



Síndrome de Nicolau

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Nuevos tratamientos para el manejo de la epidermólisis ampollar

TRABAJOS ORIGINALES

- ▶ Comparación epidemiológica de los melanomas cutáneos diagnosticados en dos períodos en el Hospital Universitario Austral
- ▶ Carcinoma sebáceo tratado con cirugía micrográfica de Mohs. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires
- ▶ Eritema anular centrífugo recurrente anual



DERMATOLOGÍA ARGENTINA



Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 29 • Vol. 29 • N° 1 • Enero-abril de 2023
Periodicidad: cuatrimestral - ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

DIRECTORA INTERINA *Dra. Carla Minaudo*. Médica Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECTOR HONORARIO *Dr. Alberto Woscoff*. Profesor Consulto Titular de Dermatología Universidad de Buenos Aires. Maestro de la Dermatología Argentina. Maestro de la Dermatología Iberoamericana. Consultor de la Armada Nacional, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. Ariel Sehtman. Médico Especialista en Dermatología, Universidad de Buenos Aires. Médico de Planta y Subjefe División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Subdirector Sede Clínicas, Carrera de Especialistas en Dermatología, División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín Universidad de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos, asignatura Dermatología, Unidad Docente Hospital Clínicas, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires. Profesor Asistente de Dermatología, Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación Héctor Alejandro Barceló. Diplomado en Didáctica y Pedagogía en Áreas de la Salud, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación Héctor Alejandro Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Ana Clara Acosta. Médica de Planta del Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía, a cargo del Sector Oncología. Coordinadora del Módulo de Oncología de la Carrera de Especialista en Dermatología, Universidad de Buenos Aires. Profesora Asistente de Trabajos Prácticos especialidad Dermatología, Universidad Favaloro. Docente Adscripta de la Facultad de Medicina con orientación Dermatología, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

SECRETARÍA DE REDACCIÓN *Dra. Cecilia Mazas*. Dermatóloga Pediátrica. Coordinadora y Docente del Curso Superior de Dermatología Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Miembro de la Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Dermatología Pediátrica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

COMITÉ DE REDACCIÓN *Dra. Mónica B. Di Milia*. Médica especialista en Medicina Interna y Dermatología. Concurrante del sector de enfermedades ampolares autoinmunes del Hospital Ramos Mejía. Excoordinadora y actual integrante del Grupo de trabajo de Enfermedades ampolares autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. María Florencia Martínez. Pediatra. Dermatóloga Pediátrica. Instructora de Residentes, Servicio de Dermatología Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Mabel Jimena Nocito. Médica especialista en Dermatología. Médica de Planta, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina. Profesora en Medicina. Docente de Posgrado en Dermatología, Universidad Católica de Córdoba, y Pregrado, Universidad Nacional de Villa María, Provincia de Córdoba, Argentina.

Dr. Julieta Ruiz Beguerie. Dermatóloga. Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. Docente de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina. Master en Epidemiología Clínica. Miembro del grupo de soporte para *Cochrane Library-Cochrane's Strategy to 2020 Project*.

Dr. Hernán Staiger. Médico Asociado del Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente Adscripto, Universidad de Buenos Aires. Coordinador de Residentes del Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de San Justo, Buenos Aires, Argentina.

Dr. Ana Tettamanti. Especialista Jerarquizada en Dermatología, Universidad de Buenos Aires. Docente de la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Docente de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

CONSEJO EDITORIAL

ALEMANIA: *Dra. Beate M. Czarnetzki*, Departamento de Dermatología, University Clinics Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin, Berlín. *Dr. Constantin Emmanuel Orfanos*, Director de la Fundación Berlin para la Dermatología, Berlín. *Dr. Gerard Plewig*, Departamento de Dermatología, Universidad de Munich, Munich.

ARGENTINA: *Dr. Hugo Cabrera*, Profesor Emérito de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Dr. Edgardo Chouela*, Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Dr. Ricardo Galimberti*, Profesor Regular Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Dra. Mercedes Hassan*, Titular Consulta de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Dra. Ana Kaminsky*, Profesora Titular Consulta de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Dr. Raúl P. Valdez*, Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

AUSTRALIA: *Dr. Alan Cooper*, Profesor de Dermatología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Sydney, Sydney.

AUSTRIA: *Dr. Klaus Wolff*, Profesor de Dermatología, Director Emérito, Departamento de Dermatología, Universidad Médica de Viena, Viena.

BOLIVIA: *Dr. Martín Sangüeza Acosta*, Servicio de Patología y Unidad de Dermatopatología del Hospital Obrero Número 1 de la Caja Nacional de Salud, La Paz.

BRASIL: *Dr. Evandro Arariboia Rivitti*, Profesor Titular del Departamento de Dermatología, Universidad de San Pablo, San Pablo.

CANADÁ: *Dra. Bernice Rose Krafczik*, Profesora en la Universidad de Toronto, Jefa del Servicio de Dermatología Pediátrica, SickKids Foundation, Toronto.

CHILE: *Dr. Raúl Cabrera Moraga*, Jefe Servicio de Dermatología, Clínica Alemana, Santiago de Chile. *Dr. Juan Honeyman Mauro*, Profesor Emérito de Dermatología, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

COLOMBIA: *Dr. Juan Guillermo Chalela Mantilla*, Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central, Universidad El Bosque, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Emérito de Dermatología de la Universidad Militar Nueva Granada. Profesor agregado de Dermatología, Universidad de los Andes. *Dr. Rafael Falabella*, Profesor Emérito, Jefe del Departamento de Dermatología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

ESPAÑA: *Dr. Francisco Miguel Camacho Martínez*, Profesor de la Universidad de Sevilla, Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. *Dr. José María de Moragas*, Ex Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Barcelona. *Dr. José María Mascaró Ballester*, Profesor Emérito de Dermatología, Universidad de Barcelona, Barcelona.

ESTADOS UNIDOS: *Dr. Wilma Fowler Bergfeld*, Departamento de Dermatología en Cleveland Clinic y Cleveland Clinic Fairview Hospital, Cleveland, Ohio. *Dr. William H. Eaglstein*, Presidente Emérito del Departamento de Dermatología en la Universidad Escuela de Medicina de Miami, Miami, Florida. *Dr. Alfred Kopf*, Profesor Asociado de Dermatología de la Universidad de Nueva York. Servicio de Oncología Cutánea del Instituto de Piel y Cáncer de Nueva York, Nueva York. *Dr. Vera Price*, Profesora del Departamento de Dermatología de la Universidad de California, San Francisco, California.

FRANCIA: *Dr. Stéphane Belaich*, Departamento de Dermatología, Bichat-Claude-Bernard Hospital, París. *Dr. Jean-Paul Ortonne*, Presidente del Departamento de Dermatología de la Universidad de Nice-Sophia Antipolis, Nice. *Dr. Jean Revuz*, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Henri Mondor, Créteil.

MÉXICO: *Dr. Luciano Domínguez Soto*, Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina de México, México DF.

REINO UNIDO: *Dr. Ronald Marks*, Profesor Emérito de la Universidad de Gales, Gales. *Dr. Terence Ryan*, Profesor de Dermatología, Universidad de Oxford, Oxford.

URUGUAY: *Dr. Griselda De Anda*, Profesora Titular de la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina, Universidad de Uruguay, Montevideo. *Dr. Néstor Macedo*, Profesor del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo.

CONSULTORES

Dr. Edgardo Chouela, Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Carlos Alberto Consigli, Profesor Titular de Dermatología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Provincia de Córdoba, Argentina.

Dr. Ramón Fernández Bussy, Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Dr. Ricardo Galimberti, Profesor Regular Titular de Dermatología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Manuel Giménez, Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología de la Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco, Argentina.

Dr. Mercedes Hassan, Profesora Titular Consulta de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Ana Kaminsky, Profesora Titular Consulta de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Margarita Larralde, Profesora Regular Titular de Dermatología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Propietaria

Sociedad Argentina de Dermatología Asociación Civil (SAD)
www.sad.org.ar

Coordinación, Supervisión y Administración

Sra. Andrea Rovelli - E-mail: derargentina@sad.org.ar
www.dermatolarg.org.ar

Domicilio Legal de la Revista

Av. Callao 852, 2º piso (C1023AAO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11) 4815-4649 int 105.
Registro de la marca "Dermatología Argentina" en Clase 9: Reg. N°4.584.197, Acta N°4.020.917; en Clase 16: Reg. N°4.584.196, Acta N°4.050.918, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI).
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5.355.521 RL-2022-39923046-APN-DNDA#MJ.
Periodicidad: cuatrimestral
ISSN 1515-8411 (impresa) - ISSN 1669-1636 (en línea)

Indización

"Dermatología Argentina" está indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas; en la Base de Datos Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en Google Académico; en Crossref; y en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA).



