 17q25		Loci común para psoriasis y DA
2q21-q23	Desconocido	IgE específica
3q21	Molécula coestimulante CD80 y CD86	DA
3p24.2-22	Desconocido	Atopia-asma alérgica
3p24	RANTES	DA
4q35.2	Desconocido	Atopia- asma alérgica
5q31.1	IL4	IgE total
5q32-q33	Receptor de glucocorticoides Receptor alfaadrenérgico	IgE total Hiperreactividad bronquial/asma
5q31		Loci común para enfermedad de Crohn y DA
5q31-33	IL 13	DA
5q31	SPINK5	Asociación con el síndrome de Netherton
6p21.3	MHC clase II	IgE específica
6p21.3	TNF- α	IgE total
8p23-p21	Desconocido	IgE específica
11q13	Fc ϵ R1B	Atopia, asma, IgE total, IgE específica
12q15-q24.1	IgF1, SCF	Atopia, IgE total
13q12-14	Desconocido	DA
14q11.2	Receptor de la célula T Quimasa del mastocito	IgE específica DA
14q32	Cadena pesada de IgG	Atopia
16p11.2-12.1	IL4RA	IgE total, DA intrínseca-extrínseca
16q24.1	Desconocido	Atopia- asma alérgica
17q11.2	RANTES DA	
19q13	Desconocido	Asma alérgica, IgE total
19p13.3	Tromboxano A2	IgE total, DA
21q21	Desconocido	Atopia-asma alérgica

identificado con precisión, es posible que este fenómeno esté mediado por factores neuroinmunitarios como los neuropéptidos, que pueden hallarse en la sangre y en las fibras nerviosas en asociación estrecha con las células de Langerhans (CL).^{35,36} En el plasma de pacientes con DA pueden encontrarse niveles elevados del factor de crecimiento nervioso y de la sustancia P (SP), los cuales se correlacionan positivamente con la actividad de la enfermedad.³⁷

Algunos de estos mediadores neuroinmunitarios, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, pueden ejercer un efecto inhibitor sobre la capacidad de presentación antigénica de las CL; pero en pacientes con DA podrían ser defectuosos o estar presentes en pequeñas cantidades. En la piel lesionada, los niveles elevados de SP y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina podrían estimular la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los queratinocitos.³⁸

Se ha sugerido que la autorreactividad mediada por IgE es un factor inmunopatogénico. Entre los autoantígenos caracterizados se incluyen Hom s 1-5 y DSF 70,^{39,40} que al parecer actúan como coadyuvantes en los mecanismos inmunitarios, en especial en los pacientes con niveles altos de IgE. Entre los microorganismos que actúan como desencadenantes se destacan *Pityrosporum ovale* y *Staphylococcus aureus*. El primero es un colonizador común en la piel de pacientes con DA; en más del 60% de estos últimos se puede detectar la presencia de IgE contra ese microorganismo en sangre periférica.⁴¹ Además, en un subgrupo de pacientes las respuestas al prick test cutáneo para *P. ovale* son positivas. *Staphylococcus aureus* se encuentra en más del 90% de pacientes con DA crónica.⁴² Las lesiones agudas pueden contener más de diez millones de estos microorganismos por centímetro cuadrado, aunque en piel normal y en áreas del vestíbulo nasal o en pliegues de pacientes con

DA se encontraron cantidades mayores.

El rascado es un factor importante que favorece la unión de las bacterias, al alterar la barrera cutánea y exponer las moléculas extracelulares de la matriz (p. ej., fibronectina, colágeno, fibrinógeno, elastina o laminina).⁴³ Además, la unión de las bacterias parece ser mayor en los sitios de la piel con el mecanismo inflamatorio mediado por TH2, debido a una mayor predisposición para que esta unión se produzca y además por la disminución de los péptidos antimicrobianos necesarios para controlar la replicación de la bacteria.^{44,45}

La inflamación mediada por TH2 favorece la colonización por *S. aureus*.⁴⁶ Este microorganismo secreta toxinas (enterotoxinas A y B, y toxina del síndrome del shock tóxico) que actúan como superantígenos. Este mecanismo de estimulación por superantígenos contribuye a la amplificación de la respuesta inflamatoria que caracteriza a la DA (Cuadro 4).⁴⁷

Función de barrera de la piel

La composición lipídica alterada del estrato córneo, un defecto básico de la DA, es responsable de la xerosis cutánea, cuyo resultado es una mayor permeabilidad a los alérgenos e irritantes. La piel de estos pacientes se caracteriza por la presencia de una xerosis importante que altera la función de barrera del estrato córneo, lo que se refleja por un incremento de la pérdida transepidermica de agua. En la capa córnea de la piel lesionada y de la no lesionada hay menor contenido de ceramidas, lo que conduce a una expresión anormal de enzimas como la esfingomielina deacilasa.

Otro factor que contribuye en la fase activa de la enfermedad es el cambio de los valores de pH hacia la alcalinidad, tanto en los sitios eczematosos como en los sanos.⁴⁸

La susceptibilidad a los irritantes en la DA se puede describir como un defecto primario de la diferenciación epidérmica, en presencia del daño cutáneo inducido por la inflamación, lo cual condiciona un debilitamiento ulterior de la barrera cutánea.

También se observan alteraciones en los ácidos grasos ω6 de la piel, lo que se atribuyó a una conversión deficiente de éstos (p. ej., ácido linoleico, ácido g linoleico, ácido dihomi-

noleico) a prostaglandina E1 (Pg E1). Hay evidencia de una deficiencia de ácidos grasos esenciales de cadena larga y de prostaglandinas tipo E, sustancias importantes para la maduración de la célula T tímica y para la acción de la hormona del timo. La sensibilidad disminuida a la Pg E de los linfocitos T atópicos, que se explica por una reducción de los receptores de Pg E2 en ellos, se considera un defecto subyacente común en la atopía. Se describe además un segundo defecto, la deficiencia de 6-desaturasa, que afecta la fuente de precursores de Pg E.

Células importantes en la DA

Las células dendríticas epidérmicas (CD) tienen una capacidad hiperestimulante en las lesiones de DA. Su caracterización inmunológica, morfológica y ultraestructural ha permitido delinear 2 poblaciones diferentes: células de Langerhans (CL) y células dendríticas inflamatorias epidérmicas (CEDI).^(49,50)

Las CL clásicas se caracterizan por presentar gránulos citoplasmáticos muy específicos en forma de raqueta (gránulos de Birbeck) y porque su inmunofenotipo es relativamente constante CD1a+++ , FcεRII++, HLA-DR+++, CD1b-.^{50,51} En las CL de la piel lesionada los niveles del FcεRI son significativamente más altos que en las áreas no afectadas; además, en los sitios no afectados hay un número mayor de receptores que en la piel de un sujeto que no padece DA.

La ultraestructura de las CEDI se asemeja a la de la CL pero no contienen gránulos de Birbeck. Aunque algunos autores piensan que las CL son la única población celular epidérmica que expresa FcεRI y una IgE en las lesiones, se comprobó que tanto ellas como las CEDI expresan ese receptor y unen IgE en forma relevante. Las CEDI expresan CD 1b, CD 11a, CD 11b, y CD 11c; el receptor de trombospondina (CD 36) y el receptor de manosa (CD 206), este último involucrado en la captación de componentes bacterianos.⁵² Ambos tipos celulares (CL y CEDI) expresan en su superficie las moléculas coestimulantes CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) como también moléculas del MHC de clases I y II.

Las células presentadoras de antígenos, los monocitos, las CL y las CD de individuos atópicos expresan en su superficie tres es-

Cuadro 4. Desencadenantes para DA

- Alérgenos alimentarios (sobre todo en DA infantil).
- Aeroalérgenos (ácaro del polvo doméstico o la caspa animal).
- Estrés (podría ser mediado por neuropéptidos como la sustancia P).
- Autorreactividad mediada por IgE (Hom s 1-5 y DSF 70).
- Microorganismos (<i>Pityrosporum ovale</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>).

estructuras diferentes que ligan IgE: el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI), el receptor de baja afinidad para IgE (FcεRII, CD23) y la lectina ligadora de IgE, galectina-3.^{53,54} En seres humanos, el receptor tetramérico clásico FcεRI ($\alpha\beta\gamma_2$) se expresa de manera característica en las células efectoras de los pacientes que experimentan anafilaxia (p. ej., mastocitos y basófilos), mientras que la forma trimérica de FcεRI ($\alpha\gamma_2$), que carece de cadena β , se expresa de forma variable en las células presentadoras de antígenos (CPA). La expresión de FcεRI y de FcεRII en los monocitos de la sangre periférica está aumentada, sobre todo en pacientes con DA extrínseca.

Estos conceptos apoyan la hipótesis de que los monocitos que portan el FcεRI en sangre periférica podrían ser la fuente de subtipos de CD que ligan IgE en las lesiones. Éstos serían reclutados en la fase aguda o durante la exacerbación de la enfermedad, a través del mecanismo inflamatorio generado por quimiocinas, citocinas y otros mediadores. Además de su papel en la captación y presentación del antígeno, el FcεRI en las CPA parece desempeñar un papel fundamental para la modulación de la diferenciación.

Algunos estudios han demostrado que en la DA los leucocitos presentan mayor actividad de la enzima fosfodiesterasa del AMPc -que desdobla el AMPc intracelular- y el resultado es la reducción de los niveles de AMPc; esto crea un efecto permisivo sobre la función celular.⁵⁵ La mayor actividad de la fosfodiesterasa conduce a respuestas de AMPc por debajo de la normalidad y se correlaciona con un aumento de la producción monocitaria de Pg E2, la cual inhibe las respuestas TH1 y acentúa la secreción de interleuquina 4 (IL-4) por las células TH2.

En la DA los queratinocitos tienen un patrón de producción anormal de quimioquinas y citoquinas, lo que determina la atracción hacia el sitio inflamatorio de distintos tipos de leucocitos y el mantenimiento de la respuesta inmune inflamatoria cutánea.⁵⁶ Se comprobó que un control alterado de la transcripción, una mayor expresión de la proteína activadora 1 y una hiperexpresión de los factores transcripcionales c-Jun, Jun-B y c-Fos podrían conducir a la liberación aumentada de GM-CSF por parte de los queratinocitos.⁵⁷

La linfopoyetina de la estroma tímica, una citoquina similar a la interleuquina 7 (IL-7), es otro factor soluble producido en altas cantidades por los queratinocitos de pacientes con DA. Esta sustancia contribuye a la iniciación de la cascada alérgica al inducir la migración de las CL hacia los ganglios linfáticos.^{58,59} Las células dendríticas estimuladas por la linfopoyetina estimulan a las células T vírgenes a producir factores solubles, como la IL-5, la IL-13 y el TNF- α , e inician la producción de quimioquinas, como la quimioquina derivada de los macrófagos y otras, que atraen a las células T de perfil TH2.⁶⁰ Se sugirió que la célula T desempeña un papel en la apoptosis del queratinocito a través del ligando Fas, lo que conduce a una rápida regulación "hacia abajo" (down regulation) de la cadherina E.^{61,62} En cambio, las cadherinas desmosómicas son resistentes a este mecanismo.^{63,64} Por otra

parte, los queratinocitos que entran en apoptosis liberan factores quimiotácticos y atraen más células T en la epidermis, las que a su vez realzan la cantidad de IFN- γ y de Fas.^{65,66}

En la DA es característica la presencia de gran número de eosinófilos y de sus gránulos citoplasmáticos en suero y orina.⁶⁷ Ello se relaciona en forma directa con la actividad de la enfermedad, así como el descenso marca la respuesta al tratamiento. Los eosinófilos activados sobreviven más tiempo debido al retraso de su muerte programada.⁶⁸ Durante el rebrote de la DA, en sangre periférica se incrementa la cantidad de IL-5 y de quimiotaxinas del eosinófilo (p. ej., eotaxina); esto conduce a la extravasación de estas células por medio de su interacción con las selectinas y a la atracción de eosinófilos en la piel.⁶⁹ En las lesiones cutáneas y en las inducidas por el parche atópico, la desgranulación de eosinófilos y su degeneración citolítica se evidencia por las altas cantidades de la proteína catiónica eosinofílica, de la neurotoxina derivada de eosinófilos y de los depósitos de proteína básica mayor; por otra parte, la cantidad de eosinófilos intactos es baja.^{70,71}

Linfocitos y perfil de citoquinas

La DA es una enfermedad inflamatoria bifásica. Se caracteriza por una fase inicial, dominada por las citoquinas del perfil TH2, que evoluciona a una segunda fase crónica, dominada por el perfil TH1 (Cuadro 5). En el ámbito de su fisiopatología, es posible que las CL que expresan FcεRI en la epidermis desempeñen un papel crucial en los acontecimientos iniciales de la DA, ya que podrían ser el nexo que falta entre los aeroalergenos que penetran la epidermis y las células antígeno-específicas que infiltran las lesiones de piel. Los alérgenos que podrían penetrar en la epidermis, debido a la alteración de la función de barrera cutánea, son tomados por las moléculas de IgE unidas al receptor FcεRI de las CL epidérmicas. De esta manera, las CPA podrían ampliar su capacidad de reaccionar contra los alérgenos por medio de su unión a grandes cantidades de moléculas de IgE de varias especificidades. Estos son procesados en forma eficiente y dirigidos a las moléculas de MHC clase II, lo que conduce finalmente a una mayor densidad de péptidos unidos a esas moléculas.

Además, la activación de FcεRI de las CL conduce a la liberación de quimioquinas: proteína 1 quimiotáctica para monocitos, IL-16, quimioquina activada y regulada por el timo, y derivada de macrófago, que serían responsables de atraer otras células inflamatorias hacia la piel. La polarización de las células T vírgenes, una característica única de las CPA, podría desempeñar un papel radical en el resultado y el curso de la DA. Hace poco esto permitió demostrar que las CL activadas por el receptor FcεRI conducen a las células T vírgenes a convertirse en el tipo TH2 productoras de IL-4. De esta manera, en la fase aguda de la DA tanto las CEDI como las

Cuadro 5. Citoquinas participantes en la DA

Citocina	Fuente	Concentración y fase	Acción
IL-4	TH ₂	↑↑↑ aguda ↑ crónica	↑ producción de IgE ↑ expresión de selectina E ⊕ diferenciación como TH ₂ expresión de CD23 en CL
IL-5	TH ₂	↑ aguda ↑ crónica	⊕ diferenciación y supervivencia de los eosinófilos
IL-10	TH ₂	↑ aguda	⊖ activación de macrófagos
IL-13	TH ₂	↑↑ aguda ↑ crónica	Comparte la actividad con la IL-4
IFN-γ	TH ₁	↓ aguda ↑ crónica	↓ producción de IgE ⊕ diferenciación como TH ₁ ⊕ actividad de los macrófagos
IL-12	TH ₁	↓ aguda ↑ crónica	⊖ la producción de IgE por mecanismos dependientes independientes de IFN-γ ⊕ diferenciación de TH ₀ como TH ₁ ⊕ producción de IFN-γ ⊕ expresión de CLA

↑, aumenta; ↓, disminuye; ⊕, estimula; ⊖, inhibe.

CD generadas in vitro, que serían de origen monocítico, son convocadas a la epidermis por medio de las señales de células del ambiente inflamatorio, como las CL. De ahí que, en la fase de exacerbación, en los monocitos precursores de CEDI en sangre periférica el número de FcεRI disminuye, para aumentar luego de la mejoría clínica de las lesiones.^{72,73}

Los linfocitos T (LT) de las lesiones de DA son en su mayoría de memoria CD4+ CD45RO+ y también presentan el antígeno linfocitario cutáneo (CLA), que es un receptor "homing" cutáneo. Esta molécula interactúa con el receptor vascular selectina e en las vénulas poscapilares de la dermis inflamada, lo que constituye la base de un reclutamiento selectivo e inmediato de células T CLA+ en la piel, tras la invasión de antígenos foráneos y alérgenos.^(64,74) Además, la interacción de la quimioquina asociada a la piel (CCL 27) con su receptor (CCR 10) media, in vitro e in vivo, la respuesta quimiotáctica de células T autoguiadas hacia la piel.⁽⁷⁵⁾

Otros cofactores importantes en este proceso de autoguía (homing) son las α6-integrinas, la VCAM 1, la ICAM 1 y la IL-8, que se pueden encontrar en altos niveles en la sangre pe-

riódica de pacientes con DA.⁷⁶ La diferenciación y polarización de las células T estaría regulada en el nivel transcripcional. En época reciente se demostró que en el gen, la secuencia específica T-bet, que pertenece a la familia de factores de transcripción T-box, es inducida en la fase inicial del desarrollo de células TH₁ y está ausente en células TH₂.⁷⁷ Este factor al parecer promueve la polarización de células T CD 4 hacia TH₁ y de células T CD 8 hacia T citotóxicas 1 (TC1). Esto inhibe la polarización de células TH₂ y T citotóxicas 2 (TC2) a través de la activación de programas genéticos TH₁ y de la represión de programas TH₂.

En la vía aérea de pacientes asmáticos, la razón del predominio TH₂ en estos tejidos podría ser una menor expresión del factor T-bet en células T CD 4+. In vitro, el factor de transcripción GATA-3, asociado a células TH₂, aumenta con rapidez luego de la activación alérgeno-específica de células T CD 4+ CD 45RO+ de sujetos atópicos, pero en sujetos no atópicos se halla disminuido.⁷⁸ Además, el factor GATA-3 suprime el T-bet.

Estos mecanismos que involucran una regulación transcrip-

cional del desarrollo de las células TH1 y TH2 también podrían tener un papel en la patogenia de la DA y deberían evaluarse con mayor detalle en estudios futuros.

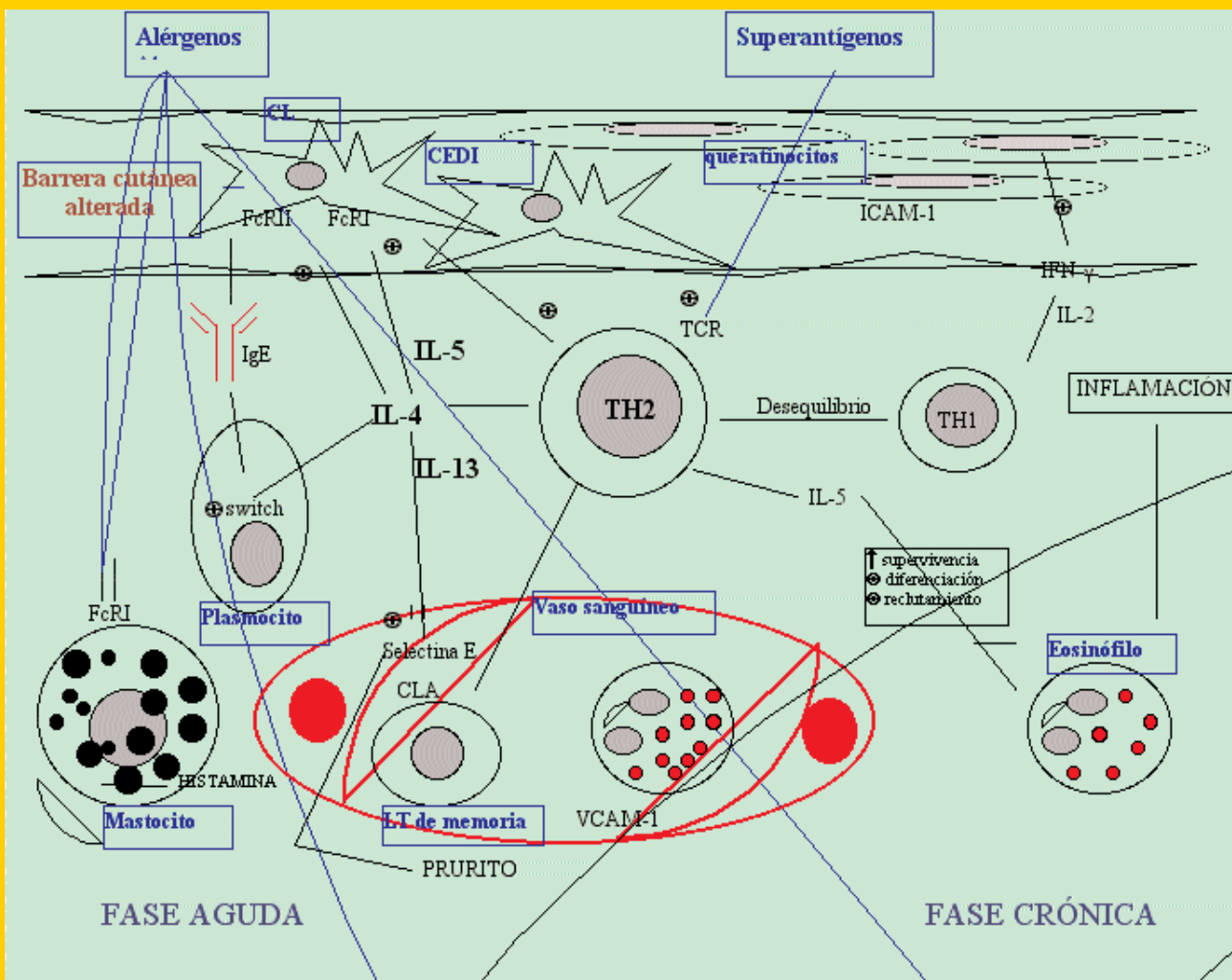
Conclusión

Si bien la DA es una enfermedad cutánea frecuente, que se conoce desde hace mucho tiempo, el incremento de su incidencia ha generado un gran interés por ella en los últimos años. A pesar de la investigación creciente y del progreso significativo en los campos de la inmunodermatología, la epidemiología y la genética, no se ha podido establecer un con-

cepto patogénico único de la DA. Sin embargo, la complejidad fisiopatológica de esta enfermedad se está aclarando (Figura 1). Con el propósito de desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces, se están investigando activamente las interacciones entre los mecanismos genéticos y los factores ambientales, junto con una importante red de citoquinas y quimioquinas que orquestan el desarrollo de la enfermedad.⁷⁹

R. Haas: French 2961, 4to piso (1425) Buenos Aires - Rep. Argentina
E mail: glohaa@yahoo.com

Figura 1. Gráfico Integrador





Referencias

1. Hanifin JM. Atopic dermatitis. Middleton E, Reed CH, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse W. *Allergy: Principles and Practice*. Mosby. 4th ed. St. Louis. 1993. 1581-1600.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S118-S127.
3. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:860-76.
4. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:30-7.
5. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
6. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
7. Hanifin JM. Atopiform dermatitis: do we need another confusing name for atopic dermatitis?. *Br J Dermatol* 2002;147:430-2.
8. Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S128-S134.
9. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-9.
10. Van Bever HP. Early events in atopy. *Eur J Pediatr* 2002; 161:542-6.
11. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356:1392-7.
12. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357: 1076-9.
13. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:495-501.
14. Cookson WO. Genetic aspects of atopic allergy. *Allergy* 1998;53:9-14.
15. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26:470-3.
16. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001; 29:175-8.
17. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2002;30:100-7.
18. Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto N, et al. Genetic variants of the receptors for thromboxane A2 and IL-4 in atopic dermatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:776-80.
19. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-3.
20. Kabesch M, Peters W, Carr D, et al. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:813-17.
21. Smith SJ, Ying S, Meng Q, et al. Blood eosinophils from atopic donors express messenger RNA for the alpha, beta, and gamma subunits of the high-affinity IgE receptor (FceRI) and intracellular, but not cell surface, alpha subunit protein. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:309-17.
22. Donnadieu E, Jouvin MH, Rana S, et al. Competing functions encoded in the allergy-associated FceRIb gene. *Immunity* 2003;18:665-74.
23. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.
24. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
25. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:37-40.
26. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
27. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-77.
28. Platts-Mills TA, Erwin EA, Allison AB, et al. The relevance of maternal immune responses to inhalant allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant, and development of antibodies in the first 2 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:123-30.
29. Novak N, Allam JP, Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components: a trigger factor of "intrinsic" atopic dermatitis?. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:215-16.
30. Langeveld-Wildschut EG, Riedl H, Thepen T, et al. Modulation of the atopy patch test reaction by topical corticosteroids and tar. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:737-43.
31. Ring J, Darsow U, Behrendt H. Role of aeroallergens in atopic eczema: proof of concept with the atopy patch test. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S49-S52.
32. Ring J, Darsow U, Gfesser M, et al. The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:379-83.
33. Kerschenlohr K, Decard S, Darsow U, et al. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in "intrinsic" atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:195-7.
34. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, et al. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:171-7.
35. Carucci JA, Ignatius R, Wei Y, et al. Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *J Immunol* 2000; 164:3494-9.
36. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:207-11.
37. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71-9.
38. Jarvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003;295:2-7.
39. Valenta R, Natter S, Seiberler S, et al. Molecular characterization of an autoallergen, hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998;111:1178-83.
40. Mossabeh R, Seiberler S, Mittermann I, et al. Characterization of a novel isoform of alpha-nascent polypeptide-associated complex as IgE-defined autoantigen. *J Invest Dermatol* 2002;119: 820-29.
41. Scheynius A, Johansson C,