Edita

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones.
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.
Diseñadora Gráfica: Marcela Miguez
Curapaligüe 202, 9º piso, of. B (C1406DAP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (54-11) 4632-0701/4634-1481.
E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar



DERMATOLOGÍA ARGENTINA



Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 29 • Vol. 29 • N° 1 • Enero-abril de 2023
Periodicidad: cuatrimestral - ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2023-2025

PRESIDENTE

Dr. Ítalo Aloise

VICEPRESIDENTE

Dr. Marcelo Gabriel Label

SECRETARIA GENERAL

Dr. Cristina Pascutto

PROSECRETARIA GENERAL

Dr. Diana Rubio

SECRETARIA CIENTÍFICA

Dr. Viviana Leiro

PROSECRETARIO CIENTÍFICO

Dr. Mauro Miguel Coringrato

TESORERO

Dr. Julio Gil

PROTESORERO

Dr. Claudio Greco

SECRETARIA DE ACTAS

Dr. Cecilia Ventrice

VOCALES TITULARES

Dr. Graciela Beatriz Manzur

Dr. Mónica Beatriz Di Milia

Dr. María Leticia Tennerini

Dr. Rosa Lía Marconi

Dr. Jorge Rafael Llenas

Dr. Eduardo Alejandro Figueroa

VOCALES SUPLENTE

Dr. María Cristina García

Dr. Sebastián Colombo

Dr. Nancy Padín

Dr. Matías Turienzo

Dr. Bernardo Carlos Kantor

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

TITULARES

Dr. Beatriz Rosa del Valle Gómez

Dr. Manuel Fernando Giménez

Dr. Rubén Eduardo Spiner

SUPLENTE

Dr. Oscar Antonio Territoriale

Dr. Alicia Brunet

DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

Dr. Patricia Della Giovanna

DIRECTORA DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD E INTERNACIONALES

Dr. Emilia Cohen Sabban

DIRECTORES DE PRENSA Y DIFUSIÓN

Dr. Martín Loriente

Dr. Cecilia Ventrice

PRESIDENTES DE SECCIONES

Sección Bahía Blanca

Dr. Jorge Turienzo

Sección Bonaerense

Dr. María Belén Marcaccio

Sección Catamarca

Dr. Josefina Gramajo

Sección Chaco

Dr. María Estela Fiad

Sección Comahue

Dr. Sibyla Wohlmuth

Sección Córdoba

Dr. Jorge R. Llenas

Sección Corrientes

Dr. M. del Carmen Franco

Sección Formosa

María Jimena Sandoval

Sección Jujuy

Dr. Gabriela L. Lazarte

Sección La Plata

Dr. María Victoria Bourimborde

Sección Litoral

Dr. Lorena Ramos

Sección Mar del Plata

Dr. Anabel A. Manzone

Sección Mendoza

Dr. María de los Ángeles Aredes

Sección Misiones

Dr. M. Gabriela González Campos

Sección NECH (Noreste de Chubut)

Dr. Diana Rubio

Sección Rosario

Dr. Pablo Joaquín Rosso

Sección Salta

Dr. Carolina Ledesma

Sección San Juan

Dr. Armando Gonzalo Campos

Sección San Luis

Dr. Noelia Bau

Sección Santiago del Estero

Dr. Aldana L. Scaglione

Sección Tucumán

Dr. Beatriz Gómez

SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

AV. CALLAO 852 PISO 2º (C1023AAO), CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

TEL.: (5411) 4814-4915/4916 / 4815-4649 (INT. 105). FAX: (5411) 4814-4916 (INT. 103)

E-MAIL: derargentina@sad.org.ar. Sitio web: www.dermatolog.org.ar

Tabla de contenidos / Table of contents

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 29 • Vol. 29 • N° 1 • Enero-abril de 2023 • ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

EDITORIAL

- 01 **Evolución de la Revista Dermatología Argentina / Evolution of the Journal Argentine Dermatology**
Carla Minaudo y Cecilia Mazas

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA / CONTINUING MEDICAL EDUCATION

- 02 **Nuevos tratamientos para el manejo de la epidermólisis ampollar / New treatments for the management of epidermolysis bullosa**
Magdalena Biasutto, María Florencia Martínez, María Valeria Angles, Luis Daniel Mazzuocolo

TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- 10 **Comparación epidemiológica de los melanomas cutáneos diagnosticados en dos períodos en el Hospital Universitario Austral / Epidemiological comparison of cutaneous melanomas diagnosed in two periods in Hospital Universitario Austral**
María Victoria Montes, Berenice Fouces, Raúl Valdez, María Clara de Diego, Corina Busso
- 17 **Carcinoma sebáceo tratado con cirugía micrográfica de Mohs. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires / Sebaceous carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. Experience at the Hospital Italiano de Buenos Aires**
Marina Ruf, Amalia Luna, María Victoria Rodríguez Kowalczyk, Damián Ferrario, Luis Daniel Mazzuocolo
- 24 **Eritema anular centrífugo recurrente anual / Annually recurring erythema annulare centrifugum**
Carla Irene Aranda, Teresa Soliz, Paula Barrios, Juliana Martínez del Sel, Graciela Manzur

REVISIÓN / REVIEW

- 29 **Eritrodermia psoriásica. Revisión y actualización terapéutica / Psoriatic erythroderma. Therapeutic review and update**
Anamá Di Prinzio, Luis D. Mazzuocolo

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- 37 **Síndrome de Rowell: el reto diagnóstico de una entidad heterogénea / Rowell's syndrome: the challenge of diagnosing a heterogeneous entity**
Lilith Sodrè Eller, Agustina Chequim, Candela Preti, César Alberto Chiappe, Gabriela Bendjui
- 40 **Eritema anular centrífugo asociado a sífilis / Erythema annulare centrifugum associated with syphilis**
Felicitas Kahn Duffau, Agustina Ognio, Eliana Giangualano, Sandra García, María Verónica Rossi
- 43 **Hipersensibilidad a los progestágenos exógenos / Hypersensitivity to exogenous progestogens**
Mercedes Costantino Zanchin, María Eugenia Amoreo, Mariana Emilia Bernardo, Lucía María Córdoba, María Alejandra Vereá
- 46 **Síndrome de Nicolau / Nicolau syndrome**
Jimena Lorena Torchetti, Geraldina Rosa Rodríguez Rivello, Tatiana Carmen Alfaro, Patricia Silvia Della Giovanna

DERMATOLOGÍA LEGAL / LEGAL DERMATOLOGY

- 49 **Legislación argentina actual en enfermedades infecciosas y en prevención de la resistencia antimicrobiana / Current Argentine legislation on infectious diseases and prevention of antimicrobial resistance**
Roberto Glorio, Sergio Carbia

LA PIEL EN LAS LETRAS / THE SKIN IN THE LETTERS

- 51 **Una dermatitis, pensé / A dermatitis, I thought**
Sergio Gabriel Carbia, Verónica Malah

DERMATÓLOGOS JÓVENES / YOUNG DERMATOLOGISTS

- 09 **Mitos y verdades. Lepra durante el embarazo / Myths and truths. Leprosy during pregnancy**
Fabiana Paola del Valle Argañaraz
- 16 **Mitos y verdades. Lesión intraepitelial vulvar de alto grado / Myths and truths. High grade squamous intraepithelial lesion**
Antonella María Cilio

PERLAS / PEARLS

- 36, 52 **Federico Pastore**

Reglamento de Publicación (instrucciones a los autores)

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 29 • Vol. 29 • Nº 1 • Enero-abril de 2023 • ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

1. Alcance y política editorial. Dermatología Argentina es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Dermatología. Publica artículos originales e inéditos de investigación, de revisión y casos clínicos en Dermatología, que no hayan sido presentados ni publicados en otras revistas o medios de divulgación, después de un proceso triplemente ciego de evaluación, con el fin de brindar información científicamente comprobable para la población médica. Está dirigida a médicos especialistas en Dermatología y ramas afines de la Medicina, que desarrollan su actividad en Iberoamérica. 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) actualización de Mayo 2000, disponible en <http://www.icmje.org>. La lengua de publicación es el español. La Dirección se reserva el derecho de rechazar artículos por razones técnicas, científicas, porque no se ajusten estrictamente al reglamento o porque no posean el nivel de calidad mínimo exigible acorde con la jerarquía de la publicación. Asimismo, en los casos en que por razones de diagramación o espacio se estime conveniente podrán efectuarse reducciones o modificaciones del texto, o material gráfico, así como correcciones de estilo que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo, sin previa autorización de los autores (véase versión online: www.dermatolarg.org.ar).

2. Proceso de arbitraje. (o de evaluación por pares). Todo manuscrito enviado a Dermatología Argentina para su publicación será sometido a una pre-evaluación realizada por el Comité Editorial, cuyos integrantes se reúnen mensualmente. Una vez entregado el trabajo a la Secretaría de Redacción, el Comité de Redacción evalúa (sin identificación de los autores) si cumple con las condiciones para ser publicado; si esta preevaluación es positiva se designan dos árbitros externos a la entidad editora y al equipo editorial, como mínimo, para que evalúen el trabajo. El arbitraje es triple ciego, en línea.

Las decisiones posibles del dictamen de los evaluadores externos son: aceptado, aceptado con correcciones y rechazado. En caso de discrepancia entre los evaluadores, decide el Comité Editorial. Plazo estimado del proceso de evaluación: hasta 12 meses.

La decisión final sobre la publicación de un artículo corresponde al Comité Editorial.

La Secretaría de Redacción informará el dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) a los autores del artículo, manteniendo el anonimato de los revisores. El orden de publicación de los trabajos queda a criterio del Comité de Redacción. La publicación de un artículo no implica que la revista comparta las expresiones vertidas en él. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores.

3. Formato del manuscrito. Los trabajos enviados a publicación en Dermatología Argentina deberán ajustarse a las siguientes instrucciones: los artículos deben ser editados en fuente Arial tamaño 12, procesados en MS Word a doble espacio. Las páginas deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una. En la primera página (portada) debe figurar: título en español e inglés, nombre y apellido del o de los autores, datos de afiliación institucional de cada uno de ellos. Al pie de la portada se deben colocar los datos del autor responsable. Serán aceptados para su revisión solamente aquellos trabajos enviados "online"

4. Cuadros, gráficos y tablas. Deben ser legibles y claros, presentarse en páginas separadas y cada uno tener título.

5. Fotografías. El requerimiento mínimo para fotos clínicas e histopatológicas es 2,3 megapíxeles (equivalente a 300 dpi en gráfica) con alta resolución, en formato JPEG o TIFF, las que serán subidas "online" a www.dermatolarg.org.ar. Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y técnica utilizada. Si se utiliza material de otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Los textos explicativos de las fotografías (epígrafes) figurarán en una hoja aparte. Para publicarlas se requiere autorización (consentimiento informado).

6. Clasificación o tipos de trabajos:

A) Educación médica continua (véase versión *online*).

B) Trabajo original. Corresponde a: un **trabajo de investigación** (trata de encontrar respuesta a uno o varios interrogantes planteados, debe describir en forma completa, pero concisa los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que se encuadre en los criterios de la metodología científica), o a una **serie de casos** (conjunto de dos o más casos de interés, con una revisión del tema) - **Trabajo de investigación.** El manuscrito deberá ajustarse al siguiente formato: **Página de título:** es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo. **Resumen y palabras clave:** en español e inglés (**abstract, key words**). Debe ser estructurado y de hasta 250 palabras. El resumen estructurado contiene: los antecedentes, el objetivo, el diseño, los métodos, los resultados y las conclusiones. Al pie de cada resumen deberá figurar una lista de 2 o 3 palabras clave, véase versión *online*. **Texto del artículo:** organizado con una introducción, material y métodos, resultados, comentarios. Extensión hasta 10 páginas. **Cuadros y gráficos:** hasta 6. **Fotografías:** hasta 8. **Referencias:** de 15 a 30. - **Serie de casos.** El manuscrito deberá ajustarse al siguiente formato: **Página de título:** es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo. **Resumen y palabras clave:** en español e inglés (**abstract, key words**), acompañarán el trabajo por separado. Extensión máxima 150 palabras. **Texto del artículo:** organizado con una introducción, serie de casos, comentarios. Extensión hasta 6 páginas. **Introducción:** plantea los antecedentes y el interés de la comunicación. **Serie de casos:** describe concisamente los casos presentados. Se incorporarán tablas cuando el número importante de casos lo requiera. **Comentarios:** incluye una revisión del tema con referencias a los casos presentados, y se expresan coincidencias o diferencias, propuestas o hipótesis si se adecuan. **Cuadros y gráficos:** hasta 4. **Fotografías:** hasta 6. **Referencias:** de 10 a 20.

C) Caso clínico. El manuscrito deberá ajustarse al siguiente formato: **Página de título:** es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés, conciso e informativo. **Cantidad de autores:** hasta 5. **Resumen y palabras clave:** en español e inglés (**abstract, key words**). Extensión máxima, 100 palabras. **Texto del artículo:** organizado: caso clínico (redactado en tiempo verbal pasado) y comentarios (breve, referido a los aspectos relevantes del caso y su comparación con la literatura). Extensión hasta 3 páginas. **Fotografías:** hasta 4. **No incluye** introducción, cuadros ni tablas. **Referencias:** hasta 10.

Si el caso clínico comunica una nueva entidad o si su excepcionalidad está dada por los aspectos epidemiológicos, clínicos o terapéuticos, podrá ser considerado por el Comité de Redacción como un trabajo original.

D) ¿Cuál es su diagnóstico? **Página de título:** es la primera página numerada y debe incluir el título en español y en inglés con la lesión que se presenta, obviando el diagnóstico. **Cantidad de autores:** hasta 4. **Extensión máxima:** hasta 2 páginas. **Caso clínico** con descripción dermatológica y estudio histopatológico. Extensión máxima, hasta 2 páginas. **Diagnóstico: Comentario** actualizado de la entidad presentada. **Fotografías:** hasta 4 (2 clínicas y 2 histopatológicas). **Referencias:** hasta 10.

E) La piel en las letras (véase versión *online*).

F) Otros artículos. Dermatología Argentina publica también **artículos de actualización o revisión, cartas al editor** y artículos de la **Sección Dermatólogos Jóvenes** (véase versión *online*).

7. Bibliografía. La abreviatura adoptada por Dermatología Argentina es *Dermatol. Argent.* Es de alto interés la revisión e inclusión de referencias nacionales sobre el tema presentado. Numere las citas bibliográficas ("referencias") en el orden en que las menciona por primera vez en el texto, identifíquelas mediante números arábigos, en superíndice al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias consecutivas van separadas por un guión (p. ej., 1-5) y las no correlativas, por comas (p. ej., 1,6,9). Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se cita. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el Index Medicus. Los resúmenes de presentaciones en congresos pueden ser citados como referencias únicamente cuando están publicados en revistas de circulación común. No incluya como referencias a "observaciones no publicadas" ni a "comunicaciones personales", las que si pueden insertarse entre paréntesis en el texto. Puede incluirse como referencias a: trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista, entre paréntesis, la expresión "en prensa". Los trabajos que han sido enviados a publicación pero que todavía no han sido oficialmente aceptados, no deben colocarse entre las referencias, sino que pueden ser citados en el texto, entre paréntesis, como "observaciones no publicadas". El orden en la anotación de cada referencia de textos impresos y electrónicos debe ser el siguiente:

7.1. Bibliografía: textos impresos: a. Artículos en revistas: apellido e inicial del nombre del o de los autores. Si son más de cuatro autores, colocar los cuatro primeros y agregar *et ál.* según corresponda. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. **Título completo** del artículo, en su idioma original. **Nombre de la revista** en que apareció, abreviado de acuerdo con la nomenclatura internacional (Index Medicus). **Año de publicación**, volumen de la revista, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: Abeldaño A, Pelegrina MP, Neglia V, Kien MC, *et ál.* Linfoma cutáneo de células grandes CD 30+. Tratamiento con interferón alfa 2b, *Dermatol. Argent.* 2003;9:268-272.

b. Capítulos en libros: Apellido e inicial del nombre del o de los autores del capítulo. **Título** del capítulo. **Apellido e inicial del nombre** del o de los autores del libro. **Título** del libro. Editorial, lugar y año. Páginas. **Ejemplo:** Yaar M, Gilchrest B. Envejecimiento cutáneo. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ *et ál.* *Dermatología en Medicina General.* Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2001:1792-1802.

7.2. Bibliografía: textos electrónicos: a. Artículos en revistas: Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, consignar los cuatro primeros más el agregado de *et ál.*). **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 de 2000], ISSN 0717-3458. **b. Capítulos en 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). **Se solicita**

encarecidamente a los autores que se adare 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. **Los autores** son responsables de la exactitud de sus referencias.