- Buentke E, et al. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:161-9.
42. Leung DYM. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:399-404.
43. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
44. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, et al. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:823-31.
45. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
46. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, et al. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196-7.
47. Laouini D, Kawamoto S, Yalcindag A, et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:981-7.
48. Gfesser M, Rakoski J, Ring J. The disturbance of epidermal barrier function in atopy patch test reactions in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996;135:560-5.
49. Wollenberg A, Wen S, Bieber T. Langerhans cell phenotyping: a new tool for differential diagnosis of inflammatory skin diseases. *Lancet* 1995;346:1626-7.
50. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-53.
51. Wollenberg A, Bieber T. Two populations of CD 1a+ epidermal dendritic cells expressing b7 molecules in human skin. *Br J Dermatol* 1998;138:358-9.
52. Wollenberg A, Mommaas M, Oppel T, et al. Expression and function of the mannose receptor CD 206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;118:327-34.
53. Novak N, Kraft S, Bieber T. IgE receptors. *Curr Opin Immunol* 2001;13:721-6.
54. Novak N, Kraft S, Bieber T. Unraveling the mission of Fc RI on antigen-presenting cells. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:38-44.
55. Hanifin JM, Chan SC. Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995;105:845-885.
56. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:871-7.
57. Girolomoni G, Pastore S. The role of keratinocytes in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:525-528.
58. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-80.
59. Toda M, Leung DY, Molet S, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:875-81.
60. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:535-41.
61. Trautmann A, Akdis M, Blaser K, et al. Role of dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Apoptosis* 2000;5:425-9.
62. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathologic role. *J Invest Dermatol* 2006;25:35.
63. Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, et al. The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:927-34.
64. Trautmann A, Akdis M, Brocker EB, et al. New insights into the role of T cells in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001;22:530-2.
65. Klunker S, Trautmann A, Akdis M, et al. A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. *J Immunol* 2003;171:1078-84.
66. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:839-46.
67. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy* 2001;56:780-4.
68. Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:536-43.
69. Satoh T, Kaneko M, Wu MH, et al. Contribution of selectin ligands to eosinophil recruitment into the skin of patients with atopic dermatitis. *Eur J Immunol* 2002;32:1274-81.
70. Kay AB, Barata L, Meng Q, et al. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:196-9.
71. Yawalkar N, Uguccioni M, Scharer J, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:43-8.
72. Maurer D, Ebner C, Reininger B, et al. Mechanisms of Fc RI-IgE-facilitated allergen presentation by dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 1997;417:175-8.
73. Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, et al. Fc epsilon receptor I on dendritic cells delivers ige-bound multivalent antigens into a cathepsin s-dependent pathway of MHC class II presentation. *J Immunol* 1998;161:2731-9.
74. Akdis M, Trautmann A, Blaser K, et al. T cells and effector mechanisms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:1-3.
75. Akdis M, Akdis CA, Weigl L, et al. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA-memory T cells. *J Immunol* 1997;159:4611-19.
76. Hwang ST. Mechanisms of T-cell homing to skin. *Adv Dermatol* 2001;17:211-41.
77. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, et al. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human T(H)1 and T(H)2 lymphocytes. *Nat Immunol* 2003;4:78-86.
78. Macaubas C, Lee PT, Smallacombe TB, et al. Reciprocal patterns of allergen-induced GATA-3 expression in peripheral blood mononuclear cells from atopics vs. non-atopics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:97-106.
79. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S140-S150.

Cuestionario de autoevaluación

Apellido y Nombre: _____

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

Horas crédito: 3 Categoría: *(1) _____

Requisito: 70% de respuestas correctas

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

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

1) ¿Cuál es la frecuencia de DA extrínseca?

- a) 50-80%
- b) 2-3%
- c) 20-30%
- d) 70-80%

2) Cuántos tipos de DA se conocen?

- a) 1 tipo.
- b) 2 tipos.
- c) 3 tipos.
- d) 4 tipos.

3) Señale lo incorrecto con respecto a la genética de la DA

- a) El índice de concordancia es del 77% en gemelos monocigóticos.
- b) El índice de concordancia es del 15% en gemelos dicigóticos.
- c) La DA está ligada al cromosoma 3q21, una región que codifica las moléculas coestimulantes CD80 y CD86.
- d) Se ha hallado una base genética compartida entre la DA y el síndrome KID.

4) ¿Qué hipótesis se ha formulado para explicar la tendencia a padecer DA?

- a) La hipótesis higiénica.
- b) La hipótesis de la compuerta.
- c) La hipótesis del umbral.
- d) La hipótesis ambiental.

5) Señale lo verdadero con respecto a los aeroalergenos

- a) La reactividad clínica a maníes, frutas secas y pescado suele ser persistente.
- b) El parche cutáneo atópico no tiene valor en los que se sospecha alergia a la leche de vaca.
- c) Para testear el desarrollo de tolerancia a los alérgenos alimentarios no es necesario reiterar el desafío en el período de seguimiento.
- d) Todos los mencionados antes.

6) Señale lo verdadero con respecto al riesgo de que un niño desarrolle DA.

- a) Es 2 veces mayor cuando uno de los padres es atópico.
- b) Es 5 veces mayor cuando uno de los padres es atópico.
- c) Es 2 veces mayor cuando los dos padres son atópicos.
- d) No hay mayor riesgo para el desarrollo de DA si uno o ambos padres son atópicos.

7) Señale lo falso con respecto a la barrera cutánea

- a) La composición lipídica alterada del estrato córneo.
- b) Tendencia hacia la alcalinidad.
- c) Hay un incremento de la pérdida transepidérmica de agua.
- d) No presenta alteraciones.

8) Qué célula tiene poca importancia en la DA

- a) La célula de Langerhans.
- b) El melanocito.
- c) El monocito.
- d) El eosinófilo.

9) Señale lo falso con respecto al perfil de citocinas.

- a) En la fase aguda predomina el perfil TH2.
- b) En la fase crónica predomina el perfil TH1.
- c) Las células de perfil TH2 son productoras de IL-4.
- d) En la fase aguda predomina el IFN γ .

10) Señale lo falso con respecto a la DA.

- a) En la DA se presentan niveles aumentados de actividad de la enzima fosfodiesterasa del AMPc.
- b) Las células de Langerhans que expresan Fc ϵ RI en la epidermis desempeñan un papel crucial en los acontecimientos iniciales de la DA.
- c) En la DA los linfocitos T son en su mayoría de memoria CD4+ CD45RO+.
- d) Se reconoce un solo tipo de célula dendrítica epidérmica.

*

*

*

Dos signos distinguen la tinea pedis causada por *T. mentagraphytes* de la causada por *T. rubrum* y *E.floccosum*. En el primer caso pueden verse pequeñas vesículas en la piel fina del arco plantar y a los costados del pie. También en el talón, en la piel próxima a la zona gruesa plantar. Pueden verse además lesiones blancas superficiales en las uñas.

N. Zaías
Int J Dermatol 2003; 42: 779-7.

Lilian Moyano de Fossati (LMF)

Se compara el tratamiento tópico de placas de psoriasis con calcipotriol y con coaltar. El calcipotriol produce una respuesta más rápida y mejor aceptación cosmética. Pero luego de 12 semanas el coaltar al 5% mostró una eficacia similar al calcipotriol y no hubo una diferencia significativa en cuanto a las recidivas con las dos medicaciones.

Vikas Sharma
Dermatol 2003; 42: 834-838.

LMF

La terapia combinada es una forma de mejorar el rango de curación de las onicomiosis. El LION Study examinó la eficacia de terbinafina más itraconazol, habida cuenta que luego de 5 años sólo el 46% de tratados con terbinafina y 13% de tratados con itraconazol estaban libres de enfermedad.

J H Olafsson
Br J Dermatol 2003; 149 Suppl 65:15-18.

LMF

Imiquimod: tratamiento exitoso de la enfermedad de Bowen localizada en el párpado

Bowen's disease on the eyelid successfully treated with imiquimod

Javier Enrique Consigli,* Verónica Beatriz Gallerano,** Cristián Ángel Danielo,** Mariana Beatriz Papa*

* Médico dermatólogo del Servicio de Dermatología del Hospital Córdoba ** Médico residente en el Servicio de Dermatología del Hospital Córdoba.

Hospital Córdoba, Servicio de Dermatología. Jefe: Dr. Miguel Ángel Orozco. Dirección: Av. Patria 656 (5000) Córdoba.

Fecha recepción: 3/7/03

Fecha aprobación: 25/9/03

Resumen

El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune que carece de efectos antivirales o antineoplásicos directos. Se ha empleado en el tratamiento de la enfermedad de Bowen, carcinoma de células escamosas in situ, entre otras patologías.

Presentamos el primer caso comunicado de enfermedad de Bowen localizada en párpado con resolución terapéutica con el uso de imiquimod crema 5% en forma tópica, obteniendo excelentes resultados cosméticos y mínimas reacciones adversas irritativas locales en mucosa. (Dermatol Argent 2004; 1: 26-29)

Palabras clave: Imiquimod, enfermedad de Bowen.

Abstract

Imiquimod is modifier of the immune response, lacking direct antiviral or antineoplastic effects. Among other skin conditions it has been employed on Bowen's disease, with good results.

We report the first patient with Bowen's disease localized in the upper eyelid successfully treated with imiquimod 5% cream, obtaining both complete resolution and excellent cosmetic result. There was minimal adverse irritative reaction on the conjunctival mucosa. (Dermatol Argent 2004; 1: 26-29)

Keywords: Imiquimod, Bowen's disease.

Introducción

El carcinoma de células escamosas in situ o enfermedad de Bowen, frecuente en zonas fotoexpuestas de la piel, suele adoptar un patrón de crecimiento invasor local.

Puede tratarse con cirugía, criocirugía, electrocoagulación y curetaje, radioterapia, terapia fotodinámica, destrucción con láser, 5-fluorouracilo e interferón alfa.

El imiquimod forma parte de un nuevo grupo de medicamentos denominados modificadores de la respuesta inmune. Carece de efectos antineoplásicos directos, actúa mediante el estímulo de la liberación de interferones y otras citocinas por parte de cier-

tas poblaciones de leucocitos. Se lo ha empleado con buenos resultados en el tratamiento de algunas afecciones neoplásicas cutáneas. La estimulación parece estar mediada por la unión del fármaco con determinados receptores de membrana.

Presentamos un caso de enfermedad de Bowen localizada en el párpado, que fue tratado de manera satisfactoria en forma tópica con imiquimod en crema al 5%.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 58 años, con una lesión en el párpado

do superior izquierdo. Era levemente eritematosa, descamativa, de límites netos y crecimiento progresivo hasta el borde libre del párpado; ocupaba las dos terceras partes de éste y llevaba dos años de evolución. Recibió tratamientos tópicos con cicatrizantes, así como electrocoagulación en varias oportunidades. El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de carcinoma epidermoide in situ o enfermedad de Bowen. Antes de recurrir a una cirugía cruenta se consideró el tratamiento tópico con imiquimod al 5% en crema, una aplicación diaria durante treinta días y después cada dos días durante 20 días más. El intervalo entre aplicaciones se prolongó a causa de una irritación conjuntival moderada y leve en el párpado. A las 4 semanas de suspendido el tratamiento se logró la resolución clínica de la lesión. A los 6 meses de control no se habían producido recidivas.

Discusión

El imiquimod es un análogo de nucleósido de tipo imidazoquinolinico. Es un derivado isostérico de la adenosina en el que el azúcar (ribosa) fue reemplazado por un resto isobutilo. Carece de efectos antivirales o antineoplásicos directos; su principal acción farmacológica es la promoción de respuestas inmunes innatas y adaptativas, mediante la estimulación de monocitos y macrófagos, para producir la liberación de un conjunto de citocinas como interferón alfa, factor de necrosis tumoral, e interleucinas.^{1, 6, 8} La liberación de este conjunto de interleucinas conduce a un aumento de la respuesta inmune mediada por células (de tipo TH1) similar a la hipersensibilidad de tipo retardada. En la inmunidad celular el fármaco induce la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, aunque es posible que lo haga de una manera directa no mediada por las citocinas inducidas. En diferentes ensayos clínicos se ha puesto en evidencia que el imiquimod es efectivo en la enfermedad de Bowen localizada en los miembros inferiores¹ y en el pene.^{2, 3} En una serie de 16 pa-

cientes con enfermedad de Bowen localizada en los miembros inferiores se usó imiquimod en crema al 5%, una aplicación diaria durante 16 semanas;¹ Orengo y col.³ informaron el tratamiento de un caso de carcinoma de células escamosas in situ localizado en el pene, con imiquimod crema al 5% 2 veces al día 3 días a la semana; por último, Schoroeder y col.² trataron de manera satisfactoria una enfermedad de Bowen en el pene con imiquimod crema al 5% una vez al día hasta su desaparición (11 días). Al mes la lesión recurrió y se instauró otro ciclo durante 13 días. También se informó el tratamiento de las verrugas genitales externas causadas por HPV,^{4, 5} del carcinoma basocelular superficial,⁶⁻⁸ de moluscos contagiosos,⁹ de la enfermedad de Paget cutánea extramamaria¹⁰ y de queratosis actínicas,¹¹ así como la prevención de la recurrencia de queloides tras su extirpación.¹²

Sus efectos adversos consisten mayoritariamente en reacciones locales de tipo irritativo. Los más frecuentes son eritema, prurito, erosiones, sensación de quemazón, edema, induración y úlceras cutáneas.

Analizamos nuestra experiencia en el tratamiento tópico con imiquimod en la enfermedad de Bowen localizada en el párpado; se trata del primer caso que se informa en la bibliografía.

La enfermedad de Bowen es un carcinoma de células escamosas in situ que asienta en la piel. Este carcinoma no atraviesa la membrana basal de la unión dermoepidérmica, debido a lo cual no tiene capacidad metastásica. Por lo general se localiza en zonas expuestas al sol, como los miembros inferiores, la cabeza y el cuello.

A la enfermedad de Bowen se la asocia con inmunosupresión,^{13, 14} ingestión de arsénico e infección por HPV de tipo oncogénico,¹⁵ en especial HPV 16.^{16, 17} La enfermedad de Bowen tiene un curso benigno; sin embargo, un porcentaje reducido de los casos no tratados puede progresar a carcinoma invasor.

El riesgo de que se desarrolle un carcinoma de células escamosas es mayor en personas blancas, de cabello y ojos claros, que luego de la exposición solar desarrollan eritema con rapidez y tienen an-

Foto 1. Enfermedad de Bowen en el párpado superior izquierdo.

Foto 2. Postratamiento.

tecedentes de fotoexposición en alto grado. Sin embargo, esto último al parecer no es el factor etiológico más importante, ya que el carcinoma epidermoide también puede presentarse en zonas cubiertas. En individuos de raza negra es frecuente verlo en cicatrices, úlceras o quemaduras, en sitios donde hubo un proceso inflamatorio o traumático.

Hay varios tratamientos posibles para los carcinomas de células escamosas, teniendo en cuenta la situación clínica. El curetaje y la electrocoagulación son para lesiones pequeñas y bien definidas, presentes en lugares no críticos. La criocirugía permite la destrucción local de tejido y está indicada en lesiones superficiales o lesiones pequeñas definidas. El 5-fluorouracilo tópico es un agente citostático más apropiado en pacientes de edad avanzada, con compromiso del estado general y lesiones superficiales. La terapia fotodinámica, el interferón alfa intralesional, la radioterapia¹⁸ y la destrucción con láser son otras posibilidades terapéuticas.

La localización de la lesión, en el párpado superior colindando con la inserción de las pestañas, limita las opciones terapéuticas. Los procedimientos invasivos, como la cirugía, la criocirugía y la electrocoagulación más curetaje tienen una fuerte asociación con riesgo de cicatrices y de secuelas disfuncionales; al tratarse de zonas visibles del cuerpo el resultado estético es un factor importante, que hay que considerar e informar al paciente.

Teniendo en cuenta estas razones y sobre la base de infor-

mes previos de enfermedad de Bowen tratada con imiquimod, en este paciente se planteó el uso de ese fármaco en crema al 5%, en forma tópica mediante una aplicación diaria durante 30 días. Al cabo del primer mes de tratamiento el paciente presentó eritema palpebral e inyección conjuntival moderada. En presencia de estas reacciones secundarias y en ausencia de informes de los efectos del fármaco en la conjuntiva ocular, se decidió prolongar el intervalo entre aplicaciones tópicas a día por medio durante los siguientes 20 días de tratamiento. Al cabo de 50 días de topicaciones, se suspendió el tratamiento. El resultado fue la curación clínica e histológica de la lesión, sin recidiva a 6 meses de seguimiento.

Nuestra conclusión es que la aplicación de imiquimod en crema al 5% es una opción eficaz, para el tratamiento del carcinoma epidermoide in situ con reacciones adversas locales mínimas. Puede aplicarse en zonas cercanas a las mucosas, ya que sus efectos adversos no son serios si la aplicación se regula en función de la tolerancia del paciente. Además se lo debe tener muy en cuenta en aquellos pacientes en quienes la resolución clínica es tan importante como el resultado cosmético.

V.B. Gallerano: La Posta 3560, B° Alto Verde, CP 5009, Córdoba.
TE: (0351) 4829276.

Correo electrónico: verogallerano@hotmail.com



Referencias

- Mackenzie-Wood A, Kossarrd S, de Launey J, Wilkinson B and Owens M. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:462-70.
- Schoroeder T, Stengelman R. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:545-8.
- Orengo I, Rosen T, Guill C. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: S225-8.
- Beutner K, Tying S, Trofatter K Jr, Douglas J Jr, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment for external genital warts. *AAC* 1998;42:789-94.
- Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, et al. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
- Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, et al. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Dermatol* 1999;41:1002-7.
- Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:807-13.
- Cowen E, Mercurio MG, Gaspari A. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S240-8.
- Skinner R, Jr. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S221-4.
- Zampogna J, Flowers F, Roth W, Hassenein A. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: Two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S229-35.
- Persaud A, Lebwohl M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S236-9.
- Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S209-11.
- Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:222-9.
- Smith KJ, Germain M, Skelton H. Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% 5-fluorouracil therapy. *Dermatol Surg* 2001;27:561-4.
- Bekradda M, Cvitkovic E. New possibilities in chemotherapy for colorectal cancer (review). *Ann Oncol* 1999;10:105-11.

16. Ikenberg H, Gissman L, Gross G, Grussendorf-Cohen EI, Hausen H. Human papilloma type-16-related DNA in genital Bowen's disease and Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;32:563-5.
17. Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, et al. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1992;50:694-701.
18. Dupree M, Kiteley R, Weismantle K, Panos R, et al. Radiation therapy for Bowen's disease: Lessons for lesions of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:401-4.

*

El tacrolimus tópico al 0,1% superó al clobetasol en un estudio randomizado doble ciego en 20 niños con vitiligo, durante un período de dos meses. El tacrolimus no ocasionó atrofia ni telangiectasias, sí sensación de quemadura en dos casos.

Lepe V
Arch Dermatol 2003; 139: 581-5.

LMF

*

Propionibacterium acnes reside en la unidad pilosebácea en un biofilm. El polímero que secreta el *p. acnes* en forma de biofilm puede explicar la inmunogenicidad del organismo, así como el curso clínico de la enfermedad. El polímero actúa como un exoesqueleto protector y sirve como barrera física.

Burkhart N
Int J Dermatol 2003; 42: 925-7.

LMF

*

Luego de un seguimiento de 26 meses en 90 mujeres embarazadas con distintas enfermedades del tejido conectivo, tratadas con hidroxiclороquina, versus 53 mujeres embarazadas con patología similar que no recibieron ese tratamiento, se puede afirmar que la hidroxiclороquina es un tratamiento no riesgoso durante el embarazo.

Deanna M Green
Arthritis Rheum 2003; 48: 3207-11.

LMF

Reacción esclerodermiforme por mitomicina C intravesical

Morphea-like reaction due to intravesical mitomycin C

Rosa María Ciencio,* Otilia Peláez,** Raúl Eduardo Villa***

* A cargo de la jefatura del Servicio de Dermatología ** Médica dermatóloga de Planta. Docente de la Cátedra de Dermatología, UNC
*** Médico dermatopatólogo de Planta. Profesor Adjunto de la Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, UNC

Hospital "El Carmen" - Obra Social de Empleados Públicos (OSEP) - Mendoza - Rep. Argentina

Fecha recepción: 14/7/03

Fecha aprobación: 25/9/03

Resumen

Presentamos un paciente con carcinoma de vejiga que al comenzar tratamiento con instilaciones de mitomicina C inicia un cuadro esclerodermiforme, con compromiso severo de piel y pulmón, que lo lleva a la muerte. Realizamos una revisión de las drogas que pueden provocar cuadros de fibrosis y la capacidad de ésta de producirla en pulmón y vejiga. Queremos recalcar la importancia de comunicar este caso por su gravedad y no encontrar en la literatura a nivel de piel efectos colaterales similares al de nuestro paciente con la droga mencionada. (Dermatol Argent 2004; 1: 32-36)

Palabras clave: Reacción esclerodermiforme, mitomicina C, reacciones a drogas.

Abstract

We report a patient with carcinoma of the bladder. Upon commencement of treatment with instillations of mitomicina C, a morphea-like pattern began to appear, seriously compromising both the patient's skin and lung, and ultimately causing his death.

Having performed a search for the drugs that could cause fibrosis, we found that for mitomicin C this pattern has only been reported on the bladder or the lung.

We consider this to be the relevant point of this presentation, due to its fatal outcome. The available literature does not report side effects like the ones our patient presented during his therapy. (Dermatol Argent 2004; 1: 32-36)

Key words: Scleroderma-like reaction, mitomycin C, drug reaction.

Introducción

La mitomicina C es un antibiótico que, en combinación con otros fármacos antineoplásicos se utiliza en el tratamiento de los carcinomas de estómago, colon, páncreas, mama, próstata y otros, o como única medicación, por instilación directa, en el carcinoma superficial de la vejiga.^{1,2} Entre sus efectos tóxicos mucocutáneos se menciona estomatitis,² necrosis local severa en el sitio de la inyección³ y dermatitis con reacción de hipersensibilidad tipos III y IV.⁴

Caso clínico

Un individuo de sexo masculino y 67 años concurrió a la consulta porque desde hacía cinco meses notaba un endurecimiento progresivo de la piel de ambas manos, además de disminución de la función, ardor, prurito y dolor. El inicio de este trastorno coincidió con el de las instilaciones de mitomicina C en la vejiga tras ser operado por un carcinoma superficial.

La piel de las manos y los antebrazos estaba eritematosa, indura-

da y rígida, con edema no compresible y disminución marcada de la elasticidad. Había pérdida de vello y la rigidez dificultaba tanto la flexión como la extensión (Fotos 1 y 2).

Entre los antecedentes personales importantes el paciente refirió la extirpación, realizada seis meses antes, de un carcinoma superficial de vejiga, la iniciación inmediata del tratamiento con mitomicina C, que él relacionaba directamente con su cuadro dermatológico, y el hábito de gran fumador -más de 40 cigarrillos por día- desde su juventud, que no modificó durante toda su enfermedad a pesar de las reiteradas recomendaciones.

Se realizó el estudio histopatológico de la piel del dorso del dedo y del antebrazo. En ambas tomas se observó, con aumento menor, dermis gruesa y fibrosis hialina, en sectores con parches de infiltrado inflamatorio e hipocelularidad en el resto; los anexos eran escasos (Foto 3). Con mayor aumento, en la epidermis se observó edema intracelular e intercelular, vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos y distribución irregular del pigmento. En la dermis se observaron melanófagos e infiltrado en parches donde, además de los linfocitos, predominantes, se

veían algunos histiocitos, escasos mastocitos y un número regular de neutrófilos (Foto 4). También se halló un infiltrado periglandular sudoríparo sin necrosis del epitelio. Diagnóstico anatomopatológico: esclerosiis dérmica, debida tanto a esclerodermia como a cuadros esclerodermiformes entre los que se incluyen fascitis eosinofílica, enfermedad injerto versus huésped y reacción esclerosa por medicamentos.

Radiografía de tórax: hilios ectásicos densos e irregulares. Infiltración intersticial bilateral y retrocardíaca. Senos costodiafragmáticos libres.

Hemograma: Hc 53% y Hb 17,3 g%. GB 6.700. Eritrosedimentación: 9 mm. FAN (-), antígeno nuclear extraíble (-), Sclero (-), Resto s/p.

Evolución: después de la consulta dermatológica se suspendió la medicación intravesical y se inició tratamiento con nifedipina, colchicina y calcipotriol; sin embargo, continuaron apareciendo lesiones en los miembros inferiores y el tronco, tos con disnea progresiva que evolucionó a insuficiencia cardiorrespiratoria y muerte al año de haber iniciado el tratamiento con mitomicina C.



Foto 1. Manos induradas con eritema y edema.



Foto 2. Edema y esclerosiis en la región de los antebrazos.

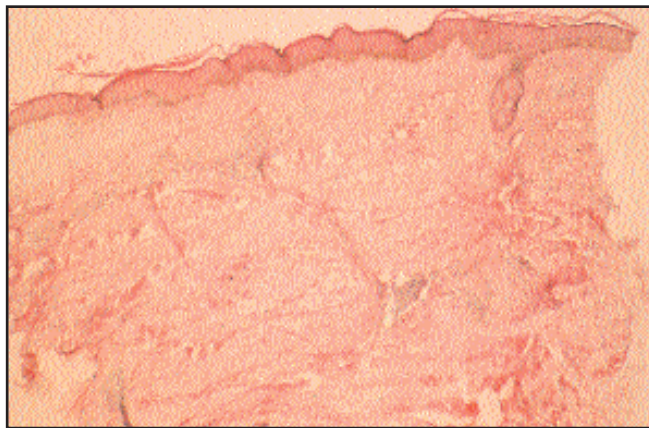


Foto 3. Con menor aumento se observa dermis gruesa, fibrosis hialina, parches de infiltrado inflamatorio.

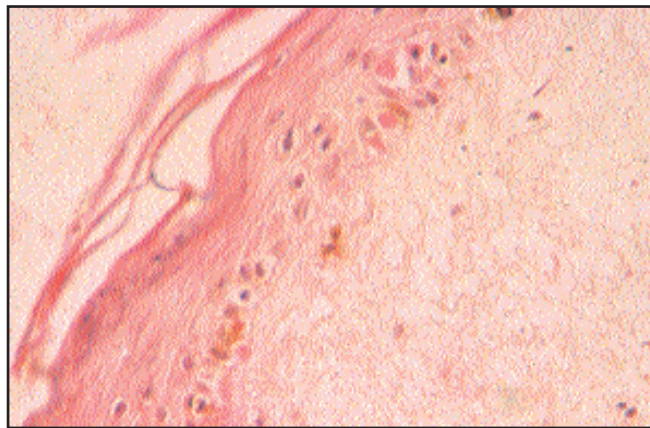


Foto 4. A mayor aumento, epidermis con edema intracelular e intercelular, vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos. En la dermis, melanófagos.

Cuadro 1. Fármacos y sustancias que producen reacciones esclerodermiformes**Esclerodermia y profesión:**

1. *Esclerodermia y silicosis*
2. *Esclerodermia y productos industriales*
 - a. Solventes: Clorados
Hidrocarburos aromáticos
 - b. Cloruro de vinilo
 - c. Resinas epoxi
 - d. Pesticidas

Esclerodermias iatrogénicas:

1. *Esclerodermias y plásticas mamarias*
2. *Esclerodermias y medicamentos:*
 - a. Bleomicina
 - b. Mitomicina C
 - c. Anorexígenos
 - d. Cocaína
 - e. Pentazocina
 - f. D-penicilamina
 - g. Fitonadiona (vitamina K) y otros
3. *Esclerodermias por ingestión masiva:*
 - a. Síndrome de los aceites tóxicos
 - b. Síndrome eosinofilia, mialgias y L-triptófano

Discusión

La mitomicina C es un antibiótico aislado de *Streptomyces caespitosus* por Wakaki y col., en 1958. No es específico de ninguna fase del ciclo celular, aunque es más activo en las fases G y S de la división. Se absorbe poco por vía oral, por lo cual se lo administra por vía intravenosa o en instilaciones directas en el carcinoma superficial de vejiga, para prevenir recidivas, al comienzo una vez por semana y después una vez por mes durante un tiempo prolongado. Se emplea en combinación con otros fármacos para el tratamiento de los carcinomas de estómago, colon, páncreas, mama, próstata y otros.

Sus efectos tóxicos pueden ser síntomas generales (fiebre y malestar), gastrointestinales (náuseas, vómito y diarrea), hemáticos (leucopenia notoria y trombocitopenia) y un síndrome urémico-hemolítico que es la manifestación tóxica más peligrosa. En el nivel cardiovascular, falla cardíaca congestiva, y en piel y mucosas: estomatitis, necrosis local severa en el sitio de la inyección y dermatitis con reacción de hipersensibilidad tipos III y IV. No hemos encontrado antecedentes de esclerosis dérmica.¹⁻⁴

La toxicidad pulmonar es un efecto poco frecuente de este fár-

maco. Los primeros casos se dieron a conocer en 1978. Desde entonces, distintos autores han tratado de entender el proceso clínico e histopatológico en los pacientes afectados. En 1980, Buzdar y col. estudiaron 6 pacientes tratados con mitomicina C intravenosa por carcinoma de mama, quienes presentaron daño pulmonar. El cuadro clínico estaba constituido por disnea, tos seca y neumonitis bilateral. Las radiografías de tórax fueron normales o mostraron neumonitis bilateral extensa. Los hallazgos anatomopatológicos consistían en daño alveolar difuso, con evolución a fibrosis pulmonar intersticial.⁵ Verweij y col. revisaron 37 pacientes para determinar la incidencia y la dependencia de la dosis. Observaron que menos del 10% de los pacientes tratados estaba en riesgo de padecer esta complicación, que se produjo con dosis acumulativas de 20 mg/m² o más.⁶ En 1990 Gatzelner y col. estudiaron la evolución histopatológica de las lesiones inducidas por este fármaco en el pulmón y observaron que comienza con engrosamiento irregular de las células endoteliales de los capilares y progresa a liberación de surfactante y activación de macrófagos alveolares, los cuales liberan mediadores que inician el proceso fibrótico en el pulmón.⁷

Post y col. llevaron a cabo estudios experimentales con instilaciones de este fármaco en la vejiga de ratones. Estos autores encontraron una buena tolerancia y recuperación de los daños una vez suspendido el fármaco. Por el contrario, Kats y col. informaron el caso de un paciente con carcinoma de vejiga tratado durante varios meses con mitomicina C, quien desarrolló una fibrosis irreversible de la pared vesical y pérdida de la función.^{8,9}

La fibrosis tisular puede desarrollarse en la piel y los órganos internos; si bien el prototipo de esta alteración es la esclerodermia, tanto localizada como sistémica, son numerosos los trastornos que se caracterizan por una afectación similar.^{10,11} En el Cuadro 1 presentamos las sustancias y los medicamentos capaces de producir este daño.^{2,12-15}

La bleomicina puede producir esclerosis en la piel y los pulmones, lo que estaría relacionado con una menor concentración de la hidrolasa que degrada el fármaco en esos tejidos, con mayor riesgo en pacientes con enfermedad pulmonar previa.²

Si bien no podemos precisar el mecanismo que desencadenó el cuadro, son sugestivos los siguientes datos:

- El paciente refiere el comienzo de su enfermedad en relación directa con la iniciación del tratamiento con instalaciones de mitomicina C en la vejiga.
- La reacción no dependió de la dosis, ya que los síntomas comenzaron inmediatamente después de iniciado el tratamien-

to y la enfermedad continuó a pesar de haberse suspendido la medicación.

- Puede haber influido que se tratara de un paciente gran fumador; hábito que mantuvo durante toda la enfermedad a pesar de la indicación de suspenderlo.
- El cuadro histológico tiene elementos morfológicos que apoyarían la etiología medicamentosa, como queratinocitos necróticos, vacuolización de la capa basal y melanófagos subepidérmicos, además de la presencia en el infiltrado inflamatorio de células no habituales en la esclerodermia, como los neutrófilos.
- Hay trabajos que publican la capacidad de este fármaco de producir fibrosis pulmonar y vesical.

Por todo esto, es posible que haya una relación directa entre el tratamiento con mitomicina C y la enfermedad cutánea, aunque la esclerosis en piel no ha sido informada previamente como efecto secundario. Podemos suponer que esta toxicidad, que también afectó el pulmón, fue favorecida por el hábito de gran fumador y tan severa que condujo al óbito del paciente.

.....
R. M. Ciancio: Martínez de Rozas 2055 (5500) Mendoza -
Rep. Argentina
E-mail: vrodriguezsa@ciudad.com.ar
.....



Referencias

1. PR Vademécum. Argentina 2000-IFD-CLIX.
2. Goodman & Gilman². Section X Chemotherapy of neoplastic diseases. The pharmacological basis of therapeutics. Editorial Ninth Edition 1996; 1225.
3. Harumi Aizawa, Hachiro Tagami. Delayed tissue necrosis due to mitomycin C. Acta Derm Venereol (Stockh) 1987;67:364-6.
4. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. Contact Dermatitis 2000; 42:74-6.
5. Buzdar AV, Legha SS, Luna MA, Tashima CK, et al. Pulmonary toxicity of mitomycin. Cancer 1980;15: 45:236-44.
6. Verweij J, van Zanter T, Souren T, et al. Prospective study on the dose relationship of mitomycin C induced interstitial pneumonitis. Cancer 1987;15:756-61.
7. Gastzeimeier U, Fasske E, Nowak U. Experimental and clinical data of the pulmonary toxicity on mitomycin C. Pneumologie 1990; 44 Suppl 1:201-3.
8. Post JG, te Poele JA, Oussoren Y, Stewart FA. Bladder damage in mice after single and repeated intravesical instillations of mitomycin C or doxorubicin. J Urol 1993;150:1965-9.
9. Katz G, Hackett RL, Wajzman Z. Bladder wall fibrosis following intravesical mitomycin treatment for superficial bladder cancer. Urology 1996;47:928-9.
10. Nudemberg y col. Avances en colagenopatías. Rosario - Argentina 1996. Immunopatología de la esclerodermia; pp 13.
11. Uitto J, Jiménez S. Fibrotic Skin Diseases Clinical Presentations, Etiologic Considerations, and Treatment Options. Editorial. Arch Dermatol 1990;126: 661-4.
12. J de la Espriella B, Crickx I. Sclérodémies et états sclérodémiformes induits par la silice et des agents chimiques ou médicamenteux. Ann Dermatol Venereol 1991;118:948-53.
13. I. Bournearias, A. Catot III. Syndrome éosinophilie-myalgies et L-tryptophane. Ann Dermatol Venereol 1991;118:962-8.
14. Iglesias Diez L, Vanaclocha Sebastian II F. Manifestations cutanées du syndrome des huiles toxiques. Ann Dermatol Venereol 1991;118:954-61.
15. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. Brit J Dermatol 1994;131:700-2.

Papulosis bowenoide: presentación de cuatro casos clínicos y actualización del tema

Bowenoid papulosis: presentation of four patients and an update.

Mario A. Marini,* Laura Remorino,** Francisca Starck,** José G. Casas***

* Jefe del Servicio de Dermatología ** Médicas dermatólogas del Servicio de Dermatología *** Jefe del Servicio de Patología y Profesor Titular de Patología (UBA)

Hospital Británico de Buenos Aires

Fecha recepción: 27/6/03

Fecha aprobación: 22/1/04

Resumen

La papulosis bowenoide es una neoplasia intraepitelial, poco frecuente de observar, multifocal, localizada en el área genitoanal de adultos jóvenes de ambos sexos, de curso benigno, asociada a HPVs. Posee características clínicas, patológicas, evolutivas y terapéuticas particulares que la diferencian de otras displasias.

En base a la observación de cuatro casos clínicos de papulosis bowenoide, se describen las distintas variables clínicas. Pápulas hiperpigmentadas (castaño-violeta-negro), máculo-pápulas leucoplasiformes (blanco-grisáceas) o plano-rosadas y las mixtas (con áreas hipopigmentadas); se refiere también su tratamiento y seguimiento y se revisa el tema con el fin de actualizar el mismo. (Dermatol Argent 2004; 1: 38-44)

Palabras clave: Papulosis bowenoide, neoplasia intraepitelial, imiquimod.

Abstract

Bowenoid papulosis is a benign, multifocal intraepithelial neoplasia of infrequent observation, localized in the genital and perianal area of young adults of both sexes. It is associated with HPVs. Its clinical, pathological, evolutive and therapeutic characteristics differentiate it from other tumors.

We describe four patients with diagnosis of bowenoid papulosis. Additionally we performed a bibliographic update. Clinical variants are described as: hyperpigmented papules (brown-lilac-black), leucoplasia-like maculopapules (white-grey or pink), and mixed lesions. The clinical presentation, follow-up and therapeutic options are discussed. (Dermatol Argent 2004; 1: 38-44)

Key words: Bowenoid papulosis, intraepithelial neoplasia, imiquimod.

Introducción

La papulosis bowenoide (PB) es una neoplasia intraepitelial, multifocal, localizada preferentemente en el área anogenital de adultos jóvenes, de curso benigno y asociada a distintos tipos de papilomavirus humano (HPV). Es una entidad que se observa con poca frecuencia caracterizada por una disociación clínico-

patológica, ya que su apariencia clínica benigna contrasta con los hallazgos histopatológicos, vinculables a un carcinoma epinocelular "in situ" tipo Bowen.

Describimos cuatro pacientes de nuestra casuística afectados por distintas variedades clínicas de PB, observados en los últimos tres años, quienes respondieron en forma dispar a las tera-

péuticas instituidas. Se realiza una revisión de la bibliografía, con el propósito de actualizar el tema, con atención especial en la ubicación nosológica de la PB en las diversas disciplinas médicas involucradas con ella (Patología, Ginecología, Urología, Infección y Dermatología).

Casos clínicos

Caso 1 (OP). Paciente de sexo masculino y 56 años, empleado.

Antecedentes heredofamiliares y personales: sin particularidades.

Enfermedad actual: un año antes de la consulta notó el desarrollo de una placa eritematoescamosa asintomática, ubicada en la piel de la cara anterior del pene. Medía 0,5 x 1 cm de diámetro, tenía forma de herradura y rodeaba parte de un nevo melanocítico compuesto sin hacer contacto con él.

Se llevó a cabo un estudio histopatológico cuyo resultado fue: epidermis con desorganización estructural y anisocariosis en todo su espesor, presencia de mitosis atípicas y células disqueratóticas. En la dermis superficial se observó una infiltración linfocitaria moderada. Estos hallazgos permitieron interpretar el cuadro como papulosis bowenoide.

Tratamiento: se efectuaron dos aplicaciones de criocirugía sin resultados favorables. En consecuencia se indicó la resección completa de la lesión sin que se presentaran recaídas hasta el presente (dos años y medio de seguimiento).

Caso 2 (JAP). Paciente de sexo masculino y 59 años, médico clínico.

Antecedentes heredofamiliares: sin particularidades.

Antecedentes personales: epiteloma espinocelular intraepidérmico en la mejilla izquierda, tratado con criocirugía seis años antes con buen resultado.

Enfermedad actual: lesión única papuloeritematosa de 2 mm, ubicada en el área izquierda, adyacente al frenillo del pene, asintomática.

Se decidió realizar biopsia escisional, la cual fue diagnóstica y terapéutica.

El estudio histopatológico reveló epitelio pavimentoso estratificado con acantosis moderada, hiperqueratosis, paraqueratosis focal, papilomatosis moderada y presencia de atipias focales, con macrocariosis e imágenes de apoptosis. En el corion superficial había una infiltración linfocitaria moderada. El diagnóstico fue papulosis bowenoide.

El paciente evolucionó bien, sin recaídas hasta el presente (un año de seguimiento).

Caso 3 (SLR). Paciente de sexo masculino y 25 años, odontólogo.

Antecedentes heredofamiliares y personales: sin particularidades.

Enfermedad actual: un mes antes de la consulta observó el desarrollo de una placa redondeada de superficie lisa, eritematogri-

sácea, de 1 cm de diámetro de límites netos ligeramente elevados y centro deprimido, algo indurada a la palpación y asintomática. Estaba ubicada en el centro del glande, junto al surco balanoprepucial (Foto 1).

Se realizó una biopsia y el estudio histopatológico informó: epitelio pavimentoso estratificado con paraqueratosis focal y acantosis moderada. La capa granulosa estaba presente en sectores y los caracteres estructurales se hallaban conservados. Sobre un fondo de queratinocitos basales y espinosos, que conservaban la maduración hacia la superficie, aparecían en forma aislada algunos con macrocariosis e hiper cromasia, como también algunas imágenes de mitosis. Otras células presentaban fenómenos de apoptosis. En la dermis superficial había una infiltración linfocitaria moderada, con fenómenos de exocitosis. Este cuadro histológico se interpretó como papulosis bowenoide.

Tratamiento: se practicaron tres ciclos de criocirugía con buena evolución, sin recidiva a los tres años de seguimiento.

Caso 4. Paciente de sexo masculino y 32 años, comerciante.

Antecedentes heredofamiliares y personales: sin particularidades.

Enfermedad actual: dos años antes de la consulta notó la presencia de múltiples lesiones papulosas algo vegetantes, de pocos milímetros, ubicadas en la piel del pene, el glande y el escroto. Tenían un color pardo-grisáceo, tendían a confluir en algunas áreas y eran asintomáticas (Foto 2). El estudio histopatológico permitió confirmar la PB.

Tratamiento: los urólogos le habían efectuado una postectomía (cuando las lesiones verrugosas se localizaban casi exclusivamente en el borde libre del prepucio) sin resultados favorables. Asimismo, se efectuaron múltiples tratamientos destructivos locales, como electrocoagulación y criocirugía (varias sesiones), con recaída de las lesiones en forma casi inmediata. Por este motivo se indicó imiquimod tópico, en un esquema de aplicación trisemanal por 16 semanas, que tampoco dio buen resultado ya que sólo produjo mejorías parciales.

Es importante mencionar que estos pacientes no presentaban inmunodepresión asociada de ninguna etiología (HIV-negativos, hemograma y fórmula leucocitaria normales).

Comentarios

Aunque sobre este tema se conocen publicaciones de 1970, como la de Lloyd,¹ fueron Wade, Kopf y Ackerman^{2,3} quienes, entre 1978 y 1979, utilizaron por primera vez el término "papulosis bowenoide" y definieron algunos de sus elementos característicos, como la afectación de personas jóvenes, el compromiso genital, la multiplicidad de lesiones y la falta de correlación clínico-patológica, representada por una imagen histopatológica correspondiente a un carcinoma espinocelular "in situ" que contrasta con la apariencia benigna y poco significativa de las lesiones clínicas maculopapulosas.



Foto 1. Caso 3: Placa redondeada de superficie lisa eritemato-grisácea, de 1 cm de diámetro, límites netos ligeramente elevados y centro deprimido, algo indurada a la palpación y asintomática.

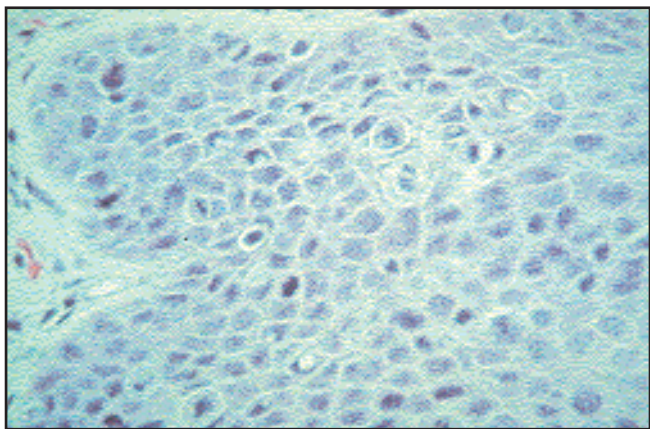


Foto 3. El examen histopatológico muestra una pérdida de la arquitectura epidérmica. Se presenta con un aspecto hiperplásico e hiperqueratósico, con acantosis, paraqueratosis e hipergranulosis focal, papilomatosis y queratinocitos con múltiples núcleos agrupados, grandes, hiper cromáticos y pleomorfos. Puede haber disqueratosis y mitosis atípicas. El acrosiringio está comprometido pero el acrotriquio está presente.

El enfoque y la ubicación nosológica de esta entidad varía de acuerdo con la especialidad que la considere. Desde una perspectiva patológica, la PB se incluye dentro de los carcinomas espinocelulares "in situ", junto a la enfermedad de Bowen, la eritroplasia de Queyrat y el carcinoma espinocelular "in situ" propiamente dicho. Si bien estas entidades poseen rasgos histopatológicos comunes, varían de manera considerable en sus formas de presentación.^{4,5}

Desde el punto de vista ginecológico y urológico, las neoplasias intraepiteliales (IN) se clasifican como de grados I, II o III, en función de que la displasia presente en la epidermis sea leve,



Foto 2. Caso 4: Múltiples lesiones papulosas algo vegetantes, de pocos milímetros y color pardo-grisáceo. Están ubicadas en la piel del pene, el glande y el escroto. Tienden a confluir en algunas áreas y son asintomáticas.

moderada o severa, incluyendo el carcinoma "in situ" dentro de esta última. Los términos utilizados son VIN, CIN o PIN, de acuerdo con que se localice en la vagina, el cuello del útero o el pene. A partir del acuerdo de Bethesda pasaron a denominarse "lesiones intraepiteliales de células escamosas" (SIL) y se las clasificó como de bajo grado (Low) y de alto grado (High). El carcinoma "in situ" se considera de alto grado (Cuadro 1).⁶

Los HPVs aislados con más frecuencia de las lesiones de PB pertenecen a los tipos 16, 18 y 33 (en especial el primero) que son los de mayor potencial carcinógeno. También se detectaron los tipos 39, 52 y 67.⁷⁻¹⁰ Debido a esta asociación, los infectólogos in-

Cuadro 1. Clasificación de las displasias intraepiteliales.