8. Autores (véase versión *online*).

9. Agradecimientos (véase versión *online*).

10. Publicaciones múltiples (véase versión *online*). La publicación reiterada o duplicada no es aceptable. Las entregas preliminares o publicaciones previas, esto es, la divulgación de información científica descrita en un trabajo que ha sido aceptado pero no publicado aún, en muchas revistas es considerada como violación a los derechos reservados. En casos excepcionales, y sólo con la aprobación del editor de la publicación primaria, podría aceptarse la entrega preliminar de información, por ejemplo, para prevenir a la población de un riesgo.

11. Aspectos éticos-regulatorios. Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a Dermatología Argentina. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

12. Transferencia de derechos de autor. Deberá enviarse por Correo Postal a: Dermatología Argentina, Comité Editorial, Av. Callao 852, 2º Piso (C1023AA0), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Para más detalles el autor debe remitirse a la versión *online*, en: www.dermatolarg.org.ar

EDITORIAL

Evolución de la Revista Dermatología Argentina

Evolution of the Journal Argentine Dermatology

La Revista Dermatología Argentina se publica desde 1995. A partir de ese momento, ha crecido y adquirió prestigio internacional.

La posibilidad del acceso *online* expandió la disponibilidad de la publicación. En el presente contamos con 93.624 visitas anuales de lectores que residen en 130 países de América, Europa, Asia y Oceanía, y con 186.212 lecturas de páginas. Mayormente se conectan desde el teléfono celular (64%) y en menor medida desde la computadora personal o *tablet*.

Al mismo tiempo, en el Comité Editorial surgió la inquietud de conocer la modalidad preferida por los socios para la recepción de la Revista. Se realizó una encuesta cuyos resultados demostraron una amplia preferencia del formato digital por sobre la edición impresa.

Como se observa, la telefonía móvil es la vía de consulta prevalente y es también el principal medio a través del cual se conectan los usuarios de redes sociales. Encontramos que el desafío actual es la difusión de contenidos a través estas. Por un lado, constituirá una forma directa de acercarse a nuestros suscriptores, quienes recibirán información de las publicaciones con resúmenes de contenidos y *links* de acceso. Además, este formato nos dará mayor visibilidad y generará nuevos lectores.

El reconocimiento científico de nuestra Revista continúa en aumento. Hemos logrado estar indexados en las siguientes bases de datos: Crossref, Google Académico, Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), NB (Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas) y RIMA (Red Informática de Medicina Avanzada).

Anhelamos en un futuro cercano poder completar el ingreso a otras plataformas de renombre como Medline (que depende de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos). Este camino comenzó bajo la dirección de las Dras. Liliana Olivares y Alejandra Abeldaño, quienes han presentado la Revista logrando una muy buena puntuación para acceder a dicha plataforma. Sin embargo, aún no se ha concretado ese objetivo.

Con la finalidad de retomar las tratativas para ingresar a Medline se deben satisfacer ciertas exigencias, una de las cuales es cumplir con el número de entregas anuales de la Revista que se hayan pactado como base. Esto limita nuestra posibilidad de indexación actualmente ya que, por variados motivos, la periodicidad de las publicaciones está retrasada. Para ponerse al día con las entregas, el Comité de Redacción decidió que, a partir de 2023, se publicarán 3 números anuales (en lugar de los 4 números habituales) y una cuarta edición opcional en forma de suplemento. Estas metas son más accesibles a cumplir y sostener en el tiempo permitiendo mantener los estándares logrados.

Otro aspecto a considerar en el proyecto de ingresar en otras bases de datos de relevancia es la cantidad y calidad de los artículos científicos publicados. La Revista no sería posible sin la colaboración generosa de los autores y los revisores. Para mantenerla, y que siga creciendo, se necesita del apoyo de las distintas unidades académicas de la SAD para promover la redacción de artículos, siempre acorde al reglamento de publicación. Esto permitirá que el proceso de corrección sea más ágil y se publiquen con mayor rapidez.

Desde el Comité Editorial nos comprometemos a mejorar el acceso a la información sobre el reglamento de publicación, simplificarlo y modificar algunos aspectos que pudieran resultar confusos o poco prácticos.

En resumen, confiamos en que estos cambios fomentarán un círculo virtuoso en el que los autores elijan nuestra Revista por sobre otras para enviar sus artículos, podamos postularnos nuevamente para la indexación en Medline y ampliar la difusión de nuestros contenidos a través de las redes sociales.

Dra. Carla Minaudo

Directora Interina

Dra. Cecilia Mazas

*Secretaria de Redacción
Dermatología Argentina*

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Nuevos tratamientos para el manejo de la epidermolísis ampollar

New treatments for epidermolysis bullosa management

Magdalena Biasutto¹, María Florencia Martínez², María Valeria Angles³ y Luis Daniel Mazzuocolo⁴

RESUMEN

La epidermolísis ampollar es una familia de genodermatosis de baja prevalencia. Se caracteriza por la elevada fragilidad mecánica de los tejidos afectados, que da lugar a ampollas mucocutáneas, erosiones y ulceraciones de difícil tratamiento.

El amplio espectro fenotípico de la enfermedad va desde un compromiso leve con afectación exclusivamente cutánea hasta los fenotipos más severos, en los que pueden afectarse tanto la piel como las mucosas, lo que la convierte en una enfermedad multisistémica discapacitante e, incluso, mortal.

Si bien se la considera un paradigma de la biología de la piel, ya que su

estudio permitió avances fundamentales en la comprensión del funcionamiento de la membrana basal, hasta el momento su manejo continúa como paliativo, ya que aún no hay ningún tratamiento dirigido hacia su fisiopatología. Sin embargo, en los últimos años, la investigación en la terapia génica ha tenido importantes avances hacia futuros tratamientos que podrían cambiar la vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión de las novedades en los tratamientos de la epidermolísis ampollar y destacar los últimos descubrimientos.

Palabras clave: epidermolísis ampollar, tratamientos, terapia génica.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 02-08

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa is a low prevalence genodermatosis family. Characterized by high mechanical fragility of the involved tissues leading to mucocutaneous blistering, erosions and ulceration that are difficult to manage.

The wide phenotypic spectrum of the disease goes from a mild compromise with cutaneous involvement exclusively to the most severe phenotypes where not only skin but mucous membranes can be affected, becoming a disabling and even fatal multisystemic disease.

Besides this disease is considered a paradigm in the biology of the skin since its study allowed fundamental advances in the understanding of

the functioning of the basement membrane, nevertheless currently, the management of the disease continues to be palliative since there is still no approved treatment available directed towards its pathophysiology. However, in the past years, advances in gene therapy research have shown important approaches towards future treatments that may change these patients' lives.

The objective of this work is to review the most recent advances in EB treatments, emphasizing the latest discoveries.

Key words: epidermolysis bullosa, treatment, gene therapy

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 02-08

¹ Médica Residente

² Médica Asociada. Sección Dermatología Infantojuvenil

³ Jefa de la Sección Dermatología Infantojuvenil

⁴ Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Magdalena Biasutto

E-mail: magdalenabiasutto@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/9/2022

Fecha de trabajo aceptado: 20/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La epidermólisis ampollar (EA) es un grupo de enfermedades ampollares hereditarias de origen genético, genotípico y fenotípico muy heterogéneo.

Clínicamente se caracteriza sobre todo por la fragilidad mucocutánea, que se manifiesta con ampollas, erosiones y ulceraciones de difícil tratamiento¹⁻³.

Epidemiología

En Argentina, el Centro de Investigación en Genodermatosis y Epidermólisis Ampollar (CEDIGEA) lleva un registro (que está en desarrollo) de la incidencia de esta patología y realiza el estudio genético en los pacientes que permite arribar a un diagnóstico molecular y definir las variantes patogénicas más frecuentes. El *National Epidermolysis Bullosa Registry* (NEBR) de los Estados Unidos registró una incidencia general de todos los tipos principales de EA de 11,1 por millón de habitantes, sin diferencias estadísticamente significativas entre los sexos o los grupos étnicos. En los estudios europeos, las cifras fueron similares y, en los países asiáticos, significativamente menores⁴⁻⁶.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EA radica en el compromiso de distintas zonas de la unión dermoepidérmica donde se encuentra la membrana basal¹.

Se han identificado variantes patogénicas en al menos 20 genes que codifican proteínas con funciones estructurales fundamentales para la adhesión correcta de la unión dermoepidérmica^{7,8}.

Nueva clasificación de la epidermólisis ampollar

En 2020 se publicó la reclasificación de la EA y otros trastornos relacionados con la fragilidad cutánea basada principalmente en las características clínicas de estas en-

tidades. La EA puede clasificarse en cuatro subtipos de acuerdo con el plano de clivaje en el que se localiza la ampolla: EA simple (EAS) (ampolla intraepidérmica), EA de la unión (EAU) (intra lámina lúcida), EA distrófica (EAD) (sublámina densa) y EA de tipo Kindler (EAK) (plano de clivaje variable 1)^{8,9} (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

La EA es una patología de expresividad variable, que presenta desde fenotipos muy leves hasta otros con lesiones cutáneas extensas y extracutáneas severas. La variabilidad y la gravedad de los distintos cuadros dependen no solo de la heterogeneidad fenotípica, sino también de factores epigenéticos y ambientales^{7,10}.