Neoplasias intraepitelial (IN) – ISSVD	Lesión intraepitelial de células escamosas (SIL) – Bethesda
I Displasia leve	BG (L) Bajo grado
II Displasia moderada	AG (H) Alto grado
III Displasia severa	
III Carcinoma "in situ"	

Cuadro 2. Formas de presentación de PB.

Variedad clínica	Números de lesiones	Diagnóstico diferencial
Pápulas hiperpigmentadas (castaño, violeta, negro) (PH)	Múltiples (a veces confluentes)	Lentigos, nevos melanocíticos, liquen plano, angioqueratomas, epiteloma basocelular
Maculopápulas (MP) Leucoplasiforme (blanco-grisácea) (L) Plano-rosadas (PR)	Únicas o múltiples Únicas o múltiples	LEA, vitíligo Liquen plano erosivo, eccema, dermatitis seborreica, vestibulitis
Mixtas (con áreas hipopigmentadas)	Únicas o múltiples	=

cluyen la PB dentro de las virosis cutaneomucosas y, por ser de localización anogenital y el contacto sexual la vía de contagio más frecuente, los dermatólogos la incluyen entre las enfermedades de transmisión sexual. Todas estas opciones propuestas para la PB por las distintas especialidades médicas: carcinoma espinocelular "in situ", neoplasia intraepitelial III o SIL de alto grado, virosis y ETS, son válidas.

Si bien es una entidad que se observa con poca frecuencia, es probable que exista un gran número de pacientes subdiagnosticados. Afecta preferentemente a adultos jóvenes (menos de 40 años) pero se han informado casos en niños de 2 años y en adultos de hasta 60 años. La incidencia es la misma para ambos sexos; por otra parte, en un tercio de los pacientes con PB tiene antecedentes de verrugas genitales.^{6,11} Hay casos de PB en pacientes HIV+ con una evolución más tórpida de las lesiones.¹²

En los hombres las lesiones a menudo se hallan en el glande y la piel del pene; en menor grado en el escroto y áreas vecinas. En las mujeres la zona más comprometida es la vulva y el perineo, y es menos común en el área perianal. Se han comunicado localizaciones extragenitales, como la cara, el cuello, el abdomen o la mucosa bucal, pero son excepcionales¹³ y suelen relacionarse con inmunodepresión.

Se describen cuatro formas de presentación,^{14,15} la más frecuente es la papulosa hiperpigmentada. Las lesiones se localizan en el área de los genitales externos y por lo general son pápulas múltiples (2 a 30 elementos), pequeñas (0,2 a 3,5 cm) y de color castaño, violeta o negro (el pigmento se debería a una síntesis aumentada de melanina y pasaje de ésta a la dermis). Su superficie es ligeramente sobre-elevada y aterciopelada, aunque a veces puede ser áspera y verrugosa. Las pápulas suelen confluir

para formar placas de algunos centímetros. Por lo general son asintomáticas o levemente pruriginosas (caso 4). Los diagnósticos diferenciales abarcan lentigos, verrugas genitales, queratosis seborreicas, nevo epidérmico, nevos melanocíticos, melanoma, liquen plano, angioqueratomas y epiteloma basocelular nodular pigmentado.

La forma maculopapulosa puede tener dos variantes clínicas, de acuerdo con la coloración y otras características semiológicas. La blancogrisácea o leucoplasiforme (caso 3) se presenta más a menudo como una placa única, blanquecina y poco sobrelevada, aunque en ocasiones puede haber varias lesiones con tendencia a coalescer y formar otras de tamaño mayor. Suelen localizarse del lado cutáneo de los genitales externos y los diagnósticos diferenciales incluyen el liquen plano, el liquen escleroso y atrófico, y el vitiligo. La segunda variante se expresa como lesiones planas rosadas (casos 1 y 2). Pueden ser únicas o múltiples, son de bordes netos y asintomáticas. Se localizan en las mucosas y sobre su superficie se puede apreciar el punteado vascular característico de las verrugas genitales. Los diagnósticos diferenciales abarcan la sífilis secundaria, el liquen plano, el ecema, la dermatitis seborreica, la psoriasis, la balanitis plasmocitaria de Zoon, la eritoplasia de Queyrat y el sarcoma de Kaposi. Hay también una forma mixta, que combina las características de las anteriores y presenta áreas hipopigmentadas e hiperpigmentadas.

El examen histopatológico muestra una pérdida de la arquitectura epidérmica. Se presenta con un aspecto hiperplásico e hiperqueratósico, con acantosis, paraqueratosis e hipergranulosis focal, papilomatosis y queratinocitos con múltiples núcleos agrupados, grandes, hiper cromáticos y pleomorfos. Puede haber disqueratosis y mitosis atípicas (Foto 3). El acrosiringio está comprometido pero no el acrotiquio, rasgo que diferencia esta entidad de la enfermedad de Bowen, al igual que la presencia de un infiltrado inflamatorio dérmico con vasos dilatados y tortuosos.

Los diagnósticos histopatológicos diferenciales abarcan el carcinoma espinocelular "in situ", la enfermedad de Bowen, la eritoplasia de Queyrat y otros procesos como las verrugas genitales tratadas con podófilo, que se caracterizan por un aumento aparente del recuento mitótico debido a la detención de las mitosis. No debe observarse agrupamiento nuclear (crowding) ni otras alteraciones nucleares presentes en el VIN o el PIN III. La atipia multinucleada es un cambio reactivo que puede simular un condiloma, un VIN o un PIN III. En este proceso de multinucleación los núcleos son pequeños y el epitelio vecino aparece normal.

Con el nombre de papulosis pseudobowenoide se designa una entidad con algunos de los cambios celulares superficiales que se ven en el VIN-PIN III, en forma específica queratinocitos disqueratósicos y células "target like", características de queratinocitos en degeneración. No se observa atipia parabasal. Al parecer representa una forma no habitual de condiloma, una respuesta

poco común del huésped o ambas cosas.¹⁶

Se considera que la PB es una forma de carcinoma espinocelular "in situ" de bajo grado de malignidad, que con frecuencia autoinvoluciona (p. ej., posparto) y en raras ocasiones progresa a formas invasoras. Sin embargo, la presencia de HPV de alto riesgo carcinogénico (en especial el 16) es un factor que obliga a ser cauto, debido a la alta incidencia de cáncer cervical que se observa en las parejas de pacientes con PB; por lo tanto, siempre se recomienda llevar a cabo el tratamiento.⁴

Hay una serie de técnicas terapéuticas propuestas: resección quirúrgica de las lesiones o destrucción de éstas por medio de electrocoagulación, radiofrecuencia, criocirugía, y láser de CO₂ o erbio, entre otras.

Los tratamientos con 5-fluorouracilo y el podófilo no estarían indicados, en especial en el caso de lesiones persistentes o recurrentes, por el poder mutagénico de estos fármacos.

Se describió un paciente HIV+ que evolucionó favorablemente con la aplicación de cidofovir en crema al 0.4 a 0.5%¹⁷⁻¹⁹ Este fármaco es un análogo de nucleótido de gran actividad contra una variedad de virus DNA.

El imiquimod 5% en crema es un inmunomodulador tópico que determina la producción endógena de interferón y otras citocinas. Su uso para el tratamiento de la PB se propuso hace poco,^{20,21} solo o en combinación con las terapias descriptas; con ello se procura la resolución de las lesiones pero también la formación de memoria inmunitaria, ya que no son infrecuentes las recidivas. Los resultados en el paciente 4 no fueron del todo satisfactorios.

En el caso de los pacientes HIV+ que reciben terapia HAART y mejoran su "status inmunitario", también se induce la remisión de la PB. Recordemos que el valor crítico de CD4 estipulado en estos casos es 200/mm³.²²⁻²⁴

El control postratamiento de los pacientes debe ser estricto y prolongado, en especial en las mujeres, como también en las parejas femeninas de los varones portadores de PB, por tratarse de una enfermedad asociada con HPV oncogénicos con tendencia a comprometer el cuello uterino. En el seguimiento, en el 75% de las parejas femeninas de hombres con PB se desarrollará infección por este virus [HPV de alto grado de malignidad (CIN III) en el 50% de ellas]. La mujer con PB debe controlar en forma permanente su cuello uterino.^{4,25,26} La transformación en un carcinoma invasor es muy infrecuente; se observó fundamentalmente en lesiones extendidas, antiguas, en mujeres añasas (30%) y en inmunocomprometidos.

Conclusiones

La papulosis bowenoide es una neoplasia intraepitelial que se observa con poca frecuencia. Es multifocal, se localiza en el área anogenital de adultos jóvenes de ambos sexos, tiene un curso benigno y se asocia con HPV. Posee características clínicas, patológicas, evolutivas y terapéuticas particulares que la diferencian

de otras neoplasias intraepiteliales (IN III o SIL de alto grado). Se caracteriza por la presencia de lesiones de aspecto benigno -múltiples pápulas hiperpigmentadas o maculopápulas leucoplasiformes o rosadas- acompañadas por una histología intimidante, con imagen de carcinoma "in situ" tipo Bowen. Por lo general es producida por el HPV¹⁶ (con importantes implicaciones, ya que se trata de un virus de alto riesgo oncogénico). Su comportamiento es menos agresivo que el de las otras IN III, ya

que con frecuencia es autorresolutivo; la evolución a carcinoma invasor es excepcional. Se sugieren tratamientos no agresivos, simplemente la resección conservadora de las lesiones y seguimiento de por vida.

.....
M. A. Marini: José Bonifacio 634 (1424) Buenos Aires - Rep. Argentina.
.....



Referencias

- Lloyd KM. Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. *Arch Dermatol* 1970; 101:48-51.
- Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer* 1978;42:1890.
- Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the genitalia. *Arch Dermatol* 2002;147:1159-65.
- Porter WM, Francies N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1159-65.
- Patterson JW, Kao G, Graham J, et al. Bowenoid papulosis: a clinicopathologic study with ultrastructural observation. *Cancer* 1986;57:836-8.
- Pfeffer C, Garrido MG, Bergero A, et al. Papulosis Bowenoides genitoanal y carcinoma de margen anal. *Dermatol Argent* 1997;3:226-8.
- Pala S, Poleva I, Vocaturu A. The presence of HPV types 6/11, 16/18, 31/33/51 in bowenoid papulosis demonstrated by DNA in situ hybridization. *Int J STD AIDS* 2000;11:823-4.
- Yoneta A, Yamashita T, Jin HY, Iwasawa A, Kondo S, Jimbow K. Development of squamous cell carcinoma by two high risk human papillomaviruses (HPVs), a novel HPV 67 and 31 from bowenoid papulosis. *Br J Dermatol* 2000;143:604-8.
- Wade TR. Bowenoid papulosis in cancer of the skin (Friedman R). WB Saunders Co. Philadelphia (USA), 1991. Pag 95-100
- Gross GE, Barraso GE. Human papilloma virus infection. Ullstein Mosby Ed. Berlin 1997. Pag 332-352.
- Marini MA, Oxilia MR. Las enfermedades de transmisión sexual en los tiempos del sida. Ed Marymar, Buenos Aires, Argentina, 1999. Pág 116-117.
- Purnell D, Ilchyshin A, Jenkins D, Salim A, Sath R, Snead D. Isolated human papillomavirus 18-positive extragenital bowenoid papulosis and idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Br J Dermatol* 2001; 144:619-21.
- Olhoffer IH, Davidson D, Longley J et al. Faced bowenoid papulosis secondary to human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol* 1999;140(4):761-2.
- Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, et al. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: Risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:433-43.
- Nucci MR, Genest DR, Tate JE, et al: Pseudobowenoid change of the vulva: a histologic variant of untreated condylata acuminatum. *Mod Pathol* 1996;9(4):375-9.
- Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, et al. Intralesional or topical cidofovir (HPMPC.VIS-TIDE) for the treatment of recurrent genital warts in HIV-1-infected patient. *AIDS* 1999; 13:1978-80.
- Zabawski EJ Jr, Cockerell CJ. Topical and intralesional cidofovir: a review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Dermatol* 1998;29:741-5.
- Descaps V, Duval X, Grossin M, et al. Topical cidofovir for Bowenoid papulosis in a HIV-infected patient. *Br J Dermatol* 2001;144:642-3.
- Petrow W, Gerdson R, Uerlich M, et al. Successful topical immunotherapy of Bowenoid papulosis with imiquimod. *Br J Dermatol* 145:1022-3.
- Redondo P, Llorent P. Topical imiquimod for Bowenoid papulosis in an HIV positive woman. *Acta Derm Venereol* 2002;82:212-3.
- Tyring SK, Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(Suppl):S18-S26.
- Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: A case report. *J Am Acad Dermatol* 2002; (Suppl):S225-S228.
- Conant M. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(Suppl): S27-S30.
- Schartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:261-4.
- McLachlin CM, Mutter GL, Crum CP. Multinucleated atypia of the vulva. Report of a distant entity not associated with human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1233-9.
- Jabonska S, Majeuski S. Bowenoid papulosis transforming into a squamous cell carcinoma of the genitalia (Letter). *Br J Demartol* 2001;145:1022-3.

Acroqueratodermias marginales: a propósito de dos casos

Marginal acrokeratodermas: in relation with two cases

Yanina Mohr,* Laura López,** Elina Dancziger,*** Andrea Gersztein,**** Eduardo Zeitlin,*****
Ana Kaminsky*****

* Médica Concurrente - Carrera de Especialista SAD 2do año. ** Médica dermatóloga. *** Médica de planta. **** Médica residente de 2do año de Patología. ***** Jefe del Servicio de Patología. ***** Profesora Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA

Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand

Fecha recepción: 25/09/03

Fecha aprobación: 12/01/04

Resumen

El grupo de las acroqueratodermias marginales incluye varias entidades de características similares y de difícil ubicación nosológica. Se presenta un caso de acroqueratoelastoidosis de Costa y otro de colagenosis marginal de las manos. Éstas son las patologías más relevantes del grupo, ya que las otras son solo sus variantes.

Se describen las características clínicas e histopatológicas de cada una de ellas y se considera su ubicación dentro de las acroqueratodermias marginales. (Dermatol Argent 2004; 1: 46-50)

Palabra clave: acroqueratoderma

Abstract

The marginal acrokeratodermas group includes several entities of similar characteristics and difficult classification.

We present a case of acrokeratoelastoidosis of Costa, as well as a case of collagenosis of the margins of the hands, being these the most relevant variants of the group. Clinical and histopathological features of each of them are described, and their classification among the marginal acrokeratodermas is considered. (Dermatol Argent 2004; 1: 46-50)

Keyword: acrokeratoderma

Introducción

El grupo de las acroqueratodermias marginales incluye varias entidades de características similares y de difícil ubicación nosológica.

La colagenosis marginal de las manos (CMM), descrita por Burks en 1959,¹ ha recibido diferentes nombres, entre ellos queratoelastoidosis marginal de las manos,² pero se diferencia claramente de

la acroqueratoelastoidosis de Costa (AQE) descrita en 1953.³

Esta nomenclatura ha creado bastante confusión, a lo que se suma la difícil distinción clínica entre las entidades del grupo.

Presentamos un paciente con diagnóstico de CMM y otro con diagnóstico de AQE; se describen sus características clínicas e histológicas, así como su relación con otras formas de acroqueratodermias marginales.

Caso 1

Una mujer de 65 años, con diabetes tipo II insulinodependiente e hipertensa, concurrió a la consulta por onicomiosis en ambos pulgares. En el examen físico se observó una placa lineal indurada en la mano derecha, levemente eritematosa y con un surco medial superficial que abarcaba toda su longitud. La placa se extendía a lo largo de la unión dorsopalmar, entre el dedo índice y el pulgar (Foto 1). En las eminencias tenar e hipotenar había otras lesiones eritematosas con sectores deprimidos y descamación leve (Foto 2).

En la mano izquierda se observó una placa similar, pero menos extensa.

La lesión tenía más de 10 años de evolución y siempre fue asintomática.

La paciente no refirió antecedentes familiares de patología similar y carecía de historia de exposición al sol y de trabajos manuales intensos.

El estudio histopatológico (Incl. No 183.408) reveló hiperqueratosis con aplanamiento epidérmico sin compromiso de la dermis papilar superior. En la unión de la dermis papilar con la reticular se observaron haces de colágeno engrosados dispuestos perpendicularmente a la epidermis (Foto 3). Se evidenciaron depósitos de calcio y material basófilo amorfo; la dermis reticular profunda estaba conservada.

Con la tinción de Verhoeff para fibras elásticas se observó que éstas se agrupaban entre los haces de colágeno.

Caso 2

Una mujer de 53 años concurrió a la consulta por presentar, en ambas palmas, pápulas queratósicas de color piel normal. Estaban formadas por elementos redondeados pequeños de aspecto traslúcido. La tendencia de estos elementos a agruparse hacía que las eminencias tenar e hipotenar tuvieran un aspecto en empedrado (Foto 4). El resto del tegumento no presentaba anomalías.



Foto 1. Colagenosis marginal de las manos (CMM). Placa lineal indurada.



Foto 2. CMM. Lesiones en eminencias, tenar e hipotenar.

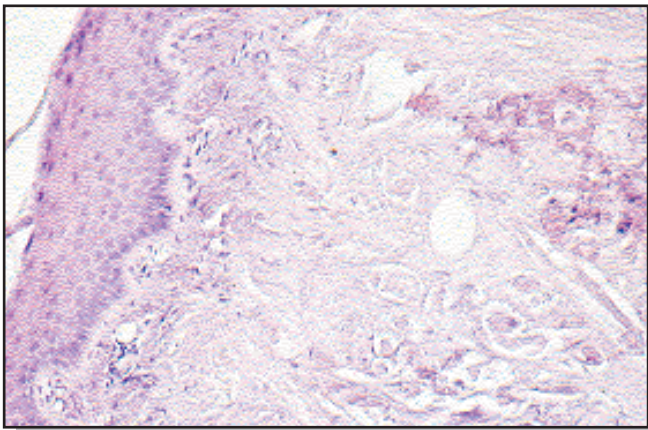


Foto 3. CMM. HE 10X. Fibras colágenas engrosadas perpendiculares a la epidermis.



Foto 4. Acroqueratolastoidosis de Costa. (AGE). Pápulas queratósicas.

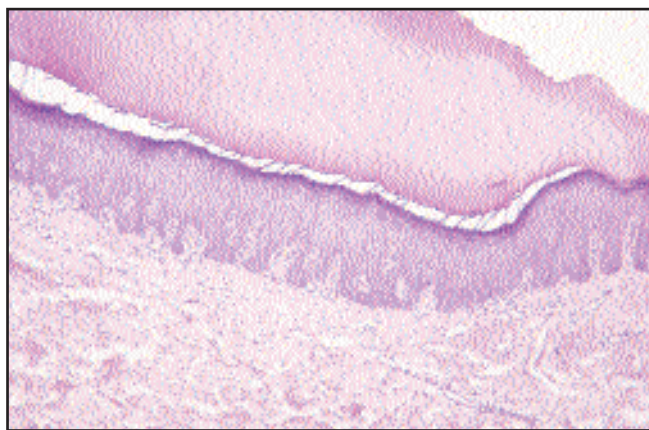


Foto 5. AQE (HE 4X) Hiperqueratosis ortoqueratósica.

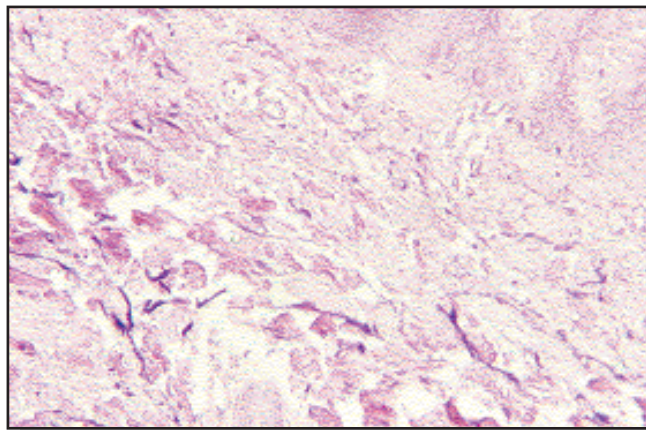


Foto 6. AQE tinción argéntica que evidencia la elastorrhexis (10X)

La paciente carecía de antecedentes familiares de la misma patología de traumatismo o fricción manual.

Estudio histopatológico (Incl. No 181.935): epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica de tipo compacto y acantosis leve (Foto 5). Con tinción argéntica, en la dermis reticular se observó adelgazamiento y disminución de las fibras elásticas, así como una elastorrhexis mínima (Foto 6). Estos hallazgos son compatibles con la acroqueratoelastoidosis de Costa.

Comentarios

La CMM es un trastorno crónico, degenerativo, asintomático y lentamente progresivo. Por lo general afecta a personas mayores (edad promedio, 71 años).⁴ Se describió una relación con la exposición prolongada al sol y los traumatismos repetidos.²

Es probable que el daño actínico coexista con el hallazgo de CMM, pero no es el factor fundamental en su patogenia. Los fibroblastos son las células que intervienen en la formación y regeneración del colágeno, por lo que un defecto en ellos podría conducir a las anormalidades que caracterizan la CMM.⁵

La coalescencia de pápulas pequeñas forma las placas lineales firmes que se observan en el examen físico. Esas placas pueden ser levemente amarillentas o eritematosas y se extienden a lo largo de la unión dorsopalmar de ambas manos, en general entre el índice y el pulgar. El borde cubital de la mano puede estar afectado, como también, aunque con menos frecuencia, los márgenes de los dedos mayor e índice. La superficie de las placas puede ser escamosa o suave y brillante, con presencia de telangiectasias. Algunas pueden tener un surco superficial que recorre toda su longitud.^{1,2,6}

La epidermis revela hiperqueratosis, la cual, según se informó, es acantósica o atrófica.^{1,4,5,7} La alteración más sobresaliente se observa en la unión de la dermis papilar con la reticular, donde los haces de colágeno engrosados se disponen en dirección per-

pendicular a la superficie.^{1,4,7} Entre ellos se observan fibras elásticas agrupadas y material amorfo derivado de la degeneración fibrilar. Se han descrito depósitos de calcio en las fibras elásticas degeneradas, BEM (masas elastósicas basófilas),⁴ aunque este hallazgo no es constante. En estudios recientes se demostraron anticuerpos antidesmosina (componente de las fibras elásticas) que explicarían los depósitos cálcicos.⁸ Estas hipótesis deben confirmarse.

Los casos típicos de AQE se caracterizan por la aparición de pápulas queratósicas pequeñas, redondeadas o poligonales, de superficie lisa y aspecto traslúcido, similares a perlas córneas. Se localizan en las palmas y las plantas, pero en ocasiones también comprometen la cara anterior de las piernas y la región maleolar. Se presentan como elementos aislados o agrupados en placas discretas.^{4,9-11} Son asintomáticas, aunque pueden acompañarse con hiperhidrosis.¹²

No hay una raza en la que este trastorno predomine, suele iniciarse en la adolescencia o la juventud temprana y las mujeres son afectadas con mayor frecuencia. Se considera que es una genodermatosis con herencia autosómica dominante y penetrancia variable; se cree que la alteración génica se encuentra en el cromosoma 2^{9,13} pero también se informaron casos esporádicos.⁶

En el estudio histológico la epidermis se observa con acantosis moderada e hiperqueratosis ortoqueratósica. En el estrato córneo es característica la presencia de "nódulos queratósicos" o pápulas córneas, formados como consecuencia de la sobreproducción de filagrina. En la dermis reticular las fibras elásticas pueden estar adelgazadas o engrosadas, pero es la elastorrhexis la anomalía determinante de esta entidad.⁵

En cuanto a la fisiopatogenia, estudios de microscopía electrónica demostraron que en la dermis reticular hay un menor número de fibroblastos, los cuales poseen gránulos densos que contienen moléculas precursoras de las fibras elásticas. Esto sugiere una alteración de la formación de material elástico por estas células.¹⁴

Cuadro 1. Acroqueratodermias marginales clasificadas por Rongioletti y col. (adaptación)

Hereditarias	Con elastorrexis	AQE
	Sin elastorrexis	HFA
		QPP-tp
		AQPH
		QAM
Adquiridas		CMM
		CPD

AQE, acroqueratoelastoidosis de Costa; HFA, hiperqueratosis focal acral; QPP-tp, queratodermia palmoplantar tipo punctata; AQPH, acroqueratodermia papulotraslúcida hereditaria; QAM, queratosis acral en mosaico; CMM, colagenosis marginal de las manos; CPD, calcinosis papular digital.

Cuadro 2.

		AQE	HFA	QAM	AQPHÍ	CMM	CPD
Examen físico	Clínica	Pápulas translúcidas que pueden confluir para formar placas de aspecto en empedrado			Menor cantidad de pápulas translúcidas	Placas firmes, induradas, amarillas o eritematosas. Surco medial superficial	
	Ubicación	Manos: eminencias tenar e hipotenar. Pies: en ocasiones en la cara anterior de las piernas			Manos	Manos: unión dorsopalmar	
	Herencia	Autosómica dominante. Puede ser adquirida Adquirida				Adquirida	
Histología	Epidermis	Ortohiperqueratosis, pápulas córneas con cúmulos de filagrina				Hiperqueratosis. Acanthosis/atrofia	
	Dermis	Fibras elásticas engrosadas o adelgazadas. Elastorrexis	Sin particularidades			Dermis papilar superior respetada. Distorsión de fibras de colágeno. Fibras elásticas entremezcladas. Depósitos de calcio ocasionales	Ídem CMM. Depósitos de calcio siempre presentes

AQE, acroqueratoelastoidosis de Costa; HFA, hiperqueratosis focal acral; GAM, queratosis acral en mosaico; AQPH, acroqueratodermia papulotraslúcida hereditaria; CMM, acolagenosis marginal de las manos; CPD, calcinosis papular digital.

Si bien la AQE y la CMM son dos patologías claramente diferentes,¹⁵ no sucede lo mismo con los otros tipos de acroqueratodermias marginales: hiperqueratosis focal acral (HFA), queratosis acral en mosaico (QAM), acroqueratodermia papulotraslúcida hereditaria (QPTH), queratodermia palmoplantar tipo punctata (QPP-

tp), AQE de Matthews-Harman y calcinosis papular digital (CPD).^{4,16} La clasificación de estas entidades ha sido problemática. Rongioletti y col.¹⁷ propusieron la división de las acroqueratodermias en hereditarias –con elastorrexis y sin ella– y adquiridas (Cuadro 1).

Desde otra postura, Abulafia y Vignale⁷ consideran que hay dos entidades principales: AQE y CMM; las demás (excepto CPD) serían variantes de la primera, originadas en la expresión génica diferente. La CPD no es más que una forma de CMM en la cual los depósitos de calcio son constantes (Cuadro 2).

Para estos autores los cambios epidérmicos en la AQE son diagnósticos e iguales para todas sus variantes: pápulas córneas con cúmulos de filagrina.

Las diferencias entre ellas se encuentran en el nivel dérmico, donde la AQE se presenta con fibras elásticas engrosadas o adelgazadas (o de ambos tipos) pero siempre con elastorrexis, mientras que en las otras variantes no hay cambios en este nivel.

Se puede concluir que la distinción principal entre las acroqueratodermias marginales es clínica y, en principio, debe hacerse entre AQE y CMM. Si se arriba al diagnóstico de AQE, el estudio

histológico determinará si se trata de la entidad descrita por Costa o si es una de sus variantes, según las alteraciones dérmicas que se encuentren.

El diagnóstico de CMM se confirmará mediante el estudio histopatológico por la presencia de haces de colágeno engrosados, perpendiculares a la epidermis, con fibras elásticas entremezcladas.

Consideramos que la clasificación de Abulafia y Vignale⁵ simplifica la agrupación y permite una mejor correlación clínico-histológica de estas patologías.

.....
Y. Mohr: Dorrego 2765 10 "B" 2do. cuerpo (1425) Buenos Aires -
Rep. Argentina
E-mail: yaninamohr@ciudad.com.ar
.....



Referencias

- Burks JW, Wise LJ, Clark WH. Degenerative collagenous plaques of the hands. *Arch Dermatol* 1960;82:362-6.
- Koscard E. Keratoelastoidosis marginalis of the hands. *Dermatológica* 1964;131:169-75.
- Costa OG. Acrokeratoelastoidosis. *Dermatology* 1953;107:164-8.
- Jordaan HF, Rossouw DJ. Digital papular calcific elastosis: a histopathological, histochemical and ultrastructural study of 20 patients. *J Cutan Pathol*. 1990;17:358-70.
- Abulafia J, Vignale RA. Degenerative collagenous plaques of the hands and acrokeratoelastoidosis. *Patogénesis and relationship with knuckle pads. Int J Dermatol* 2000;39:424-32.
- de Boer EM, van Dijk E. Acrokeratoelastoidosis. A spectrum of diseases. *Dermatológica* 1985;171:8-11.
- Cordero AA, Abulafia J, Franco N. Colagenosis marginal de las manos. *Arch Argent Dermatol* 1969;T XIX, Nros.3 y 4: 233-5.
- Torres Peris V, Alonso Medina A. Piel Normal. Fibras elásticas. *Piel* 1990;4:17-28.
- Bogle M, et al. Acrokeratoelastoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:448-51.
- Marini MA, Palacios AM, Quaife LV y col. Acrokeratoelastoidosis. *Rev Arg Derm* 1984; 65:195-200.
- Redondo Mateo J, Niembro de Rasche E. Acrokeratoelastoidosis. *Med Cut I L A* 1990; 18:245-48.
- Kaminsky A, Jaimovich L. Acrokeratoelastoidosis. *Rev Arg Dermatol* 1965;45:69.
- Greiner J, Kruger J, Palden L, et al. A linkage study of acrokeratoelastoidosis: posible mapping to chromosome 2. *Hum Genet* 1983;63:222-27.
- Hight AS, Rook A, Andersen JR. Acrokeratoelastoidosis. *Br J Dermatol* 1982;106:337-44.
- Rahbari H. Acrokeratoelastoidosis and keratoelastoidosis marginalis-any relation? *J Am Acad Dermatol* 1981;5:348-50.
- Mortimore RJ, Conrad RJ. Collagenous and elastotic marginal plaques of the hands. *Austral J Dermatol* 2001;42:211-13.
- Rongioletti F, Betti R, Crosti C, et al. Marginal papular acrokeratodermas: a unified nosography for focal acral hyperkeratosis, acrokeratoelastoidosis and related disorders. *Dermatology* 1994;188:28-31.

Pigmentación macular eruptiva idiopática

Idiopathic eruptive macular pigmentation

Fabián Bottegal,**** Marcela Bocian,**** Andrea Bettina Cervini,**** Amelia Laterza,*** Rita García Díaz**, Adrián Martín Pierini*

* Jefe del Servicio de Dermatología ** Médica Dermatóloga Principal del Servicio de Dermatología *** Médica Dermatopatóloga del Servicio de Dermatología **** Médicos Dermatólogos Becarios del Servicio de Dermatología

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" - Servicio de Dermatología

Fecha recepción: 19/03/03

Fecha aprobación: 4/09/03

Resumen

La pigmentación maculosa eruptiva idiopática se caracteriza por la aparición de máculas hiperpigmentadas, asintomáticas, localizadas en cuello, tronco y miembros, que respeta mucosas y anexos. La histopatología demuestra hiperpigmentación de la capa basal, caída del pigmento y aumento de melanófagos en la dermis superficial, sin signos de inflamación ni capilaritis.

Presentamos 10 pacientes cuyo cuadro clínico y examen histopatológico corresponde a esta entidad, evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre el mes de enero de 1990 y diciembre de 1998.

Su origen es desconocido, en ninguno de nuestros pacientes pudimos detectar una causa desencadenante aparente.

La involución espontánea sin dejar secuelas es la regla, por lo cual no requiere tratamiento. El dermatólogo debe reasegurar a los padres sobre la benignidad del proceso. (Dermatol Argent 2004; 1: 46-50)

Palabras clave: Pigmentación maculosa eruptiva idiopática – niños.

Abstract

Idiopathic eruptive macular hyperpigmentation is a rare disease characterized by asymptomatic pigmented macules involving the neck, trunk, and proximal part of the limbs.

The study of skin biopsy samples showed increased pigmentation on the basal layer in an otherwise normal epidermis, with pigmentary incontinence, melanophages and perivascular infiltrate in the papillary dermis.

This study describes 10 cases of idiopathic eruptive macular pigmentation seen during a 8-year period (January, 1990 to December, 1998) at the Department of Dermatology, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

The pathogenesis of this disease is unknown. We could not identify a history of previous inflammatory lesions or drug exposure in any of our patients.

Treatment of this condition is unnecessary since spontaneous resolution of the lesions is the rule. (Dermatol Argent 2004; 1: 46-50)

Key words: Idiopathic eruptive macular pigmentation – children.

Introducción

La pigmentación maculosa eruptiva idiopática fue descrita por Degos y col. en 1978,¹ aunque hay publicaciones anteriores, como las de Sakae en 1941, Gottron en 1942, Bazex en 1961, y Grosshans y col. en 1972, que podrían corresponder a esta entidad, aunque con diferentes denominaciones.^{2,4,5}

Sus características clínicas son máculas hiperpigmentadas amarronadas, azul-pizarra o grisáceas, de un tamaño que varía de milímetros a varios centímetros. Son asintomáticas y sus localización predominante es el tronco y los miembros, con indemnidad de las mucosas y los anexos.

En la histopatología se observa hiperpigmentación de la capa basal sin otras alteraciones epidérmicas e incontinencia pigmentaria en la dermis superficial, tanto intracelular como extracelular, sin signos francos de proceso inflamatorio.

Es más frecuente en la infancia, aunque hay casos informa-

dos en la adolescencia y la adultez.^{3,6-8}

Presentamos 10 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de pigmentación macular eruptiva idiopática.

Casos clínicos

Hemos realizado una evaluación retrospectiva de los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", entre agosto de 1987 y diciembre de 1998. Se planteó el diagnóstico presuntivo de pigmentación macular eruptiva idiopática en 30 pacientes, pero sólo se confirmó en 10 (frecuencia de 0,24 por 1.000 pacientes).

Evaluamos edad, sexo, características clínicas e histopatológicas, antecedentes personales o familiares de manifestaciones similares en la piel o ingestión de fármacos, y la evolución de todos los pacientes, según se detalla en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Casos clínicos.

N°	Edad	Sexo	Clínica	Tiempo de aparición	Antecedentes	Histopatología	Evolución
1	6 años	Masculino	Tronco, axilas, ingles, miembros inferiores	2 meses-	-	Pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control
2	3 años	Masculino	Frente, cuello, tronco, miembros superiores y raíz de los miembros inferiores	6 meses	-	Pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control
3	8 años	Femenino	Tronco	6 meses	-	Pigmentación melánica en la dermis	Control por un año con disminución de las lesiones
4	9 años	Masculino	Tronco y raíz de miembros superiores	7 meses	-	Pigmentación melánica en la dermis	Control por un año, involución gradual e inferiores
5	15 años	Masculino	Tronco y miembros superiores	6 meses	-	Hiperpigmentación basal y pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control

Cuadro 1. Continuación

N°	Edad	Sexo	Clínica	Tiempo de aparición	Antecedentes	Histopatología	Evolución
6	10 años	Femenino	Tronco y cuello	8 meses	-	Hiperpigmentación basal y pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control
7	7 años	Femenino	Tronco y raíz de miembros superiores e inferiores	6 años	-	Pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control
8	8 años	Masculino	Tronco, axilas, cuello y raíz de miembros superiores e inferiores	1 1/2 meses	-	Hiperpigmentación basal y pigmentación melánica en la dermis	Control por 3 meses sin cambios
9	15 años	Femenino	Tronco	6 meses	--	Pigmentación melánica en la dermis	No volvió al control
10	11 años	Femenino	Tronco, miembros superiores e inferiorespor	3 meses	-	Pigmentación melánica en la dermis	Control 3 meses sin cambios

Cuadro 2. Criterios diagnósticos.

- **Erupción de máculas amarronadas, no confluyentes y asintomáticas, en el tronco, el cuello y las extremidades en niños o adolescentes.**
- **Ausencia de lesiones inflamatorias precedentes.**
- **Ausencia de ingestión previa de fármacos.**
- **Involución espontánea de las lesiones.**
- **Hiperpigmentación basal epidérmica y presencia de melanófagos en la dermis, sin signos de daño basal o infiltrado inflamatorio liquenoide.**
- **Ausencia de depósitos de hierro en la dermis.**
- **Número normal de mastocitos.**

Criterios propuestos por Sanz de Gal

Comentarios

Siguiendo los criterios clínicos e histopatológicos^{3,8} propuestos por otros autores (Cuadro 2) hemos observado 10 casos de "pigmentación macular eruptiva idiopática", correspondientes a individuos de 3 a 15 años. No se encontraron diferencias significativas en relación con el sexo (relación femenino/masculino 1:1).

No detectamos antecedentes familiares de trastornos de la pigmentación ni antecedentes personales de ingestión de fármacos, aplicación de sustancias sensibilizantes o antecedentes de dermatosis inflamatorias previas.^{4,9,10}

Las lesiones predominaban en el tronco y los miembros; sólo un paciente (N° 2) presentaba máculas en la cara; en ningún caso se observó compromiso de las mucosas y las faneras.

Los hallazgos histopatológicos característicos de esta enfermedad -confirmados en los casos que analizamos- son hiperpigmentación de la capa basal epidérmica y pigmentación melánica predominante en la dermis superficial.

Con técnicas de microscopía electrónica se detectan queratinocitos basales y suprabasales con gran número de melanosomas, sin otros cambios en su morfología. En la dermis papilar se observan macrófagos que contienen grandes agregados de melanosomas.^{3,4} No pudimos confirmar estos hallazgos ya que no fue posible realizar microscopía electrónica en nuestros pacientes.

Esta entidad no requiere tratamiento ya que la involución espontánea es la regla, la que puede demandar desde meses hasta varios años. Los pacientes que concurren al control fueron 4; en 2 de ellos las lesiones habían involucionado parcialmente en un año, pero debemos destacar que un paciente (N° 7) llevaba seis años de evolución en el momento de la consulta.

Consideramos que la baja concurrencia a los controles posteriores se debe a que los pacientes son informados sobre la benignidad e involución espontánea de las lesiones.

Como diagnósticos diferenciales deben plantearse:^{2,4-6,8-10}

- Dermatitis cenicienta o eritema discrómico perstans: las lesiones son más grandes, tienen bordes sobreelevados y eritematosos, y tienden a confluir. En el estudio histopatológico se encuentra vacuolización e hiperpigmentación de la capa basal epidérmica, incontinencia pigmentaria e infiltrado linfocitario perivasculoso en la dermis.
- Toxidermitis: varios fármacos pueden tener como efecto adverso hiperpigmentación cutánea, pero el interrogatorio pone de manifiesto ese antecedente. En estos casos, en la histopatología se observa aumento de melanófagos y melanina libre en la dermis papilar y en las células basales de la epidermis, y un infiltrado inflamatorio compuesto

por linfocitos e histiocitos que rodea los capilares superficiales.

- Liquen plano: son pápulas planas, poligonales, violáceas, brillantes y ligeramente umbilicadas; en su fase de curación pueden dejar áreas de hiperpigmentación. La histopatología demuestra hiperqueratosis, acantosis irregular, degeneración basal e infiltrado linfocitario en banda en la dermis superior.
- Urticaria pigmentosa: se caracteriza por la presencia de lesiones maculopapulares de forma ovoide, que pueden coalescer y formar placas de coloración marrón-rojiza y signos de Darier positivo. En la histopatología se distingue una hiperpigmentación melánica de las células basales de la epidermis y un infiltrado de mastocitos, con forma de nódulos o bandas, en el tercio superior de la dermis.
- Hemocromatosis: el depósito del hierro produce una pigmentación difusa en la piel, que puede variar del color bronceado, azul-grisáceo a pardo-negruzco. Tinciones especiales en los cortes histopatológicos demuestran cúmulos de hemosiderina alrededor de los vasos cutáneos.
- Incontinencia pigmentaria (incontinentia pigmenti): es una genodermatosis, ligada al cromosoma X, cuya tercera fase se caracteriza por la aparición de lesiones hiperpigmentadas que adoptan una configuración espiralada, siguiendo las líneas de Blaschko.
- Pitiriasis rosada de Gibert: es una erupción cutánea eritematoescamosa que en su estadio inflamatorio puede dejar áreas hiperpigmentadas residuales; el diagnóstico se basa en los antecedentes y en la resolución rápida de las lesiones.
- Sífilis secundaria: la roséola sifilítica se caracteriza por máculas eritematosas o amarronadas, redondas u ovales, asintomáticas, distribuidas en el tronco y el cuero cabelludo. A continuación pueden observarse las sífilides leucopigmentarias o "collar de Venus", que son máculas redondeadas, hipocrómicas, rodeadas por un halo pigmentario, localizadas en el cuello. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, por lo que el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la serología. Otras, como arginiasis, ocronosis, melanogenuria o melanoma metastásico, son muy poco frecuentes en la infancia. Con esta presentación queremos demostrar que esta entidad, si bien es rara, no es excepcional, por lo que el dermatólogo debe tenerla presente como diagnóstico diferencial entre los trastornos de la pigmentación.

M. Pierini: Arenales 1446 1° B (C1061AAP) Buenos Aires - Rep. Argentina.

E-mail: ampierini@garrahan.gov.ar; ampierini@fibertel.com.ar



Referencias

1. Degos R, Civatte J, Belaich S. La pigmentación maculeuse éruptive idiopathique. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105: 177-82.
2. Arpini R, Chapo R, Monti JA. Pigmentación maculosa eruptiva idiopática. *Rev Argent Dermatol* 1985; 66:105-8.
3. Sanz de Galdeano C, Leauté Labréze C, Bioulac Sage P, Nikolic M, et al. Idiopathic eruptive macular pigmentation: Report of five patients. *Pediatr Dermatol* 1996;13(4): 274-7.
4. Herrera Sasal A, Ortiz F, González F, Muñoz G y col. Dermatitis cenicienta y pigmentación maculosa eruptiva idiopática: relación con el liquen plano pigmentógeno. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82: 87-91.
5. Hernández Santana J, Velasco JA, Gonzáles Asensio MP, Armesto Alonso S y col. Pigmentación idiopática maculosa eruptiva. *Med Cut ILA* 1991;19:245-7.
6. López Avila A, Rodríguez Díaz E, Armesto S, Hernández Vicente I y col. Pigmentación maculosa eruptiva idiopática y hallazgos asociados. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:402-4.
7. Waxtein Morgenstern L. Pigmentación maculosa eruptiva idiopática. *Dermatología Rev Mex* 1989;33:321-2.
8. Rouston Gullon G, Sanchez Yus E, Robledo Aguilar A. Pigmentación maculosa eruptiva idiopática en un paciente con beta-talasemia minor. *Actas Dermosifiliogr* 1990;81:1-3.
9. Ruiz Maldonado R, Tamayo L, Zapata G, Laterza A. Pigmentación maculosa eruptiva idiopática. *Dermatología Rev Mex* 1981;2: 129-35.
10. Kyung-Ae J, Jee-Ho C, Kyung-Jeh S, Kee-Chan M, et al. Idiopathic eruptive macular pigmentation: Report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:351-3.



El uso de tacrolimus tópico en lesiones faciales de lupus eritematoso resultó efectivo, fue bien tolerado y no tuvo los efectos secundarios del tratamiento local con corticoides.

Bohm M
Dermatology 2003; 207: 381-5.

LMF

El melanoma es raro en niños y adolescentes, constituyendo el 1,3 % de todos los cánceres en personas menores de 20 años. El porcentaje sube al 7% si se limita al período comprendido entre 15 y 19 años de edad. No son los nevos congénitos ni el xeroderma pigmentoso las causas más frecuentes de la aparición de esta patología, sino más bien la exposición solar, el tipo de piel, la evolución de algunos nevos o la historia familiar de melanoma.

Pappo AS
Eur J Cancer 2003; 39: 2651-61.

LMF

SECCION TRABAJOS DE INVESTIGACION

**Evaluación del efecto depilatorio
del láser de rubí****Epilatory effect of ruby laser. An evaluation**

Edgardo Chouela,* María Emilia Saadi,** Lilian Dermarchi,** Cristina Kien***

* Jefe de Servicio ** Especialista en Dermatología. Médica concurrente *** Médica dermatopatóloga

Unidad Dermatología Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

Fecha recepción: 10/12/02

Fecha aprobación: 25/9/03

Resumen

El láser de rubí es un método no invasivo para el tratamiento de lesiones pigmentarias y para lograr el efecto cosmético de la remoción de pelos indeseables en forma prolongada. Presentamos en este trabajo la evaluación del efecto depilatorio y las alteraciones histopatológicas en la fotodepilación reiterada de axilas con láser de rubí en seis pacientes femeninas voluntarias. Concluimos que el láser de rubí es un método eficaz, seguro y útil aunque no definitivo ni total para el tratamiento de pelos indeseables. (Dermatol Argent 2004; 1: 58-61)

Abstract

Ruby laser is a non-invasive method for the treatment of a) pigmented lesions; b) the removal of unwanted body hair and tattoos. We report our experience with six volunteer patients, who were treated with ruby laser on the axillae. We evaluated the effectiveness of hair removal, and changes on the microscopic level. We conclude that ruby laser is an effective, safe and usefull non-invasive hair removal tool. (Dermatol Argent 2004; 1: 58-61)

Introducción

El láser de rubí emite una luz que es captada por el folículo piloso y se convierte en calor, lo que provoca un daño selectivo del folículo.

La fototermólisis, teoría en la que se basa el mecanismo de acción del láser, consiste en la destrucción de una partícula de la piel sin difusión térmica hacia la vecindad.¹⁻³ Esto es posible si el tiempo de aplicación de la radiación es menor o igual al tiempo de relajación térmica de la partícula tratada. A su vez, el tiempo de relajación térmica es directamente proporcional al diámetro de la partícula. De esta manera se logra disminuir el daño a los

tejidos que circundan la partícula blanco.

Para comprender mejor los mecanismos de acción posibles del láser de rubí sobre el pelo, es necesario tener en cuenta la anatomía del folículo piloso.

En un corte longitudinal del folículo es posible distinguir cuatro porciones que, de la superficie a la profundidad, son: 1) el infundíbulo o embudo, que comprende desde el orificio hasta la desembocadura de la glándula sebácea; 2) el istmo, que abarca la pequeña porción entre el conducto de la glándula sebácea y la inserción del músculo erector ("bulge"); 3) la porción inferior, que se extiende hasta la última porción; 4) el bulbo. Las dos pri-

meras son permanentes, mientras que la porción inferior y el bulbo son temporarios, puesto que desaparecen durante la etapa de regresión del folículo (catágena) para volver a formarse durante la fase de crecimiento (anágena).