Se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas por trauma mecánico que pueden ser superficiales o profundas según su plano de clivaje. Las lesiones pueden producirse tanto en la piel como en las mucosas traqueal, genitourinaria, oral, esofágica y ocular, y manifestarse como erosiones, úlceras y cicatrices. Como complicaciones, pueden generarse contracturas, estenosis, mutilaciones, microstomía, entre otras, lo que conlleva una importante morbilidad para los pacientes⁷.

Diagnóstico

El abordaje inicial de los pacientes con sospecha de EA consiste en una anamnesis completa y un examen físico exhaustivo. Es necesaria la toma de biopsia de piel para inmunofluorescencia directa, pero la confirmación diagnóstica se hace mediante el estudio genético. Se sugiere, de ser posible, evaluar a ambos progenitores para definir si son variantes patogénicas hereditarias, *de novo*, mosaicismos germinales o disomías uniparentales, a fin de brindar un consejo genético correcto^{1,7}.

Nivel de clivaje	Tipo EA	Herencia	Variante patogénica	Proteína afectada
Intradérmico	EAS	AD	KRT5, KRT14	Queratina 5, queratina 14
			PLEC	Plectina
	EAS	AR	KRT5, KRT14	Queratina 5, queratina 14
			PLEC	Plectina
			DST	Ag 230 del penfigoide ampollar BP230
			EXPH5	Exofilina 5
Unión dermoepidérmica	EAU	AR	CD151	Ag CD151
			LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminina 332
			COL17A1	Colágeno XVII
			ITGA6, ITGB4	Integrina α6β4
Dérmico	EAD	AD	ITGA3	Integrina α3
			COL17A1	Colágeno XVII
			COL17A1	Colágeno XVII
Mixto	SK	AR	FERMT1 (KIND1)	Kindilina 1

TABLA 1: Clasificación de la epidermólisis ampollar. Adaptada de referencia 9.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, no hay tratamientos curativos aprobados para la EA, por lo que el manejo sigue basándose en el control de los síntomas, y la prevención y el tratamiento de las complicaciones, de forma multidisciplinaria^{1,10}.

Nuevos tratamientos

En los últimos años, la atención se ha centrado en nuevos tratamientos que podrían modificar el curso de la enfermedad y que se resumen en la Tabla 2¹¹.

Terapia génica

Terapia de reemplazo de genes *ex vivo*

La terapia de reemplazo de genes autólogos *ex vivo* implica aislar células del paciente, corregirlas genéticamente *in vitro* mediante la introducción de copias de ADNc de tipo salvaje del gen afectado, expandir las células corregidas en láminas epidérmicas e injertarlas nuevamente en las heridas crónicas¹⁰.

Desde 2006 hay informes de distintos pacientes con diagnóstico de EAD y EAU, con una variante patogénica en el gen *LAMB3*, en los cuales se obtuvieron múltiples biopsias de piel y se aislaron queratinocitos autólogos que posteriormente fueron traducidos por un vector retroviral que expresaba el ADNc de *LAMB3* en longitud completa. Luego, se trasplantaron injertos de piel genéticamente modificados y se observó una regeneración epidérmica completa que no formaba ampollas, y que no era dolorosa ni pruriginosa incluso después de la estimulación mecánica¹¹⁻¹³.

Dados los buenos resultados, se iniciaron nuevos ensayos para evaluar la eficacia de los injertos epidérmicos autólogos que expresaran los transgenes de *COL7A1* y *COL17A1*. Sin embargo, hasta el momento, el éxito en estos casos fue menor: se observó una mejoría en la cicatrización de las heridas y una localización correcta del colágeno de tipo VII en la membrana basal, pero la expresión del transgén disminuyó con el tiempo¹⁴.

Otro estudio de fase I/II propone utilizar un modelo equivalente a la piel mediante la transducción *ex vivo* de ADNc de *COL7A1* tanto en queratinocitos autólogos como en fibroblastos. Utiliza un vector retroviral y aplica las células corregidas a las heridas de los pacientes con EAD recesiva¹⁰.

Por último, en un estudio de fase I se examinó a pacientes con EAD recesiva que recibieron inyecciones intradérmicas de fibroblastos autólogos modificados con *COL7A1* a través de un lentivirus y se observó un aumento significativo de la intensidad de la fluorescencia del colágeno VII en la piel inyectada, pero no se detectaron nuevas fibrillas de anclaje maduras¹⁵.

Terapia de reemplazo de genes *in vivo*

Actualmente hay dos enfoques. Uno utiliza un vector del virus del herpes simple humano de tipo 1 (HSV-1) modificado, incapaz de replicarse, formulado en un gel tópico que permite introducir *COL7A1* en queratinocitos y fibroblastos en heridas de EAD. Los datos del ensayo piloto de fase I/II mostraron una curación completa del 90% de las heridas que permanecieron cerradas después de un promedio de 113 días. Se constató la producción de colágeno funcional de tipo VII y fibrillas de anclaje. Las características de este vector lo hacen seguro, pero al mismo tiempo obligan a aplicarlo repetidamente^{15,16}.

El segundo enfoque terapéutico se basa en el desarrollo de vectores no virales, por ejemplo, un polímero altamente ramificado para administrar *COL7A1* de longitud completa tanto a los queratinocitos como a los fibroblastos. En modelos preclínicos se obtuvo la expresión de colágeno de tipo VII y el ensamblaje de fibrillas de anclaje funcionales. Este transgén introducido también necesitaría nuevas aplicaciones, pero parece ser estable, con pocas posibilidades de generar una respuesta inmune y es de bajo costo. Los ensayos clínicos están actualmente en preparación^{10,11,16}.

Edición de genes *ex vivo*

La edición de genes *ex vivo* se basa en un sistema de nucleasas programables (p. ej., CRISPR/Cas9 y TALEN) cuyo objetivo es reparar el defecto genético en el ADN mediante la escisión de sectores precisos y la inducción de la maquinaria endógena de reparación del ADN^{10,17}.

Este procedimiento se puede realizar sobre células madre epidérmicas o somáticas que se reprograman en células madre pluripotentes y se diferenciarán luego en queratinocitos o fibroblastos que forman equivalentes de piel trasplantables para aplicar en las heridas de los pacientes¹⁰.

Sin embargo, estas técnicas plantean dudas sobre el efecto que podrían tener, y causar modificaciones genéticas no deseadas fuera del objetivo (*off target loci*) que condujeran a la tumorigénesis¹⁰.

A partir de ahí surgieron nuevos métodos de edición de genes que utilizan CRISPR como base, pero con técnicas más precisas para evitar las modificaciones fuera del objetivo: la edición de bases, que puede corregir alteraciones de una sola base nitrogenada y, más reciente aún, la edición de calidad (*prime editing*), que permite escribir nueva información genética en el sitio de ADN especificado a través de una endonucleasa (CAS9)^{11,18}.

Pese al rápido avance de las tecnologías basadas en la edición de genes, su aplicación aún es limitada^{10,11}.

Uso de los mosaicismos reverberantes

El mosaicismo reverberante es un fenómeno natural observado en la EA, que implica la corrección espontánea de una variante patogénica en una célula somática que da lugar a un mosaicismo de células normales y células mutadas. Clínicamente, este mosaicismo se observa por la presencia de parches de piel sana en los que no se forman ampollas mediante el trauma mecánico. En algunos pacientes se observó la expansión de parches de piel sana, lo que sugiere una corrección espontánea en progenitores epidérmicos o células madre^{10,19}.

Un estudio utilizó estos hallazgos para generar células madre pluripotentes autoinducibles a partir de los queratinocitos del propio paciente que logró una "terapia génica natural". Estas células madre pluripotentes autoinducibles revertidas luego se diferencian en queratinocitos normales que se utilizan para crear equivalentes de piel, los cuales posteriormente se trasplantan *in vivo*^{10,19,20}.

En otro estudio se trasplantaron directamente pequeñas muestras de piel extraídas de zonas de piel sana para injertarlas en úlceras persistentes de pacientes con EA, lo que produjo una reepitelización completa en 14 días. Luego, se siguió a los pacientes durante 18 meses, donde la piel trasplantada nunca presentó ampollas o heridas en la zona injertada ni en la zona donante cicatrizada²¹.

Terapias basadas en el ARN

Hay varias tecnologías en estudio que se basan en la biosíntesis de ARNm maduro para restaurar y hacer funcional la proteína afectada. Apuntar al defecto genético en el ARN induce solo un efecto transitorio pero, por otro lado, reduce el riesgo de mutagénesis. Existen tres enfoques principales: los oligonucleótidos antisentido, el ARN de interferencia y el transempalme de ARN^{10,11}.

La primera de estas tecnologías utiliza oligonucleótidos antisentido (ADN o ARN monocatenario) diseñados para inducir la omisión de un exón específico que contiene la alteración genética. En un estudio se utilizó esta técnica para omitir un exón con una variante patogénica prematura del codón de terminación, lo que derivó en la restauración del marco de lectura y los queratinocitos comenzaron a expresar colágeno de tipo VII *in vitro*²².

Otra de las técnicas se basa en el diseño de ARN de interferencia altamente específicos que se unen al ARNm mutante y lo degradan. Esto lleva al aumento de la proporción de proteínas funcionales¹⁰.

Por último, se encuentra el transempalme de ARN que utiliza la maquinaria de empalme endógena para re-

emplazar las secuencias mutadas con secuencias de tipo salvaje proporcionadas por una molécula de ARN exógena modificada. Los estudios preclínicos han mostrado la corrección exitosa de variantes patogénicas en *PLEC1*, *KRT14*, *COL7A1* y *COL17A1 in vitro e in vivo*¹⁰.

Terapia basada en células

Las técnicas basadas en células incluyen las que involucran queratinocitos, fibroblastos, células madre/estromales mesenquimáticas, células madre pluripotentes inducidas, y el trasplante de médula ósea¹¹.

Queratinocitos y fibroblastos

Se ha utilizado la técnica de cultivo de queratinocitos para realizar láminas de queratinocitos autólogos que actúan principalmente como un biovendaje temporal; se observó una mejoría transitoria de las heridas y alivio del dolor¹¹.

Por otra parte, se ha investigado el uso de inyecciones intradérmicas de fibroblastos alogénicos en los bordes o en toda la superficie de la herida, que generan un aumento transitorio de la expresión de colágeno VII mutante, pero parcialmente funcional. Esta técnica podría estimular la cicatrización de las heridas hasta en un 30-80%, si bien los resultados han sido variables y no siempre superiores a las inyecciones de placebo¹¹.

Membrana amniótica

La porción fetal de la membrana amniótica humana se utiliza en el tratamiento de heridas graves de la piel y los ojos. Sin embargo, hasta ahora no hay estudios clínicos concluyentes en pacientes con EA¹¹.

Injertos de piel modificada por bioingeniería

Con la utilización de injertos de piel obtenidos por bioingeniería se logra una curación más rápida en comparación con los apósitos estándares. Sin embargo, este tipo de injertos de piel no es de uso común, sobre todo por su alto costo y escasa disponibilidad¹¹.

Trasplante de médula ósea

En 2010 se realizó por primera vez una publicación que incluyó el trasplante de médula ósea como tratamiento para la EA. Este estudio incorporó a 7 pacientes, de los cuales 5 presentaron expresión de células donantes a largo plazo con nuevo colágeno VII. Se realizaron otros estudios que mostraron mejoría clínica en ausencia de un nuevo colágeno VII, sin poder dilucidar el mecanismo por el cual se produce esta mejoría. El procedimiento tiene un alto riesgo de mortalidad y su uso es casi exclusivo para los protocolos de los ensayos clínicos^{11,23}.

Células madre estromales/mesenquimáticas

Las células madre estromales/mesenquimáticas son un grupo de células que tienen la capacidad de regeneración de las células madre pluripotentes y pueden diferenciarse en células endodérmicas, ectodérmicas y mesodérmicas, y cumplir funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias¹¹.

Algunos estudios mostraron que la aplicación de estas células en pacientes con EA produjo nuevo colágeno VII y un efecto antiinflamatorio que mejoró la cicatrización de las heridas, el dolor y el prurito durante algunos meses^{11,24}.

Terapia basada en proteínas (reemplazo de la proteína faltante)

Los estudios en ratones demostraron que la inyección intradérmica o intravenosa de colágeno de tipo VII humano recombinante podría restaurar la formación de fibrillas de anclaje y mejorar la adherencia dermoepidérmica en la membrana basal^{25,26}.

Está en marcha un ensayo multicéntrico de fase I/II sobre infusiones intravenosas de colágeno VII recombinante en pacientes con EAD recesiva donde, por el momento, se concluyó que las infusiones llevaron a un aumento (dependiente de la dosis) de los niveles de colágeno de tipo VII en la piel de los pacientes. Dado que la vida media aproximada del colágeno VII es de 30 días, se está estudiando la duración de la respuesta a este tratamiento^{10,11}.

Otros: terapia de lectura completa del codón de terminación prematura

Se ha demostrado que con los antibióticos aminogluucósidos tópicos, como la gentamicina, se logró la

corrección molecular y la reexpresión de las proteínas alteradas en varios ensayos clínicos que involucraron a pacientes con EA. Esto se basa en la viabilidad que tendrían para suprimir los codones de terminación prematura e inducir la expresión, en este caso, de colágeno VII²⁷⁻²⁹.

CONCLUSIONES

En la espera de una terapéutica que modifique el curso de la enfermedad, el tratamiento de la EA debe incluir evaluaciones por equipos multidisciplinarios para abordar los síntomas, controlar la inflamación sistémica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Impulsados por los avances tecnológicos que han permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología de la EA, se han llevado a cabo distintos estudios para encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad. El gran desafío es la aplicación de estos hallazgos en la práctica clínica habitual, algo especialmente difícil en la EA debido a su heterogeneidad genotípica y fenotípica. Asimismo, a pesar de estos importantes avances, el número de pacientes que pueden acceder a las terapias moleculares es limitado debido a su alto costo. Por otra parte, las terapias génicas aún deben resolver ciertos problemas de viabilidad, eficacia y seguridad.

Sin embargo, aunque todavía no parece haber un tratamiento curativo en un futuro cercano, es evidente que están surgiendo numerosos estudios en busca de una terapéutica que modifique la enfermedad, lo que les da esperanza a los pacientes y a sus familias, que cada vez ven más cerca la posibilidad de una vida mejor.

Terapia génica	Reemplazo de genes <i>ex vivo</i>
	Reemplazo de genes <i>in vivo</i>
	Edición de genes <i>ex vivo</i>
	Uso de mosaicismos reverberantes
	Basadas en ARN
Terapia basada en células	Queratinocitos y fibroblastos
	Membrana amniótica
	Injertos de piel bioingenierizada
	Células madre estromales/mesenquimáticas
Terapia de reemplazo de la proteína faltante	
Terapia de lectura completa del codón de terminación prematura	
Misceláneas	Diacereína
	Apremilast
	Losartán
	Biológicos
	HMBG-1
	Timosina β4
	Oleogel S-100

TABLA 2: Clasificación de los nuevos tratamientos contra la epidermólisis ampollar. Adaptada de referencia 9.

BIBLIOGRAFÍA

- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:78-105.
- Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanís JC. Epidermolísis ampollosa congénita: revisión del tema. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:842-856.
- Uitto J, Pulkkinen L. Epidermolysis bullosa in Mexico. *Int J Dermatol*. 2000;39:433-435.
- Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN. Epidermolysis bullosa in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 1993;32:579-581.
- Shinkuma S, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H. Epidermolysis bullosa in Japan. *Dermatol Clin*. 2010;28:431-432.
- Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1231-1238.
- Monteavaro ML, Tosetto SJ, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95:551-569.
- Bageta ML, Cella E, Martínez MF, Ledo GN, et al. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con epidermolísis ampollar congénita confirmada por estudio molecular. Estudio retrospectivo en un hospital pediátrico. *Dermatol Argent*. 2019;25:152-160.
- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183:614-627.
- Welponer T, Prodingner C, Pinon-Hofbauer J, Hintersteininger A, et al. Clinical perspectives of gene-targeted therapies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther*. 2021;11:1175-1197.
- Hou PC, Wang HT, Abhee S, Tu WT, et al. Investigational treatments for epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:801-817.
- Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006;12:1397-1402.
- Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551:327-332.
- Eichstadt S, Barriga M, Ponakala A, Teng C, et al. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa [en línea]. *JCI Insight* 2019;4:e130554. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/130554> [Consultado julio 2022].
- Lwin SM, Syed F, Di WL, Kadiyirire T, et al. Safety and early efficacy outcomes for lentiviral fibroblast gene therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa [en línea] *JCI Insight* 2019;4:e126243. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/126243> [Consultado julio 2022].
- Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:780-788.
- Hainzl S, Peking P, Kocher T, Muraier EM, et al. COL7A1 editing via CRISPR/Cas9 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2017;25:2573-2584.
- Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576:149-157.
- Umegaki-Arao N, Pasmooij AMG, Itoh M, Cerise JE, et al. Induced pluripotent stem cells from human revertant keratinocytes for the treatment of epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2014;6:1-10.
- Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Suzuki S, et al. Cultured epidermal autografts from clinically revertant skin as a potential wound treatment for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019;139:2115-2124.
- Gostyrński A, Pasmooij AMG, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:98-101.
- Goto M, Sawamura D, Nishie W, Sakai K, et al. Targeted skipping of a single exon harboring a 4 premature termination codon mutation: implications and potential for gene correction therapy for selective dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2614-2620.
- Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010;363:629-639.
- Conget P, Rodríguez F, Kramer S, Allers C, et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytherapy*. 2010;429-431.
- Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med*. 2004;10:693-695.
- Remington J, Wang X, Hou Y, Zhou H, et al. Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2009;17:26-33.
- Cogan J, Weinstein J, Wang X, Hou Y, et al. Aminoglycosides restore full-length type VII collagen by overcoming premature termination codons: therapeutic implications for dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2014;22:1741-1752.
- Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017;127:3028-3038.
- Li Y, Shen J, Liang J, Zheng L, et al. Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. [en línea] *J Dermatol*. 2020;47:e82-83. [Consultado julio 2022].