La actividad de cada folículo es individual, programada por ciclos y pasa por tres fases sucesivas: de crecimiento o anágena, de involución o catágena y de reposo o telógena.

El probable blanco de la depilación con láser sería la zona "bulge" localizada 1 o 2 mm por debajo de la superficie de la piel y la papila dérmica.⁹ Se cree que esa zona sería un reservorio de células pluripotenciales y también presentaría receptores para factores de crecimiento epidérmicos (EGF).

El control del ciclo piloso estaría dado por una interacción entre el bulge y la papila, con intervención de varios factores de crecimiento.⁷⁻¹²

El folículo piloso presenta un tiempo de relajación térmica de 40 a 100 milisegundos, por lo cual, para obtener efecto depilatorio es necesario emplear el modo normal de emisión láser (no Q-switched o pulso largo).^{1,2,4}

En la dermis normal la melanina está localizada en el aparato folicular. La absorción de la luz roja produce en el folículo piloso un daño térmico selectivo, cuya consecuencia es su alteración funcional o anatómica (o ambas).⁵

Debido al crecimiento cíclico y no sincronizado del pelo, no todos los folículos se encuentran en la fase anágena al mismo tiempo. Esta fase es la más susceptible al daño del láser, ya que durante su transcurso la raíz del pelo está pigmentada.

Además, según las distintas localizaciones anatómicas, la duración de la fase anágena varía; por lo tanto, el número de tratamientos y los intervalos entre ellos deberán seleccionarse de acuerdo con la región anatómica (Tabla 1).⁵⁻⁸

Si bien no hay dudas sobre la acción depilatoria del láser rubí, aún no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción por el cual la fototermólisis producida por la radiación lumínica conduce a un efecto depilatorio. Tampoco es claro si este efecto es definitivo o tan sólo prolongado ni cuál es el porcentaje real de reducción de la cantidad de pelos tratada. Asimismo, tampoco se ha dilucidado cuál es la frecuencia de tratamientos y la cantidad de aplicaciones necesarias para lograr resultados cosméticos adecuados en cada una de las áreas anatómicas susceptibles de depilación.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar el efecto depilatorio del láser de rubí:

- En términos de cantidad de reducción del número de pelos, de acuerdo con una frecuencia dada de aplicaciones.
- Evaluar las alteraciones histológicas inmediatas y tardías secundarias a la aplicación del láser.

Material y métodos

En este estudio se incluyeron 6 mujeres voluntarias, de 20 a 40

años, con pieles de tipos II y III, y color de pelo castaño oscuro o negro. El área tratada fue la axila.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de formación de queloides, vitíligo, fotosensibilidad, diabetes, inmunosupresión, pelos canosos en el área a tratar, depilación por arrancamiento en el mes previo al inicio del tratamiento y embarazo.

Equipo de láser

El láser usado en este estudio fue el de rubí, Epitouch Sharplan, el cual emite en una longitud de onda de 694 nm. Opera con un pulso normal de 0,8 milisegundos, un spot de 6 mm y una energía variable de 17 a 25 joules, de acuerdo con la tolerancia máxima individual. Se entiende por tolerancia máxima, el punto en el que la paciente deja de percibir molestias para sentir dolor o ardor intolerable, producido por cada disparo del láser, lo que le imposibilita continuar con el tratamiento. Esto varía de acuerdo con el umbral del dolor de cada paciente.

Tratamiento

A todas las pacientes, previo consentimiento informado, se les completó una ficha pretratamiento que consistía en antecedentes personales y patológicos. Se registró la imagen de la zona a tratar, por iconografía previa y por videomicroscopia, antes del tratamiento y de la tercera y quinta sesiones, la cual se almacenó en un casete para su posterior análisis de imágenes, recuento de pelos terminales y efectos adversos.

En la primera, tercera y quinta sesiones, inmediatamente después de la aplicación del láser se obtuvo una biopsia con un sacabocados (punch) de 3 mm, en horas 6 y 9 en relación con la primera biopsia, cuya cicatriz se tomará como hora 3. No se realizó biopsia pretratamiento debido a que se tomó como referencia la piel normal de la zona.

Las sesiones fueron cinco y con posterioridad las pacientes fueron controladas durante un año.

Aplicación del láser

El uso de anestesia local fue opcional para la paciente, pero en la mayoría de los casos no se requirió anestesia.

Se rasuró la zona a tratar, luego se aplicó una capa de un gel criógeno de alrededor de 3 mm de espesor, con el fin de facilitar el enfriamiento del área durante el tratamiento y por su efecto óptico sobre la luz, entre el aparato y la piel a tratar. Por encima del gel se colocó una planchuela transparente con puntos negros a 6 mm de distancia entre sí. Cada disparo se focalizó sobre cada uno de los puntos, lo que produjo el borramiento de éstos y, en consecuencia, posibilitó la aplicación de los disparos en forma ordenada, sin repetir ni omitir zonas.

Luego de la primera, tercera y quinta sesiones, dentro de las dos primeras horas posteriores al láser se realizó una biopsia.

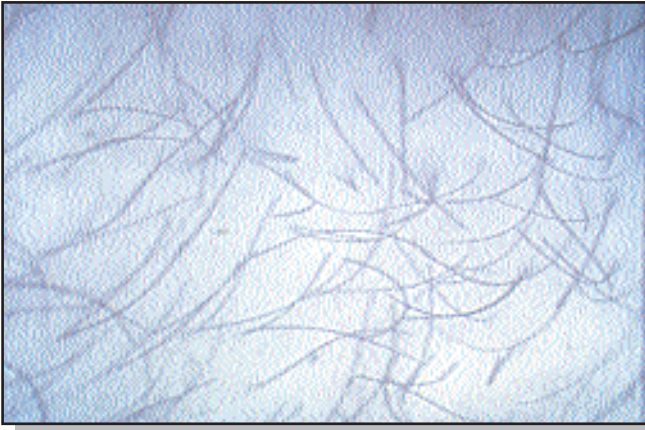


Foto 1. Axila de paciente N° 3. Pretratamiento.



Foto 2. Axila de paciente N° 3. 5° lesión.



Foto 3. Axila de paciente N° 3. Sitio de biopsias.

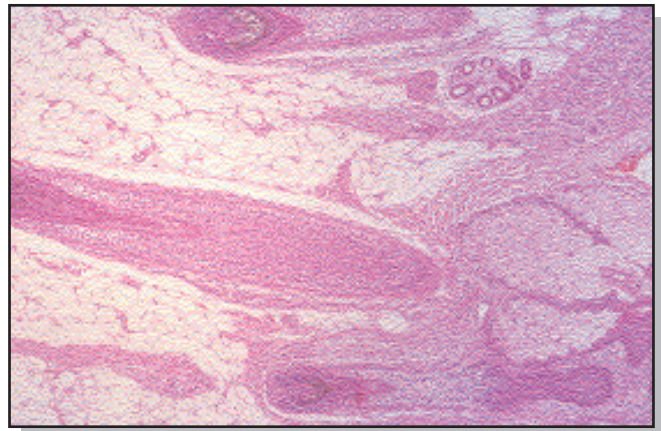


Foto 4. Biopsia de axila de paciente N° 3. H.E. 400x.
Reacción inflamatoria en el estroma perifolicular.

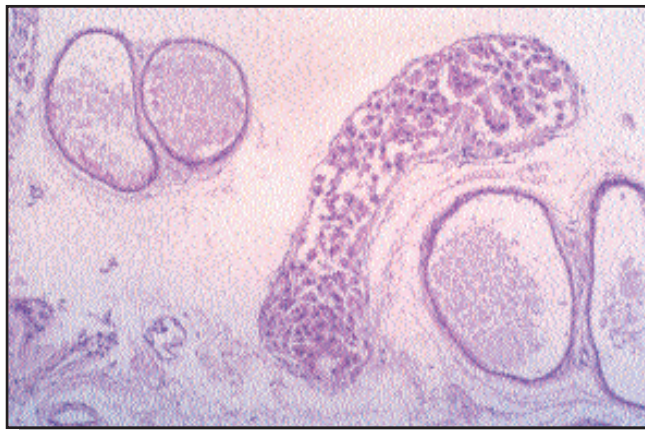


Foto 5. Esfacelo del epitelio de glándulas apocrinas. H.E. 100 x.

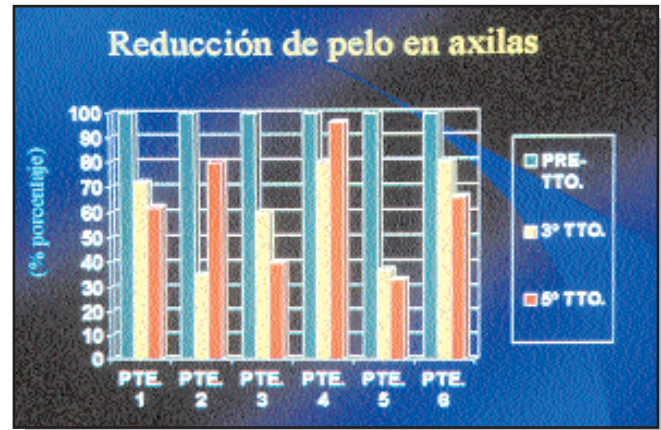


Tabla 1

La aplicación del láser en el área seleccionada se repitió cada vez que el crecimiento del pelo alcanzó los 3 mm (tiempo que varió entre cuatro semanas y dos meses), pero durante el estudio la paciente no debía utilizar ningún método depilatorio que produjera arrancamiento del pelo.

Las pacientes fueron controladas a la semana de la aplicación del láser, para evaluar efectos adversos.

Resultados

En el período inmediato postratamiento todas las pacientes presentaron eritema y edema perifolicular en la zona tratada, lo que se consideró un nivel de dosis de irradiación efectivo.

Cinco pacientes refirieron molestias leves, como ardor durante y después del tratamiento, lo que requirió la aplicación de una crema con corticoides de potencia moderada. Una paciente mostró una hiperpigmentación leve en la zona, pero ésta remitió a los quince días en forma espontánea. Ninguna paciente presentó efectos adversos más de dos meses después del último tratamiento. Los cambios histopatológicos observados fueron disminución o ausencia de pigmento del tallo piloso, infiltrado linfocitario perivascular, perifolicular, o ambos, y esfacelo del epitelio glandular apocrino.

El porcentaje de reducción de pelos terminales después del último tratamiento fue altamente variable; los porcentajes fueron del 4% al 67% con una media de reducción del 37,6%. Entre las pacientes sometidas a intensidades más altas no se observó una relación directa con la reducción del vello. En todas las pacientes hubo un aumento del número de pelos vellosos (miniaturización), mayor retraso del crecimiento del pelo y una disminución del porcentaje de recrecimiento de pelo después de cada sesión con láser. En ninguna paciente se produjo ausencia de vellos ni pelos blancos al año de tratamiento.

Discusión

Hay tres mecanismos básicos por los cuales la luz del láser produce la destrucción del tejido: 1) destrucción fototérmica que causa coagulación y vaporización, debidos al calor local; 2) destrucción fotomecánica como resultado de ondas de choque que causan una cavitación violenta, a causa de la expansión térmica extremadamente rápida; 3) destrucción fotoquímica, mediante oxidación destructiva por radicales libres.⁹ Son tres las teorías fisiopatológicas posibles por las cuales se produce depilación: a) alargamiento de la fase telógena, b) miniaturización del pelo terminal, c) alopecia cicatrizal y definitiva del folículo piloso.¹³

En nuestro estudio se utilizó el láser rubí de pulso largo, con una longitud de onda de 694 nm y una energía de 17 a 25 joules. Se trató la región axilar de 6 pacientes en 5 sesiones.

Todas las pacientes toleraron bien el tratamiento, sin que se observaran efectos adversos permanentes. Después del último tratamiento el porcentaje de reducción de pelos terminales varió en alto grado, entre el 4% y el 67%, con una media de reducción de 37,6%.

En ninguna paciente se produjo la remoción completa del vello luego de las 5 sesiones de tratamiento, por lo que a veces, para obtener un resultado mejor, consideramos necesario un mayor número de sesiones. No obstante, se produjo la miniaturización de pelos terminales. La diversidad de resultados entre cada paciente dependería de ciertas variables aún no dilucidadas.

.....
E. Chouela: E. Uriburu 1590 (1114) Buenos Aires
.....



Referencias

1. Tse Y, Levine V, McClain S, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser. A comparative study. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:795-800.
2. Walther T, Baumler W, Wenig M, et al. Selective photothermolysis of hair follicles by normal-mode ruby laser treatment. *Act Dermatol Venereol (Stockh)* 1998;78:443-4.
3. Weir V, Woo T. Photo-assisted epilation-review and personal observations. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:135-43.
4. Marchell N, Alster T. Evaluation of hair removal methods. *Aesth Dermatol Cosm Surg* 1999;1 (1):3-13.
5. Bjerring P, Zachariae H, Lybecker H, Clement M. Evaluation of the free-running ruby laser for hair removal. A retrospective study. *Act Dermatol Venereol (Stockh)* 1998;78:48-51.
6. Olsen E. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2):143-57.
7. Williams R, Havoonyan H, Isagholian K, et al. A clinical study of hair removal using the long-pulsed ruby laser. *Dermatol Surg* 1998;24:837-42.
8. Grande Carpo B, Grevelink JM and Grevelink SV. Laser treatment of pigmented lesion in children. *Sem Cutan Med Surg* 1999;18(3): 233-43.
9. Weir V, Woo T. Photo assisted epilation -review and personal observations. *J Cutaneous Laser Therapy* 1999;1:135-143.
10. Cotsarelis G, Sun T, Lavker R. Laber-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990; 61:1329-37.
11. Sommer S, Render C, Burd R, Sheehan-Dare R. Ruby laser treatment for hirsutism: clinical response and patient tolerance.

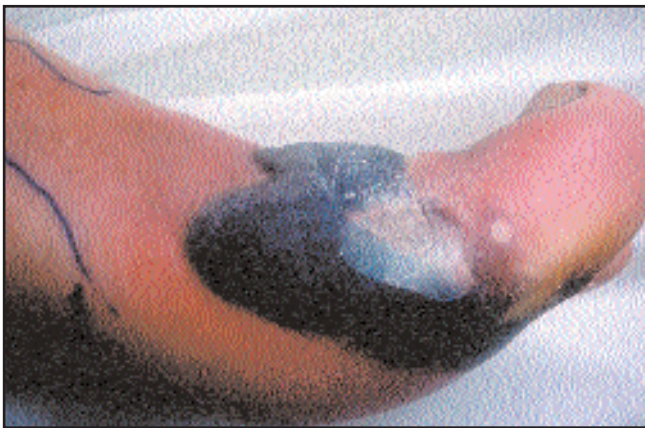
SECCION LA PIEL EN LAS LETRAS

Alejandra Abeldaño, María Marta Maciulis, María Inés Hernández, Marcela Cirigliano

"...Muchos fueron atacados por la erisipela en todo su cuerpo, aunque la causa fuera un accidente trivial o una pequeña herida... que se extendía rápida y extensamente en todas direcciones. Carne, tendones y hueso caían en grandes cantidades. El líquido formado no era como pus, sino un líquido copioso producido por la putrefacción. La fiebre estaba a veces presente y a veces no. Hubo muchas muertes..."

Epidemias
Hipócrates

Hipócrates nació en 460 a.C. en la isla de Cos (mar Egeo) y murió en 377 a.C. en Larisa (Tesalia). Médico griego, llamado desde la Edad Media "el padre de la medicina", pertenecía a la familia de médicos-sacerdotes de Asclepio. Valoró la enfermedad desde el punto de vista humano, naturalista, completamente desprovisto del factor religioso, tan empleado en la época, y la consideró como un proceso natural contra el cual el médico debía luchar. Conocedor de las limitaciones de la terapéutica, aconsejó al médico que se limitara a ayudar en lo posible a la propia fuerza curativa de la naturaleza (*vix medicatrix*). Su concepción de la medicina, basada en la experiencia y en la observación, nos es conocida por los aforismos y los muchos escritos, agrupados en el *Corpus hippocraticum*, redactados por él y los médicos de su escuela. Consideró la salud como el equilibrio (*eucrasis*) de los cuatro humores: sangre, pituita, bilis y atrabilis; la enfermedad (*discrasis*) sería la desarmonía entre ellos. En los escritos dedicados a las epidemias se establecen relaciones entre el predominio de ciertas enfermedades y determinados factores climáticos, dietéticos, raciales y ambientales. Su famoso juramento conserva vigor como código de la moral médica.



SECCION ON LINE

Terapéutica dermatológica

Dermatología Argentina ofrecerá a sus lectores un servicio de actualización bibliográfica sobre un tema de terapéutica dermatológica previamente seleccionado.

Este servicio consistirá en el envío, por correo electrónico, de los resúmenes de los últimos artículos sobre terapéutica del tema elegido.

Para suscribirse ingrese a: www.dermatolarg.org.ar, seleccione "sección online" y complete los siguientes datos.

Una vez suscripto, cada lector, recibirá periódicamente en su casilla de e-mail la información requerida, durante el presente año.

Para suscribirse complete los siguientes datos y [click aquí para enviarlos](#)

Nombre y apellido

e-mail

Tema de Interés en Terapéutica Dermatológica:

Otros:

Calidad de la información médica en Internet

The quality of medical information on the internet

Dante A. Chinchilla

Área de Informática, Sociedad Argentina de Dermatología.

Las redes informáticas, los canales de comunicación más modernos, tienen la característica de ofrecer todo tipo de información a cualquier hora y según los requerimientos del usuario.

Se calcula que en Internet hay más de 100.000 sitios relaciona-

dos con la salud. Pero la disponibilidad inmediata de la información que brinda este medio determina que, muchas veces, se lo consulte antes que al médico e incluso que se acepte la variada oferta terapéutica que allí se ofrece. Sin embargo, es muy difícil

evaluar la calidad de esa información, ya que a la par de sitios adecuados de telemedicina preventiva abundan los de curanderismo y charlatanería.¹⁻³

El enfermo cutáneo, desorientado ante su patología, muchas veces es confundido por un discurso no siempre fidedigno o directamente seudocientífico. Sobre todo si se tiene en cuenta que, en la mayoría de los casos, las enfermedades de la piel son evidentes, lo que produce gran ansiedad y demanda terapéutica. En un estudio de más de 17.000 sitios médicos se concluyó que en más del 90% había errores conceptuales con posible repercusión en la salud pública.⁴ A diario se multiplican las propuestas de soluciones no científicas, por ejemplo para la psoriasis o el vitíligo entre otros trastornos, lo que demora la decisión de consultar al médico o favorece la automedicación.

El creciente auge del comercio electrónico (e-commerce) facilita que fármacos como el citrato de sildenafil o la finasterida se puedan comprar por la red sin prescripción y en forma desregulada. En los EE.UU., por lo menos en diez estados se están investigando sitios web que ofrecen "prescripción instantánea". En estos casos se pretende sustituir el examen físico con cuestionarios, cuyas respuestas constituyen el único criterio para la prescripción y venta de fármacos. Del mismo modo, es posible contratar viajes a países tropicales con promesas de curación para algunas dermatosis crónicas.⁵⁻⁹

Códigos de ética en informática médica

Entre los proyectos para normalizar la publicación médica en la red pueden mencionarse los lineamientos de la Asociación Médica Americana (AMA) y los de organizaciones internacionales como MedCertain, Internet Health Coalition o Health on the Net Foundation (HON). Se han dado a conocer más de 29 sistemas para evaluar un sitio web de salud. La mayoría de ellos coincide en los criterios principales: examen de la calidad y precisión del contenido, facilidad de uso, diseño y estética adecuados, mención de los autores, identificación del patrocinio y frecuencia de actualización.^{10,11}

La HON, entidad no gubernamental con sede en Ginebra, propuso un código de conducta, para sitios web médicos y de salud, aceptado internacionalmente como indicador de calidad.¹² Algunos de sus principios establecen que:

- ® Cualquier consejo médico por Internet será proporcionado sólo por personal de salud.
- ® Se pretende complementar y no reemplazar la consulta médica real.
- ® Se respetará la confidencialidad y privacidad de los datos de pacientes individuales.

- ® La información se fundamentará con referencias claras a las fuentes de los datos.
- ® Se identificará la fecha de la última modificación del sitio.
- ® El diseño buscará proporcionar la información con claridad.
- ® Se indicarán direcciones de contacto para buscar información adicional.
- ® El correo electrónico del constructor del sitio (webmaster) debe estar visible.
- ® El patrocinio del sitio estará identificado.

Sitios web como el de la SAD (Sociedad Argentina de Dermatología) adhieren a esta norma de conducta, lo cual fue reconocido hace poco por la HON.

Es necesario dar a conocer a la comunidad cuáles son los sitios web médicos respaldados por entidades reconocidas. Por otra parte, a estas últimas les corresponde nuclearse y conformar verdaderos portales de salud –puertas de entrada a áreas temáticas– que garanticen y auditen el contenido de las páginas a las que dan acceso.¹³⁻¹⁷

La función de auditoría debe descentralizarse para abarcar no sólo la incorporación constante de nuevo material online, sino también la reestructuración incesante de las páginas, una vez publicadas.

Se sugiere utilizar un criterio de evaluación unificado, ya que un sitio calificado con 10 puntos, por una entidad auditora, podrá equipararse o no a uno que mereció 5 estrellas para otra entidad.^{13,16}

La posibilidad que brinda el hipertexto de ingresar directamente al contenido de un sitio sin pasar por la página inicial (homepage) puede determinar que el usuario no conozca el contexto ni el destinatario de la información que obtiene. Es preciso especificar con claridad el nivel de usuario al que está orientada una página, ya que, por ejemplo, un artículo especializado en fotobiología, muy interesante para un dermatólogo, puede resultar inútil a un paciente que busca consejos generales de fotoprotección.¹³

Se han propuesto plataformas de selección de contenidos de Internet (Platform for Internet content selection - PICS). Éstas son sistemas semiautomáticos que leen claves ocultas (metadatos) en el encabezamiento del código HTML de las páginas y filtran el contenido según la configuración del usuario. Por ejemplo, se puede ajustar el filtro para niños, público general o médicos. Será necesario esperar que estos métodos se estandaricen e implementen.^{13,18}

Dr. D.A. Chinchilla: Santa Fe 2918 - Piso 3° (1425) Buenos Aires - Rep. Argentina
E-mail: <dach@lvd.com.ar>



Referencias

1. Mack J. Quality of medical information on the Internet. *JAMA* 1997;278(8):632.
2. Bykowski J, et al. Accessibility and reliability of cutaneous laser surgery information on the World Wide Web. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:784-6.
3. Chinchilla D, Kaminsky A. Internet y el paciente dermatológico. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2002;30(4):158-61.
4. Silverg W, Lundberg G, Musacchio R. Assessing, controlling and assuring the quality of medical information on the Internet: caveat lector et viewer –Let the reader and viewer beware. *JAMA* 1997;16;277 (15):1244-5.
5. Renna J, Hurtado Hoyo E. La venta de medicamentos en Internet. *Informática médica* 2001;7. [web en línea] <<http://www.informaticamedica.org.ar/numero7/art1.htm>> [Con acceso el 02-07-2003].
6. Bloom B, Iannacone R. Internet availability of prescription pharmaceuticals to the public. *Ann Intern Med* 1999;131(11):830-3.
7. Marwick C. Several groups attempting regulation of Internet Rx. *JAMA* 1999;281 (11):975-6.
8. McKechnie S. Advertising by pharmaceutical companies in eBMJ. *BMJ* 1999;318:598.
9. Viagra's licence and the Internet. *Lancet* 1998;352 (9130):751.
10. Kim P, et al. Published criteria for evaluating health related web sites: review. *BMJ* 1999; 318:647-9.
11. Melamud A. La calidad de los contenidos médicos en Internet. *Informática Médica* 2001; (7). [web en línea]; <<http://www.informaticamedica.org.ar/numero7/internet1.htm>> [Con acceso el 02-07-2003].
12. Health on the net code of conduct for medical and health web sites (HON code) [web en línea] Enero 1999; <<http://www.hon.ch/HONcode/Conduct.html>> [Con acceso el 02-07-2003].
13. Eysenbach G, Diepgen T. Towards quality management of medical information on the Internet: evaluation, labelling, and filtering of information. *BMJ* 1998;317:1496-500.
14. Gray J. Hallmarks for quality of information. *BMJ* 1998;317:1500.
15. Bonati M, et al. Quality on the Internet. *BMJ* 1998;317:1501.
16. Arunachalam S. Assuring quality and relevance of Internet information in the real world. *BMJ* 1998;317:1501-2.
17. Marwick C. Ensuring ethical Internet information. *JAMA* 2000; 283(13):1677-8.
18. Coiera E. Information epidemics, economics, and immunity on the Internet. *BMJ* 1998; 317:1469-70.

SECCION DERMATOLOGOS JOVENES

DERMATOLOJEANDO...

... "por y para" dermatólogos en formación

Reglamento y normas para la presentación del trabajo:

En esta Sección los dermatólogos en formación tendrán un espacio en donde podrán publicar en forma sintética (a modo de póster) diversos temas de interés.

Podrán publicar sus trabajos en esta Sección alumnos del Curso de Especialista, residentes y/o concurrentes, con menos de 5 años en Dermatología.

La Sección tendrá un enfoque netamente didáctico.

Se expondrán temas en forma clara y concisa, destacando por sobre todo el contenido visual (fotos clínicas, gráficos, cuadros y/o algoritmos), con el objetivo de facilitar la fijación y el aprendizaje de patologías frecuentes en Dermatología. La publicación ocupará dos carillas juntas, apaisadas.

Esta doble-página, que queda como un póster, tendrá un punteado que permita cortarla y orificios para ser encuadernada. La organización y disposición del trabajo son libres y quedarán a criterio de los autores. Se podrán incluir fotos, cuadros, gráficos y textos concisos.

En la selección de los trabajos se tendrá en cuenta la originalidad y creatividad de los mismos

- Se entregará un disquete con el bosquejo del diagrama final donde constará claramente la distribución general del trabajo (ubicación del título, imágenes, textos y/o cuadros; fuente, fondo, etc).
- Bosquejo del trabajo impreso en papel blanco, tamaño legal (25,5 x 31,5 cm), con márgenes superior e inferior de 3 cm y laterales de 2,5 cm.
- Estructura del trabajo: I. Página de título (título, nombre completo de los autores, grado máximo académico u hospitalario, nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo, e-mail y dirección del autor responsable); II. Textos (mediante número correlativo arábigo acorde a la ubicación del mismo en el diagrama final (de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha); III. Ilustraciones (tablas, gráficos y fotografías conforme al reglamento y normas generales de presentación de artículos).
- No se incluirá bibliografía.

SECCION INMUNODERMATOLOGIA

Mastocito: Casi todo lo puede, casi todo lo hace

Mastcell: Can do nearly anything; does nearly everything

Alberto Woscoff, Patricia Troielli, Alberto Label

Los mastocitos (Mc) están ampliamente distribuidos en el cuerpo, en especial en el tejido dérmico y submucoso de los tractos gastrointestinal, respiratorio, piel y conjuntiva ocular.

En piel humana hay 7000-10000 Mc/mm³. Se originan en las células mesenquimáticas pluripotentes indiferenciadas de la médula ósea: (CD34+, c-Kit+, IL3R+, FcεRI-). Pasan la mayor parte de su vida en los tejidos. Los Mc de sangre periférica expresan el receptor de baja afinidad para IgE (FcεRII, CD23) pero no el de alta afinidad (FcεRI), que es característico de los Mc diferenciados.

Por influencia del stem cell factor, el factor de crecimiento neural (NGF) y el microambiente tisular, se diferencian en subpoblaciones. Hay dos subtipos principales: Mc del tejido conectivo, quimasa positivos y los Mc de las mucosas del intestino y pulmón, quimasa negativos (aunque algunos pueden ser positivos).

El stem cell factor es una citoquina quimiotáctica y promotora de la proliferación de Mc. Otros potentes quimiotácticos de Mc son el factor transformante de crecimiento (TGFβ) y entre las quimioquinas, el RANTES (actual CC5).

Producen, almacenan y liberan abundante cantidad de mediadores por mecanismos de degranulación y regranulación, algunos no vinculados a la respuesta alérgica.

Los Mc del tejido conectivo son los porteros inmunológicos, pues están en sitios de contacto con el exterior: piel, mucosas, aparato respiratorio y digestivo, localizándose alrededor de vénulas, linfáticos, nervios, folículos pilosos y unión dermoepidérmica. En piel rodean vasos, nervios y apéndices cutáneos.

Funciones

Las funciones de Mc y basófilos son de tres categorías: 1) respuestas en que la célula es esencial (sin Mc no hay respuesta), 2) respuesta en que el Mc participa ejerciendo una contribución significativa (alterando el umbral de iniciación o la intensidad y distribución anatómica y/o duración del proceso), 3) respuesta en que interviene en forma redundante, cumpliendo uno de los principios de la inmunología, la redundancia de las células y sus productos en la respuesta inmune.

La función mejor difundida es como efector de las reacciones de hipersensibilidad inmediata IgE dependientes por un mecanismo de activación vía FcεRI (receptor de alta afinidad para IgE), observable en enfermedades alérgicas.

Es difícil creer que la selectiva y amplia distribución de Mc en piel y mucosas normales, no inflamadas, no infectadas, no traumatizadas, caractericen a estas células como perezosas día y noche, a la espera de un alérgeno asociado a un parásito para ponerse en acción y degranular su vasto contenido interior. Los Mc desempeñan una función fisiológica en algunas situaciones y patológica en otras. Pueden compararse a un excelente actor que puede desempeñarse en roles buenos o diabólicos. El mismo Paul Ehrlich, quien las descubriera en 1878, propuso que "los Mc modularían el crecimiento de tumores sólidos... dado que son particularmente abundantes en la vecindad de focos neoplásicos".

Mc. Pivotes de la defensa

Los Mc cumplen con todos los requerimientos para intervenir activamente en la inmunidad adquirida: fagocitosis, procesamiento y presentación de antígenos (Ags) a las células T, modulación de las respuestas T y B; el crecimiento, reclutamiento y producción de las primeras y la formación de inmunoglobulinas como respuesta de las células B.

Una de las principales funciones de los Mc (e IgE) es la resistencia e inmunidad a parásitos mediante reacciones de hipersensibilidad inmediata contra agentes parasitarios.

Los Mc y macrófagos sintetizan el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), potente citoquina proinflamatoria. Este TNFα es crucial para el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la inflamación. La producción de TNF se acompaña de liberación de histamina, pero en contraste con alérgenos ligados a IgE, las bacterias no requieren la producción de leucotrien C₄, sugiriendo que la acción contra las bacterias es IgE independiente. La interacción no se limita a la producción de TNF; dado que las bacterias pueden ser opsonizadas por los Mc y que éstos son capaces de presentar los agentes bacterianos a las células CD4+ CD8+. La función antibacteriana se cumple por

mecanismos directos e indirectos. Entre los últimos la amplificación de coreceptores (CD21/CD35/CD19). Además de su intervención en las infecciones parasitarias y microbianas, participa en las infecciones víricas. Por ejemplo, en la inmunodeficiencia adquirida (HIV). La glicoproteína gp 120 estimula la liberación de interleuquinas 4 y 13. La proteína Tat, secretada por las células infectadas por el HIV, es un potente quimioattractante para FcεRI+ y aumenta las quimiocinas CCR3 y CXCR4.

Mc y sistema nervioso

Mc y el sistema nervioso (SN) pueden considerarse como una unidad funcional: 1) comparten la recepción de señales activadoras (ejemplo, receptores valinoides), 2) responden al estímulo exterior exteriorizando gránulos preformados, ejemplo: factor de crecimiento neural, neuropéptidos, endotelina, 3) tienen una larga vida, 4) los Mc se localizan en la vecindad del SN y a veces residen en su interior, 5) pueden ser activados por productos del SN tales como sustancia P y endotelina 1. Los Mc a su vez, por alguno de sus mediadores (ejemplo, serotonina y triptasa) activan el SN. La histamina aumenta o disminuye la regulación del SN dependiendo del tipo de receptor, 6) la proliferación, migración, diferenciación, producción de histamina y citoquinas se deben a una actividad conjunta Mc/SN, 7) ambos cooperan en un buen número de procesos fisiológicos y patológicos tales como el ciclo y crecimiento piloso, reparación de heridas, respuesta al estrés y en la patogenia de diversas inflamaciones.

Mc y estrés

El estrés influye la inflamación a través de los neuropéptidos, citoquinas u otros mediadores químicos. El estrés agudo desencadena la degranulación de mediadores y aumenta la permeabilidad vascular. El estrés crónico atenúa los procesos inmunes, en tanto el agudo los estimula.

Una de las moléculas liberadas por las terminaciones nerviosas es la sustancia P, que ocasiona infiltración de granulocitos y Mc a través del TNFα mastocitario. A su vez induce la molécula endotelial de adhesión leucocitaria (ELAM 1).

Otra molécula que activa Mc, es la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), el principal factor liberado por el hipotálamo y también por la piel. Este CRH es un director de orquesta que pone en marcha una compleja melodía de moléculas inmunitarias. Las moléculas proinflamatorias vasoactivas derivadas del Mc por este medio, actúan sobre queratinocitos, células endoteliales y hormonas para liberar más moléculas llevando a la inflamación crónica.

Mc e inmunosupresión por radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta (RU) disminuye la RI e induce tolerancia, e inmunosupresión. El Mc es crucial en este proceso. La exposición de la piel a RU estimula la liberación del péptido asociado a la libera-

ción de calcitonina (CGRP) desde los nervios cutáneos. CGRP actúa degranulando Mc y liberando interleuquina 10 y TNFα, disminuyendo la RI. Este mecanismo podría participar en la presentación de agentes tumorales y el desarrollo de cánceres cutáneos.

Mc y reparación de heridas

La reparación de heridas es un proceso complejo donde interactúan varias células como linfocitos, monocitos, células epiteliales y fibroblastos. Los Mc aumentan la proliferación y migración de fibroblastos a la herida, en parte por la histamina que actúa sobre los receptores H2 de éstos. También interviene la IL 4 mastocitaria y el factor de crecimiento neural.

La triptasa almacenada en Mc induce proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno tipo I. También produce citoquinas fibrogénicas como el factor de crecimiento fibroblastos básico, el factor transformante de crecimiento beta, que ocasionan fibrosis. Por otra parte, producen metaloproteinasas que contribuyen a la fibrolisis.

Otras funciones

Mantenimiento del tono vascular y permeabilidad vascular

Angiogénesis

Control de los niveles de IgE

Factor de crecimiento y diferenciación epitelial

Induce el crecimiento del pelo

Presentación de Ags (expresan MHC I y MHC II después de la estimulación con INFγ y TNFα)

Niveles estrogénicos se correlacionan con el número de Mc. Los estrógenos y la hormona luteinizante aumentan el número

Historia de las hipótesis de las funciones fisiológicas del Mc

Protección del cáncer, Ehrlich, 1877
 Fagocitosis de patógenos, Metchnikoff, 1892
 Función endocrina, Cajal, 1896
 Metabolismo lipídico, Ciaccio, 1913
 Metabolismo de vitaminas, Tuma, 1928
 Metabolismo del calcio, Pautrier, 1931
 Crecimiento y proliferación de tejidos, Sylven, 1941
 Coagulación de la sangre, Baeckeland, 1950
 Crecimiento del pelo, Montagna, 1951
 Hemopoiesis, Messerschmitt, 1955
 Detoxificación local de tejidos, Higginbotham, 1956
 Regulación de la presión arterial, Keller, 1957
 Regulación del pH, Caselli, 1958
 Regulación de la temperatura, LeBlanc, 1959
 Envejecimiento, Spicer, 1960
 Respuesta al estrés, West, 1962
 Fijación de partículas extrañas en sangre, Selye, 1963
 Secreción sudoral, Szabo, 1964
 Banco de "memoria periférica", Padawer, 1978



Referencias

- Paul, R (Editor): What is the physiological function of mast cells? *Experimental Dermatology* 2003; 12: 886-910.
- Woscoff A, Troielli P, Label M: Principios de Inmunodermatología, 2003.

APORTES A LA BIBLIOTECA DERMATOLOGICA



Principios de Inmunodermatología

Alberto Woscoff, Patricia A. Troielli, Marcelo G. Label.
Edición Lab. Novartis, 2003.

Mucho aprenderemos en los libros pero más en la contemplación de la Naturaleza que es la causa y ocasión de todos los libros. El presente volumen muestra la riqueza de información sobre la naturaleza médica que el profesor Woscoff y colaboradores han logrado y transmitido con claridad y precisión.

Existen muchos textos de Dermatología y de Inmunología; es pertinente hacer notar que la concepción dual se encuentra con poca frecuencia.

Esta es una de las razones por las que el presente libro será leído con avidez por las generaciones jóvenes de médicos.

Los docentes aprenden para trabajar y enseñar; el libro es uno de los medios de mayor utilidad por su riqueza y permanencia. Quien lo escriba se cuidará muy bien de cometer errores que resulten persistentes.

A la inversa, la permanencia de los datos correctos y ricos así como el desarrollo del pensamiento analítico hacen crecer con el tiempo los valores docentes del texto.

No olvidaré nunca la Anatomía de Testut, la Fisiología de Best y Taylor, la Clínica de Von Domarus y la Patología de Permeabilidad de Eppinger. Tal fue la impresión que todos ellos me causaron en mis años de estudiante. Otro tanto me ha sucedido con el libro de Woscoff - Troielli - Label, lo cual implica que los "mimemes" en él descriptos parasitarán con impulso docente a los cerebros lúcidos que lo lean.

Doctor Emilio Haas
Profesor Emérito Fundación Favaloro

SECCION ¿CUAL ES SU DIAGNOSTICO?

Caso 1

Placa verruciforme redonda y de contornos sobreelevados

Round, verrucous plaque with elevated margins

Rossana de los Ríos, Eudoro de los Ríos y Ana Lorenz

Paciente de 19 años y sexo masculino, procedente de Esquina, departamento de Leales, Tucumán. Consultó por una placa verruciforme redonda, de 5 cm de diámetro, localizada en la mejilla izquierda. Era de contornos sobreelevados eritematovioláceos, y estaba cubierta de costras serohemáticas. Su desarrollo se había iniciado dos meses antes de la consulta. La zona central de la placa se encontraba en aparente regresión. En el examen físico se hallaron adenopatías inflamatorias submentonianas muy importantes y agrandamiento hepático leve. Antecedentes de enfermedad actual: el paciente colabora con su padre en las plantaciones de caña de azúcar en Santa Ro-

sa de Leales. Estuvo en tratamiento con amoxicilina, complejo B y ácido fusídico. Antecedentes personales: es diabético insulino dependiente desde su infancia y cinco meses antes de la consulta contrajo hepatitis A. Laboratorio. Hemograma: leucocitosis, 10.300; neutrófilos, 74%; GPT, 58 μ l; GOT, 53 μ l; bilirrubina D, 0,76 mg/dl; I: 0,92 mg/dl; total: 1,68 mg/dl. Ac IgM contra el virus de la hepatitis A (+). Estudios histopatológicos: epidermis con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, con edema y exocitosis de polimorfonucleares. Dermis con un infiltrado linfomonocítico y presencia de pequeños elementos redondeados dentro de los histiocitos.

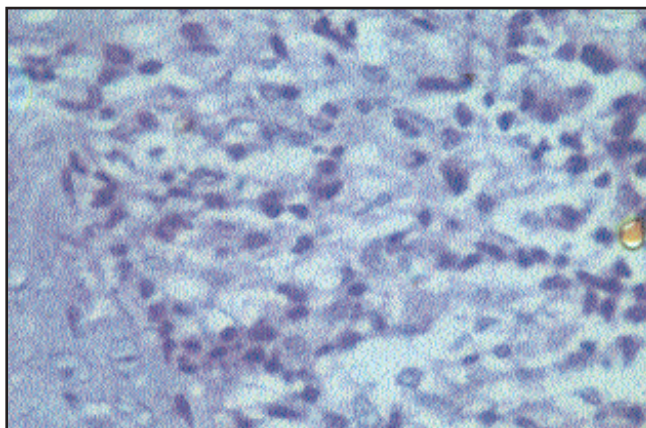


Foto 1.

Foto 3.

Foto 4.

Foto 4. Post-tratamiento.

Diagnóstico

Leishmaniasis cutánea primaria.

Comentarios

La leishmaniasis es una enfermedad infectocontagiosa, producida por protozoos del género *Leishmania*, de localización intracelular y transmitida por la picadura de insectos dípteros del género *Phlebotomus*. Se presenta por igual en individuos de cualquier raza, sexo o edad; hay prevalencia en los varones que se dedican a trabajos rurales.

La leishmaniasis mucocutánea es muy frecuente en el noroeste argentino, ya que en esta región hay zonas propicias para el desarrollo del complejo epidemiológico que permite la cadena de transmisión de la enfermedad (vector, condiciones climáticas, etc.).

La enfermedad puede adoptar diversas formas de presentación, lo cual depende, en particular, de la respuesta inmunitaria del sujeto (inmunidad mediada por células). En pacientes con buen estado inmunitario las lesiones son autolimitadas e incluso pueden curarse en forma espontánea. Los enfermos con déficit inmunitario por lo general presentan lesiones extendidas (lupoide, nodular difusa, mutilante del macizo facial) rebeldes al tratamiento, recidivantes, con anergia a la intradermorreacción de Montenegro y con gran número de parásitos.

Desde el momento de la picadura e inoculación de promastigotes se desarrolla una lesión macular, que luego se transforma en una pápula o nódulo y en general es pruriginosa. La lesión inicial termina de formarse en un plazo promedio de 7 días. Las lesiones son más frecuentes en zonas expuestas.

El polimorfismo lesional condujo al diseño de clasificaciones variadas y múltiples.

Pueden ser cerradas o abiertas; es importante erradicar el concepto de que la lesión primaria es sinónimo de úlcera, aunque ésta es la forma más frecuente.

Las lesiones cerradas constituyen el 10% de los casos; pueden ser de tipo a) papulopustulosas, b) forunculoides, c) nódulos discretos de dimensiones variables y por lo general múltiples, e) hiperqueratósicas, que hay que diferenciar de lúes, cromomicosis y blastomicosis sudamericana, y f) cicatrices de primoinfección, por lo general deprimidas, nacaradas y de aspecto estrellado.

Las lesiones cerradas son las de más difícil diagnóstico. Las lesiones abiertas constituyen el 90%. La lesión ulcerosa típica es redonda y de bordes elevados. Presenta un rodete hipopigmentado y un fondo sangrante cubierto de una costra hemática; la infección agregada es casi la regla. Puede presentarse en cualquier localización, aunque es más

frecuente en los miembros y como lesión única. Es característico el fracaso de la antibioticoterapia.

En ocasiones se presenta una adenomegalia de tamaño variable, indolora y por lo general única; en el líquido ganglionar aspirado se pueden observar células con amastigotes.⁴

Para el diagnóstico es importante el antecedente epidemiológico y las pruebas diagnósticas que se solicitan son:⁴⁻⁵

1. Directo: frotis por raspado del borde de la lesión y coloración con técnica de May-Grünwald-Giemsa.
2. Biopsia del borde, con segmento de piel sana, para evidenciar el protozoo dentro de los monocitos y las células epitelioides.
3. Intradermorreacción de Montenegro (para determinar polaridad inmunitaria-respuesta celular).
4. Serología: inmunofluorescencia indirecta, título mayor de 1/100.

En el tratamiento, los compuestos de antimonio pentavalentes siguen siendo los fármacos de primera línea. Se pueden aplicar por vía IM o IV en una sola inyección diaria. La dosis usual y recomendada por la OMS es de 20 mg/kg/día. El tiempo de tratamiento dependerá de la respuesta individual, pero no es menor de 25 días. Tanto la N-metilglucamina (Glucantime®) como el stibogluconato de sodio (Pentostam®) son efectivos. Se requiere examen cardiovascular, ECG, y pruebas de función hepática y renal. Si los resultados son normales, es posible instaurar el tratamiento ambulatorio supervisado.

En el caso que presentamos el médico clínico no autorizó el tratamiento sistémico con el compuesto de antimonio pentavalente, debido a la hepatitis que afectaba al paciente.⁶ En consecuencia administramos trimetoprima-sulfametoxazol e infiltraciones intralesionales de Glucantime con excelentes resultados a los 3 meses.

Las infiltraciones se preparan con 5 ml de la ampolla de Glucantime y 5 ml de solución fisiológica, en una jeringa de 10 cm³. Infiltramos el fármaco en 4 puntos cardinales de la lesión. La aguja se movió en todas direcciones para infiltrar toda la lesión. Estas infiltraciones las realizamos una vez por semana hasta la curación total del paciente.

Los pacientes deben observarse durante 5 a 10 años antes de sugerir que están libres de enfermedad; se observará que no aparezcan lesiones en la mucosa. Antes del tratamiento se debe efectuar un examen laríngeo, y después cada 4, 8, 12 meses y anualmente hasta el final del tratamiento.

Esta técnica también es realizada por Olivera y col. en Río de Janeiro (Brasil) con una importante casuística.⁷

La ventaja de la administración intralesional es que altas concentraciones del fármaco entran directamente en el tejido enfermo, sin que se presenten efectos sistémicos.



Referencias

1. Martino OL. Temas sobre parasitología clínica. Conceptos básicos: leishmaniasis. Actualización de tratamientos 1988; Vol 1:6-8.
2. Botella Estrada R, San Martín Jimenez O y col. Leishmaniasis cutaneovisceral: una nueva infección oportunista en pacientes infectados por HIV. Med Cutánea ILA 1990; Vol XVIII:119-23.
3. De Pablo P, Ivars J, Ortiz P, Borrego L y col. Leishmaniasis cutánea atípica y porfiria hepatocutánea tarda en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actas Dermo-Sif. 1991;82(10):643-7.
4. Ripoll CM. Leishmaniasis tegumentaria americana. Resumen de trabajos científicos - XII Congreso Argentino de Dermatología 1994;4 9-52.
5. Shore García L, Ash LR. Diagnóstico de leishmaniasis: diagnóstico parasitológico. Ed Med Panam 1983; 66-67: 97-100.
6. Figueiredo Kopke LF e col. Morte após uso de antimonia pentavalente em leishmaniose tegumentar americana. An Bras Dermatol 1993; 68(5) :259-61.
7. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves de Costa SC et al. Interlesional therapy of American Cutaneous Leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro. Brazil- an área of *Leishmania (v) braziliensis* transmission. Pharmacology and therapeutics international. J Dermatol 1997; 36:463-468.

Caso 2

Placa eritematosa en una mama

Erythematous plaque on one breast

María Teresa Ganún

Una mujer de 73 años se presentó a la consulta porque desde hacía un mes presentaba en su mama derecha una mancha rosada de límites poco netos. La lesión era asintomática, sólo presentaba un leve aumento de la temperatura.

Cinco años antes la paciente había tenido, en la misma mama, un adenocarcinoma inflamatorio que fue tratado con quimioterapia y radioterapia, con muy buena evolución hasta la consulta actual.