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Las EA son un grupo de genodermatosis ampollares que se heredan de forma:
- A- Autosómica dominante.
 - B- Autosómica dominante o recesiva.
 - C- Ligada al X dominante.
 - D- Ligada al X recesiva.
- 2) La nueva clasificación de la EA propone describirla según:
- A- Las manifestaciones clínicas y posteriormente el diagnóstico molecular permiten una subclasificación más precisa.
 - B- Las manifestaciones clínicas.
 - C- El nivel en el cual se encuentra el defecto que lleva al clivaje de la unión dermoepidérmica.
 - D- La presencia o no de compromiso extracutáneo, sistémico.
- 3) La EA es una patología de expresividad variable. Esta característica radica en:
- A- La EA suele ser más severa y manifestarse a edades más tempranas a medida que se hereda de generación en generación (fenómeno de anticipación).
 - B- La variabilidad genotípica de la enfermedad que se traduce en distintos fenotipos.
 - C- La variabilidad genotípica de la enfermedad que se traduce en distintos fenotipos, además de la influencia de los factores epigenéticos y ambientales.
 - D- Las diferentes manifestaciones clínicas que se pueden presentar en un mismo individuo.
- 4) La EA puede clasificarse en cuatro subtipos de acuerdo con el plano de clivaje en el que se localiza la ampolla:
- A- EA de la unión: ampolla intraepidérmica, EA simple: intralámina lúcida, EA de tipo Kindler: sublámina densa y EA distrófica: plano de clivaje variable.
 - B- EA de tipo Kindler: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA distrófica: sublámina densa y EA simple: plano de clivaje variable.
 - C- EA simple: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA distrófica: sublámina densa y EA de tipo Kindler: plano de clivaje variable.
 - D- EA distrófica: ampolla intraepidérmica, EA de la unión: intralámina lúcida, EA de la unión: sublámina densa y EA de tipo Kindler: plano de clivaje variable.
- 5) La edición de genes basada en sistemas de nucleasas de diseño programables como CRISPR/Cas9 y TALEN se apoyan en proteínas capaces de escindir el ADN en sectores precisos a través de su reconocimiento por medio de un ADN guía que posteriormente se reparan:
- A- Mediante la introducción de proteínas exógenas capaces de unir extremos no homólogos.
 - B- Mediante la recombinación homóloga y reparación de extremos no homólogos (maquinaria endógena de reparación del ADN).
 - C- Mediante la introducción de secuencias no codificantes en las zonas de corte.
 - D- A través de la introducción de secuencias sin sentido en la zona de corte.
- 6) Se propone el uso de antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina para el tratamiento de la EA:
- A- Por sus propiedades antiinflamatorias.
 - B- Para suprimir los codones de terminación prematura.
 - C- Por sus propiedades antibióticas.
 - D- Por su capacidad para inhibir la expresión de las proteínas truncadas.
- 7) En la terapia génica el término *off-target loci* hace referencia a:
- A- Cambios indeseados que se producen en sitios del ADN con secuencias similares al sitio objetivo.
 - B- Locus cercanos al sitio objetivo.
 - C- La pérdida de información genética que se produce como consecuencia de la escisión del ADN por las endonucleasas.
 - D- Locus lejos del sitio objetivo que se ven modificados como resultado de la escisión del sitio objetivo.
- 8) Cómo se define un mosaicismo reverberante:
- A- Pacientes con fenotipos representados por dos líneas germinales diferentes que coexisten desde su nacimiento.
 - B- Mosaico de células normales y mutadas que queda posterior al tratamiento con una terapia génica.
 - C- La presencia de diferentes genotipos en un mismo paciente.
 - D- Corrección espontánea de una variante patogénica en una célula somática, que da lugar a un mosaico de células normales y células mutadas.
- 9) La terapia de reemplazo de genes *in vivo*:
- A- Utiliza inyecciones intradérmicas de fibroblastos autólogos modificados a través de un virus modificado no replicante.
 - B- Propone utilizar un modelo equivalente a la piel para la curación de las heridas.
 - C- Implica aislar células del paciente, corregirlas genéticamente y reintroducirlas en las heridas.
 - D- Emplea vectores virales y no virales que permiten introducir el gen sin variantes patogénicas en los queratinocitos y fibroblastos de las heridas en los pacientes con EA.
- 10) El trasplante de médula ósea:
- A- Se considera una alternativa terapéutica de alto riesgo, su uso continúa hasta la fecha y es casi exclusivo para los protocolos de los ensayos clínicos.
 - B- Es una alternativa terapéutica de alta eficacia que se debería tener en cuenta para todos los pacientes con EA severas.
 - C- No debería considerarse nunca en los pacientes con EA por el elevado riesgo de complicaciones y mortalidad.
 - D- Se considera la única alternativa terapéutica con fines curativos para la enfermedad.

Respuestas correctas Vol. XXVIII, N.º4, 2022

1. A / 2. D / 3. A / 4. D / 5. A / 6. D / 7. D / 8. B / 9. C / 10. D

Respuestas correctas Vol. XXIX, N° 1, 2023: página 52

DERMATÓLOGOS JÓVENES

Mitos y verdades. LEPRA DURANTE EL EMBARAZO

Fabiana Paola del Valle Argañaraz

Médica Residente de Dermatología, Hospital de Clínicas Pte. Dr. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán, Provincia de Tucumán, Argentina



ENUNCIADOS

1. "Durante la gestación, la lepra suele exacerbarse o reaparecer en pacientes que finalizaron un tratamiento poliquimioterápico bacilar. Además, el riesgo de padecerla *de novo* se halla incrementado en las mujeres gestantes".
2. "En mujeres con lepra y embarazo en curso, el tratamiento poliquimioterápico bacilar está contraindicado".
3. "La lepra en el embarazo es altamente mortal tanto para la madre como para el feto".

RESOLUCIÓN

1. **VERDAD.** De acuerdo con una carta científico-clínica publicada en 2010 por la revista electrónica *Actas Dermato-Sifiliográficas*, el riesgo de desarrollar lepra *de novo* y recurrencias en las mujeres previamente tratadas aumenta en el embarazo. Durante la gestación, suelen desencadenarse episodios reaccionales de tipo 1 (reacción inversa) y de tipo 2 (eritema nudoso). Los de tipo 1 son más habituales durante el puerperio, cuando se normaliza la inmunidad celular, mientras que los de tipo 2 suelen ocurrir durante el embarazo o la lactancia. Esto deriva en un daño neurológico más temprano, y produce alteraciones sensoriales y motoras más agresivas que en las no embarazadas^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Leprorreacción tipo 1 y embarazo. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:190-191.
2. López Díaz F. Embarazo, lepra y leporreacción. *Medicina*. 2019;41:252-259.