En el examen clínico se constató un buen estado general. El examen mamario detectó, en la región periareolar, una mácula eritematosa de alrededor de 3 cm y límites poco defini-

dos (Foto 1). Había un leve aumento de temperatura, pero no alteración de la consistencia de la piel en la zona afectada. No se palpó un tumor debajo del eritema. En la aréola se visualizó una retracción correspondiente a la biopsia intraoperatoria realizada cinco años antes. No se encontraron adenomegalias axilares ni supraclaviculares.

El estudio histopatológico reveló una epidermis de características normales. En la dermis superficial había capilares sanguíneos y linfáticos dilatados y dentro de éstos últimos, trombos de células epiteliales. Además se observaron algunos galactóforos revestidos de células pleomorfas (Foto 2).



Foto 1. Eritema periareolar difuso.

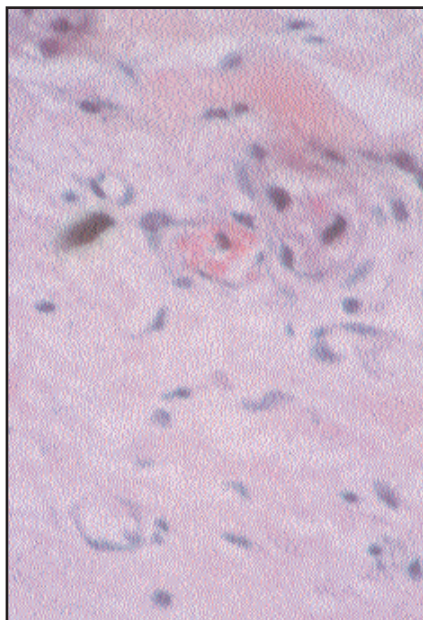


Foto 2. Vasos sanguíneos y linfáticos dilatados en la dermis superficial. Los últimos, con émbolos de células neoplásicas.

Diagnóstico

Carcinoma erisipelatoide de mama (recidiva).

Se realizó mastectomía radical con conservación del pectoral y vaciamiento ganglionar homolateral. Se inició el tratamiento con tamoxifeno, 100 mg/día por vía oral.

La paciente no tuvo recidiva de su neoplasia y falleció cinco años después por accidente cerebrovascular.

Comentarios

El carcinoma inflamatorio de mama es una forma de presentación inicial, o como recidiva o metástasis de cáncer de mama. Fue descrito por Hutchinson, en 1866, quien lo denominó cáncer eritema; en 1924 Kutner lo denominó carcinoma erisipelatoide, por su apariencia inflamatoria semejante a la erisipela.¹ Se trata de una entidad clínico-patológica diferente de otros tumores de mama; una forma agresiva y maligna de un cáncer avanzado. Se diagnostica por la tríada: eritema, edema (piel de naranja) y evolución rápida, en la mayoría de los casos sin tumor palpable.²

Se presenta con placas de bordes irregulares, calientes y a veces dolorosas, que se localizan principalmente en la mama, la pared anterior del tórax, los hombros y los miembros superiores.^{1,3}

Si bien habitualmente no hay síntomas generales, fiebre, escalofríos ni leucocitosis, en la bibliografía se describen casos de malestar general moderado e hipertermia,³ lo cual obliga, aún más, a tener en cuenta el diagnóstico de esta afección para diferenciarlo de procesos infecciosos. Esto se confirma porque los cultivos son negativos y no hay respuesta al tratamiento antibiótico.

La histopatología reveló invasión de los vasos linfáticos de todo el espesor de la dermis por células pleomorfas y anaplásicas de núcleos hiper cromáticos. Cuando también toma los linfáticos del tejido celular subcutáneo da el aspecto clínico de piel de naranja.^{2,4} Para algunos autores el aspecto clínico es suficiente para confirmar el diagnóstico, para otros es indispensable el estudio histopatológico que verifique la presencia de émbolos neoplásicos en los linfáticos.² No se acompaña con fibrosis y hay una congestión capilar marcada que da la apariencia clínica de eritema y calor.⁴ Puede haber reacción inflamatoria perivascular con predominio de linfocitos y células plasmáticas.⁵ La diseminación linfática es causada por invasión retrógrada en la piel, secundaria al bloqueo de los linfáticos profundos y de los ganglios linfáticos.⁴ En la mamografía lo más destacable es la presencia de aumento de grosor de la piel, puede haber asimetría en la

profundidad de los vasos linfáticos subdérmicos y aumento de densidad de la mama afectada.² Algunos estudios indican que sólo 1% a 4% de los pacientes con carcinoma metastásico de mama presenta este tipo inflamatorio erisipelatoide y que la mayoría de ellos tiene un carcinoma de mama intraductal.⁴

El pronóstico es muy desfavorable. Se considera que el carcinoma inflamatorio o erisipelatoide de mama es una enfermedad sistémica ya en el momento del diagnóstico, por lo cual se realizan tres a cuatro ciclos de quimioterapia de inducción y tratamiento local, con cirugía o radioterapia seguida de quimioterapia (o ambas).²

Diagnostico diferencial^{1-4,6,7}

Debe hacerse con procesos patológicos infecciosos que cursan con eritema, edema y aumento de la temperatura local.

Erisipela: es una mancha roja brillante, indurada, caliente y de bordes bien delimitados. A veces puede ampollarse. Cursa con dolor local. Puede tener síntomas generales: fiebre, escalofríos y decaimiento. Hay leucocitosis.

Celulitis: comienza con dolor local y eritema leve que se intensifica hasta hacerse muy marcado y crece hacia la periferia. El edema que lo acompaña hace que parezca una erisipela, pero no tiene el borde elevado y bien definido de la misma. Puede haber vesículas y erosiones superficiales. Se encuentra linfadenopatía regional dolorosa y, casi siempre, leucocitosis con neutrofilia.

Mastitis. Es la infección piógena de la mama. Puede tener como punto de partida la mama o un foco séptico a distancia. Es provocada por *Staphylococcus aureus* y por lo general lleva a la supuración con formación de un absceso. En el estudio histológico se observa un foco con exudado fibrinoleucocitario, congestión y dilatación vascular marcada en el tejido celular subcutáneo. Los conductos excretores y galactóforos se distienden, y el epitelio que los reviste se descama y cae en la cavidad dilatada.⁶ Puede confundirse con un tumor primario por el compromiso de los ganglios axilares y la retracción del pezón al resolverse el cuadro agudo con una cicatriz fibrosa.⁷

Todos estos cuadros responden bien al tratamiento antibiótico adecuado, lo cual contribuye al diagnóstico diferencial con el carcinoma.

La presente comunicación tiene el propósito de presentar una patología de probable consulta dermatológica inicial y, dada la alta frecuencia de cáncer de mama en la mujer, destacar la importancia del dermatólogo al realizar el diagnóstico temprano de una forma de presentación muy agresiva y de mal pronóstico.



Referencias

- 1- Dancziger E, Alvarez E y Enrique S. Características de las metástasis cutáneas del carcinoma de mama. *Dermatol Argent* 1998;IV:154-9.
- 2- Del Cerro Heredero M y Rueda-Gómez M. Eritema mamario difuso. *Piel* 1998;13:313-14.
- 3- Gómez Barrio y col. Metástasis erisipelatoide de carcinoma de mama. *Piel* 1996;11:168-9.
- 4- Johnson W. Metastatic carcinoma of the skin. En: Elder D et al *Lever's Histopathology of the Skin*. Lippincot-Raven Publishers. Eight edition. Philadelphia, 1997, pp 1011-13.
- 5- Román Curto C y Armijo Moreno M. Diagnóstico clínico de los tumores metastásicos cutáneos. *Piel* 1996;11:80-8.
- 6- Eguía OF. Inflamación I. En: Michans JR. *Patología Quirúrgica*. Librería El Ateneo Editorial. Segunda edición. Buenos Aires, 1965, pp 14-15.
- 7- Robbins S, Cotran R y Vinay K. *Mama*. En: *Patología estructural y funcional*. Nueva Editorial Interamericana. Tercera edición. México, 1987, p 1147.

CARTA AL EDITOR

Señor Editor

En el Vol. IX,4,2003,206 de Dermatología Argentina se publica una carta-editorial del Profesor Edgardo Chouela dirigida a quienes tenemos responsabilidades docentes ("Méritos, valores y paradigmas para la Dermatología argentina"). Adhiero plenamente a los paradigmas y valores mencionados que nuestros maestros nos enseñaron. Es mi deseo, en pocas líneas, añadir sólo algunos que no han sido citados y que, en mi opinión, si se omiten pueden desviar la escala de valores de quienes se están formando o lo han hecho hace pocos años.

El médico joven-estudiante no debiera ver en su receta un medio de recompensa económica, sea por el "ana-ana" o por recetarle a determinada compañía farmacéutica. Nunca debiera tener conocimiento de que su jefe-maestro es agregado como coautor en los trabajos científicos (siquiera como último autor) sin haber participado activamente en la confección de los mismos. Seguramente se le desaconsejará aceptar en el futuro viajes al exterior o dinero a cambio de su actuación asistencial o docente. Jamás sufrirá haber sido hecho cómplice de solicitar peculio alguno a las compañías farmacéuticas para que éstas puedan promocionar sus productos en el servicio-cátedra donde estudia o estudió. Se le educará para no dejarse utilizar como mano de obra barata en ámbitos privados o semiprivados como consultorios o institutos, que tienden a promover justo lo opuesto a lo que hay que enseñar: la cosmética dirigida hacia el mercantilismo. No hay que dejar que, dado que los hechos de la vida confunden a las mentes jóvenes, nuestros futuros médicos o especialistas sean blanco de conductas paradójales, donde lo que se enseña no se condice con lo que se actúa.

Los paradigmas a los que muy bien se refiere el Dr. Chouela son eficaces para "engrosar" un currículum, pero no alcanzan en la formación de un profesional entero.

En mi humilde opinión, estos valores esencialmente éticos y que nos han legado nuestros maestros, también deben enseñarse. Quisiera convencerme de que sí se predicán y se están inculcando, especialmente con el ejemplo. Si es así, mejor para el futuro de la Dermatología argentina...

Atentamente,

Dr. Ricardo E. Achenbach

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Reglamento y normas para la presentación de artículos

Dermatología Argentina es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Dermatología.

El pedido de publicación deberá dirigirse a:

Dermatología Argentina

Comité Editorial (derargentina@sad.org.ar)

Callao 852, 2do piso

1023 - Buenos Aires

ARGENTINA.

Todo artículo deberá ser acompañado por la siguiente declaración escrita, firmada por los autores o por el autor principal, haciendo constar su dirección postal y teléfono: **"El/los autor/es transfieren todos los derechos de autor del manuscrito titulado "-----" a Dermatología Argentina en el caso de que el trabajo sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra revista y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo así como certifican que no hay un interés económico directo en el sujeto de estudio ni en el material discutido en el manuscrito"**.

Los artículos enviados para su publicación deben ser originales e inéditos, si bien pueden haber sido comunicados en sociedades científicas, en cuyo caso corresponderá mencionarlo. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a Dermatología Argentina para su publicación será sometido a la evaluación del Comité Editorial, el que se expedirá en un plazo menor de noventa días, y la Secretaría de Redacción informará su dictamen en forma anónima a los autores del artículo, así como su aceptación o rechazo. La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

Dermatología Argentina considerará para la publicación de los artículos, los requerimientos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas que elaboraron los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) su actualización de mayo 2000, disponible en <http://www.icmje.org>.

La lengua de publicación es el castellano.

Los artículos deben ser impresos con el siguiente formato: papel blanco, tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior de 30 mm y laterales de 25 mm, a simple faz, doble espacio en todas las hojas, incluidas la correspondiente al título, agradecimientos, referencias, etc. Cada sección comenzará en una página nueva. Las páginas deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una (la número uno es la página del título). Para la revisión se deben entregar un original y dos copias de buena calidad (tres juegos). Se acompañará en lo posible otra copia en disquete de 3'5 HD, la que debe tener el texto y los gráficos completos. Se deben indicar los nombres de cada archivo (un archivo para el resumen, otro para el cuerpo del artículo y los que fueran necesarios para los gráficos y tablas) y el programa de tratamiento de textos, así como la versión utilizada. El archivo de texto en el contenido debe estar libre de la mayoría de los códigos y sangrías, con el texto alineado a la izquierda, todo él tendrá el mismo tamaño de letra y se utilizarán los tipos negrita o cursiva para recalcar las frases destacadas del trabajo. Se trata de poder disponer del texto puro para una mejor y más rápida edición y maquetación. El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Como máximo no debe exceder las diez páginas de texto, seis ilustraciones (cuadros, gráficos o ambos) y hasta seis fotografías. Un autor será responsable del trabajo y consignará su dirección, número telefónico y dirección de correo electrónico (e-mail) para recibir la correspondencia vinculada con la publicación.

• **Estructura del trabajo:** cada parte del manuscrito empezará en página aparte, según la presente secuencia: I) página de título o primera página; II) resumen y palabras clave; III) texto del artículo; IV) agradecimientos; V) bibliografía; VI) ilustraciones (cuadros, gráficos y fotografías).

I) Página de título: es la primera página y debe incluir: 1) el título (que no exceda de ocho palabras, conciso e informativo, también traducido al inglés); 2) el nombre completo de los autores, el grado máximo académico u hospitalario, el jefe de servicio; 3) el nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo; 4) el nombre, dirección, número telefónico, fax y e-mail del autor responsable de la correspondencia sobre el manuscrito; 5) el/las fuente/s de apoyo si las hubiere.

II) Página de resumen y palabras clave: en español e inglés acompañarán el trabajo por separado. El máximo de palabras permitidas será de 150 palabras, si es un resumen ordinario, y de 250 si es uno estructurado. El resumen estructurado contiene: Los antecedentes (en inglés, background) son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio.

El objetivo (en inglés, objective) explicita qué se quería hacer, con quienes y para qué.

El diseño (en inglés, design) es el tipo de estudio realizado.

Los métodos (en inglés, methods) describen la forma en que se realizó el estudio.

Los resultados (en inglés, results) deben incluir los hallazgos más importantes.

Las conclusiones (en inglés, conclusion) son la respuesta directa a los objetivos planteados y deben estar avaladas por los resultados. Al pie de cada resumen deberán figurar una lista de 2 o 3 palabras clave (Key Words) (preferentemente se deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas [Medical Subject Headings] (MeSH) que se encuentra en la base de datos Medline, confeccionada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. y es de acceso gratuito a través de internet con la interfase pubmed.

III) Tipos de trabajos: artículos originales, comunicaciones, artículos de actualización, artículos de revisión, cartas al editor, artículos de la sección Dermatólogos Jóvenes.

Artículos originales: deben describir por completo, pero lo más brevemente posible, los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que cumpla con los criterios de una metodología científica. Se considera aceptable una extensión máxima de 10 páginas. En los artículos largos se pueden agregar subtítulos para que quede más claro. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera: Introducción, Material y métodos, Resultados, Comentarios. a) Introducción: se indicará el campo genérico al cual se referirá el trabajo, así como el propósito de éste. Se resumirá la justificación del estudio y se deberán dar a conocer los objetivos de la investigación: (qué se quiere hacer, con quiénes y para qué). Se evitará aquí la inclusión de datos o conclusiones del trabajo. b) Material y métodos: se definirá la población, es decir los criterios de inclusión, exclusión y eliminación empleados para el ingreso de pacientes al estudio, como también el lugar y fecha exactos de realización del estudio. En caso de haber empleado procesos de aleatorización, se consignará la técnica. Se debe dejar constancia, en caso de ser necesario, de la

solicitud del consentimiento informado a los pacientes y de la aprobación del Comité de Ética responsable de la Institución. Se definirán con precisión las variables estudiadas y las técnicas empleadas para medirlas. Se informarán las pruebas estadísticas, con suficiente detalle de modo que los datos puedan ser verificados por otros investigadores, y se fundamentará el empleo de cada una de ellas. Se proporcionará el nombre del programa estadístico empleado para el procesamiento de los datos y se identificarán con suficiente detalle los procedimientos, equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) así como medicamentos y sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración, para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. c) Resultados: se presentarán en el texto, en los cuadros o en los gráficos siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en los cuadros o en los gráficos; sólo se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes. d) Comentarios: incluyen las conclusiones (consistirán en afirmaciones breves y precisas, que responderán al objetivo de la investigación, fundamentadas por los resultados obtenidos) y la discusión (donde se pueden plantear especulaciones y formular hipótesis nuevas, surgidas de la investigación).

Comunicaciones: estarán constituidas por Introducción, Caso clínico y Discusión. Tendrán una extensión máxima de 6 hojas de texto, con 2 ilustraciones (cuadros o gráficos) y un máximo de 4 fotografías. Los resúmenes (castellano e inglés) no deberán superar las 150 palabras cada uno. La bibliografía no tendrá un número mayor de 15 citas.

Artículos de actualización y de revisión: la estructura de éstos tiene una organización libre con el desarrollo de los diferentes aspectos del tema y si el autor ha realizado un análisis crítico de la información, se incluirá un apartado de Discusión. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica. Los autores que remitan este tipo de artículos deben incluir una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recolectar y sintetizar los datos. El texto tendrá una extensión máxima de 10 páginas (de texto) y la bibliografía deberá ser lo más completa según las necesidades de cada tema. No requiere Resumen, sí palabras claves.

Cartas al editor: estarán referidas a los artículos publicados o a cualquier otro tópico de interés, incluyendo sugerencias y críticas. Serán precedida por el encabezado "Sr. Editor:" y se procurará que no tengan una extensión mayor de dos hojas tipadas con procesador de texto a doble espacio. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, quien tendrá oportunidad de contestar o comentar la consulta u opinión del autor de la carta en el mismo número en que ésta se publique, con iguales limitaciones de extensión.

Sección Dermatólogos Jóvenes: En esta sección los dermatólogos en formación tendrán un espacio en donde podrán publicar en forma sintética (a modo de póster) diversos temas de interés.

Podrán publicar sus trabajos en esta Sección alumnos del Curso

de Especialista, residentes y/o concurrentes, con menos de 5 años en Dermatología.

La Sección tendrá un enfoque netamente didáctico.

Se expondrán temas en forma clara y concisa, destacando por sobre todo el contenido visual (fotos clínicas, gráficos, cuadros y/o algoritmos), con el objetivo de facilitar la fijación y el aprendizaje de patologías frecuentes en Dermatología. La publicación ocupará dos carillas juntas, apaisadas.

Esta doble-página, que queda como un póster, tendrá un punteado que permita cortarla y orificios para ser encuadernada. La organización y disposición del trabajo son libres y quedarán a criterio de los autores. Se podrán incluir fotos, cuadros, gráficos y textos concisos.

En la selección de los trabajos se tendrá en cuenta la originalidad y creatividad de los mismos

- Se entregará un disquete con el bosquejo del diagrama final donde constará claramente la distribución general del trabajo (ubicación del título, imágenes, textos y/o cuadros; fuente, fondo, etc).
- Bosquejo del trabajo impreso en papel blanco, tamaño legal (25,5 x 31,5 cm), con márgenes superior e inferior de 3 cm y laterales de 2,5 cm.
- Estructura del trabajo: I. Página de título (título, nombre completo de los autores, grado máximo académico u hospitalario, nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo, e-mail y dirección del autor responsable); II. Textos (mediante número correlativo arábigo acorde a la ubicación del mismo en el diagrama final (de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha); III. Ilustraciones (tablas, gráficos y fotografías conforme al reglamento y normas generales de presentación de artículos).
- No se incluirá bibliografía.

IV) Agradecimientos: cuando se considere necesario su inclusión y en relación con personas o instituciones que no deben figurar como autores pero que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

V) Bibliografía: se indicará en hoja aparte mediante un número correlativo arábigo colocado entre paréntesis y se limitará a las realmente relacionadas con el tema. En el caso de soporte impreso se tendrá en cuenta lo siguiente: El nombre de la revista se abreviará según el estilo del Index Medicus. Para las revistas: nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, colocar los tres primeros y agregar: "y col." o "et al" según corresponda), título completo del trabajo, nombre de la revista, año, volumen, número de las páginas inicial y final, todo en el idioma original. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, editorial, lugar, año, páginas. Las referencias se colocarán en el texto como superíndice donde

corresponda. Se encarece a los autores se aclare al pie de la bibliografía si hay A.R.B. (ampliación de referencias bibliográficas), las cuales podrán ser remitidas por el autor a pedido del lector. Se recomienda la revisión de la bibliografía nacional y su inclusión. En el caso de citas provenientes de textos electrónicos se considerará lo siguiente: para las revistas, nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, consignar los tres primeros más el agregado de "y col." o "et al", según corresponda), título completo del trabajo, [tipo de soporte], nombre de la revista, fecha de publicación, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISSN o ISBN). Ejemplo. Myers M, Yang J, Stampe P. Visualization and functional analysis of a maxi-k channel fused to green fluorescent protein (GFP). [en línea], Electronic journal of Biotechnology, 15 de diciembre de 1999, vol.2, nro 3. <<http://www.ejb.org/content/vol2/issue3/full/index.html>>, [consulta: 28 de diciembre del 2000], ISSN 0717-3458. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, [tipo de soporte], editorial, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISBN).

VI) Ilustraciones: los cuadros y gráficos se harán en papel blanco y con tinta negra; deben ser legibles, claros, impresos con chorro de tinta o superior. Deben presentarse en páginas separadas, cada cuadro o gráfico (barras o torta) por página. Se numerarán en forma correlativa con números romanos. Cada ilustración tendrá un epígrafe breve y todas las abreviaturas se aclararán al pie de página. No se aceptarán fotografías de cuadros ni reducciones. Las fotografías serán preferentemente diapositivas o en papel color brillante, de un tamaño de 13 cm x 18 cm y de buena calidad. La orientación de la figura se hará en el dorso, con lápiz, con una flecha orientativa que indique su extremo superior derecho. También deberá constar el orden, el nombre del autor y el título del trabajo. Los textos explicativos de las fotografías figurarán en una hoja aparte. Con las fotografías de pacientes se tomarán las medidas necesarias a fin de que no puedan identificarse. Para publicarlas se requiere autorización (consentimiento informado). Las de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si se utiliza material de otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Si se utiliza una cámara digital, el requerimiento mínimo es 2,3 megapíxeles (equivalente a 300 dpi en gráfica) en lo posible con alta resolución. Se aceptará como máximo un número total de 6 (tablas y/o gráficos) y hasta 6 fotografías.

La abreviatura adoptada por Dermatología Argentina es: Dermatol Argent. La Dirección de Publicaciones se reserva el derecho de no publicar trabajos que no se ajusten estrictamente al reglamento señalado o que no posean el nivel de calidad mínimo exi-

gible acorde con la jerarquía de la Publicación. En estos casos le serán devueltos al autor con las respectivas observaciones y recomendaciones. Asimismo, en los casos en que, por razones de diagramación o espacio se estime conveniente, podrán efectuarse correcciones de estilo que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo, sin previa autorización de los autores.

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. La Revista tampoco se responsabiliza por la pérdida del material enviado. No se devuelven los originales una vez publicados.

Guía de datos a enviar junto al trabajo

- 1) Carta de presentación.
- 2) Tres copias del trabajo.
- 3) Portada con nombres completos de los autores y sus grados académicos.
- 4) Dirección y teléfono del autor encargado de la correspondencia.
- 5) Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- 6) Resumen (entre 150 y 250 palabras) y lista de palabras clave en castellano e inglés.
- 7) Respetar la estructura según el tipo de trabajo; por ejemplo, si es un artículo original: Introducción, Material y métodos, Conclusiones y comentarios.
- 8) Utilizar tipografía negrita o cursiva para recalcar las frases des tacadas del trabajo.
- 9) Figuras y fotos identificadas en forma apropiada.
- 10) Bibliografía citada según el estilo del Index Medicus.