2. **MITO.** En la guía publicada en 2015 titulada *Programa Nacional de Control de Lepra*, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) aconseja a las embarazadas con lepra continuar con los mismos esquemas de poliquimioterapia según se trate de casos paucibacilares o multibacilares. La rifampicina, la dapsona y la clofazimina se pueden utilizar. Sin embargo, la talidomida está estrictamente contraindicada en las gestantes debido a su posible efecto teratogénico. Se debe tener en cuenta la probable aparición de anemia por el uso de dapsona, que se sumaría a la anemia fisiológica del embarazo. Asimismo, podría aparecer una hiperpigmentación cutánea transitoria en los recién nacidos en el caso de haber usado clofazimina, droga que también se elimina a través de la leche materna^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Normas y Procedimientos. Programa Nacional de Control de la Lepra. Paraguay; 2015. *Organización Panamericana de la Salud*. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/914011/manual_lepra_2015versionweb.pdf. [Consultado octubre 2022].
2. Pérez OG. Edición especial. Lepra. Tratamiento. *Educación*. 2018;4:48-53.

3. **MITO.** Según un estudio de investigación publicado en 2015 por la Revista de la Sociedad Brasileña de *Medicina Tropical*, la aparición de la lepra durante la gestación o la lactancia es más habitual en el último trimestre del embarazo y en los 3 meses posteriores al parto. Además, se evidenció en ese estudio que la mayoría de las pacientes y sus hijos no presentaron mayor complejidad. Sin embargo, y en concordancia con otros trabajos de investigación, las complicaciones más comunes de la lepra en las embarazadas fueron la aparición de episodios reaccionales de tipo 1 o 2, y el bajo peso al nacer en los recién nacidos. Otros eventos comunicados menos frecuentes fueron la dermatitis exfoliativa en el lactante y la prematuridad. Estas complicaciones, que ocurren tanto en madres con lepra como en recién nacidos, pueden evitarse mediante la educación y la consejería, donde los pilares fundamentales son la postergación del embarazo y el uso de métodos anticonceptivos en las pacientes con lepra^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nogueira PS, Moura ER, Dias AA, Américo CF, et al. Características de las mujeres embarazadas y lactantes con lepra. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:96-98.
2. Guerrero MI, Hernández CA, Rodríguez G. La lepra una enfermedad vigente. Bogotá: Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ESE; 2019:1-332.

TRABAJOS ORIGINALES

Comparación epidemiológica de los melanomas cutáneos diagnosticados en dos períodos en el Hospital Universitario Austral

Epidemiological comparison of cutaneous melanomas diagnosed in two periods in Hospital Universitario Austral

María Victoria Montes¹, Berenice Fouces¹, Raúl Valdez², María Clara de Diego² y Corina Busso³

RESUMEN

Antecedentes: se realizó una comparación epidemiológica entre los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo en el Hospital Universitario Austral (HUA) en dos períodos de tiempo.

Objetivos: conocer el perfil epidemiológico de los pacientes del Hospital, comparar esas características en ambas poblaciones y si existen diferencias en el momento del diagnóstico.

Materiales y métodos: se evaluaron los melanomas cutáneos diagnosticados durante el período A (2000-2008) y el período B (2009-2021). Se compararon ambos en cuanto a las siguientes variables: sexo, edad, localización del melanoma, subtipo histológico, espesor tumoral y ulceración.

Resultados: se incluyeron 578 melanomas cutáneos diagnosticados por dermatólogos del Hospital. Se observó en ambos grupos un leve predominio masculino (56,5% en el período A vs. 55,7% en el período B). La

media de edad en el momento del diagnóstico fue de $51,42 \pm 1,77$ años y de $54,54 \pm 0,78$ años respectivamente. La localización más frecuente fue en el tronco (44,4% y 46,6% respectivamente). El melanoma extensivo superficial fue el subtipo más frecuente (62,8% vs. 64,4% respectivamente). La mediana de espesor tumoral en el momento del diagnóstico fue de 0,65 mm en el período A y de 0,90 mm en el período B. En el período A el 15% de los melanomas cutáneos presentaron ulceración, mientras que en el período B, fue el 9%. No se observaron diferencias significativas.

Conclusiones: no se encontraron diferencias entre ambos períodos, como cabría esperar dada la mayor difusión de las campañas de prevención del cáncer de piel y el uso más extendido de herramientas diagnósticas.

Palabras clave: melanoma, epidemiología, diagnóstico.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 10-16

ABSTRACT

Background: an epidemiological comparison was made between patients diagnosed with cutaneous melanoma (CM) at Hospital Universitario Austral (HUA) in two time periods.

Objectives: to know the epidemiological profile of the patients in our hospital, compare these characteristics in both populations and if there are differences at the time of diagnosis.

Materials and methods: CM that were diagnosed during period A (2000-2008) and period B (2009-2021) were evaluated. Both were compared in terms of the following variables: sex, age, melanoma location, histological subtype, tumor thickness, and ulceration.

Results: 578 CM diagnosed by dermatologists at our center were included. A slight male predominance was observed in both groups (56.5% in period A

vs. 55.7% in period B). The average age at diagnosis was 51.42 ± 1.77 years and 54.54 ± 0.78 years, respectively. The most frequent location was on the trunk (44.4% vs. 46.6%, respectively). Superficial extensive melanoma was the most frequent subtype (62.8% vs. 64.4%, respectively). The median tumor thickness at diagnosis was 0.65 mm in period A and 0.90 mm in period B. In period A 15% of the CMs presented ulceration, while in period B it was 9%. No significant differences were observed.

Conclusions: we did not find differences between the two periods, as we would have expected given the greater diffusion of skin cancer prevention campaigns and the more widespread use of diagnostic tools.

Key words: melanoma, epidemiology, diagnosis.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 10-16

¹ Médica Residente

² Médico de Planta

³ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral (HUA), Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Victoria Montes

Email: mmontes@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 10/11/2022

Fecha de trabajo aceptado: 14/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno derivado de los melanocitos que tiene un gran potencial metastásico, lo cual lo hace responsable de más del 90% de las muertes por neoplasias cutáneas. Es de origen multifactorial; la predisposición genética junto con la exposición solar son algunos de los principales factores implicados en su génesis¹⁻³.

El pronóstico del MC depende, principalmente, del espesor tumoral (espesor de Breslow en milímetros) y de la presencia de ulceración, ambos criterios necesarios para la estadificación tumoral. El diagnóstico precoz es fundamental para ofrecer al paciente un mejor pronóstico^{2,4,5}.

Existen diversos factores relacionados con la detección del melanoma. En lo que respecta a los pacientes en general, las campañas de prevención del cáncer de piel cumplen una función central en la concientización de la enfermedad con la difundida regla del “ABCDE de los lunares”. La dermatoscopia manual es una herramienta accesible a todos los dermatólogos, que aumenta la sensibilidad y especificidad para la detección. Además, puede utilizarse la combinación de fotografía de cuerpo entero y dermatoscopia digital para aumentar la detección del melanoma⁵⁻⁸.

En los últimos años, ha aumentado la tasa de incidencia del MC, pero no su mortalidad². En 2009, publicamos un estudio comparativo de los casos de MC del Hospital Universitario Austral (HUA) y el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC) entre 2000 y 2008⁹. Ese estudio mostró un mayor porcentaje de pacientes jóvenes con MC en el HUA en comparación con el RAMC y MC más finos, que generalmente se asocian a diagnósticos más tempranos. Se ha propuesto que hay un sobrediagnóstico de melanoma a favor de los melanomas *in situ*¹⁰.

El estudio fue realizado en la Unidad de Melanoma del HUA, un hospital joven ubicado en el partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires, que abrió sus puertas en mayo de 2000. Desde entonces, su población de pacientes ha crecido al ritmo del crecimiento de las localidades aledañas hasta convertirse en un centro de referencia y derivación. La Unidad de Melanoma está compuesta por un equipo interdisciplinario de médicos cuyo objetivo es la mejor atención del paciente. Está integrada por los servicios de Dermatología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Oncología, Anatomía Patológica, Imágenes y Medicina Nuclear. Se basa en prácticas estandarizadas y guías de evaluación, trata-

miento y seguimiento, y consiste en un circuito rápido de atención, interconsultas y presentación de casos en los ateneos.

Para afrontar el desafío del aumento de la incidencia y las altas tasas de mortalidad que ocasiona el melanoma en los estadios avanzados, es de vital importancia conocer sus características epidemiológicas tanto a nivel global como en el ámbito de nuestra atención médica, y analizar su incidencia y mortalidad de forma periódica a fin de implementar las medidas preventivas oportunas. Por ello, y a partir del último trabajo publicado por la Unidad de Melanoma del HUA, los objetivos de nuestro estudio fueron conocer el perfil epidemiológico de los melanomas cutáneos diagnosticados en la Unidad de Melanoma del HUA en el período comprendido entre 2009 y 2021, comparar las características epidemiológicas de los MC diagnosticados en la Unidad de Melanoma entre 2009 y 2021 y los datos obtenidos en el período 2000-2008, y analizar si las características observadas en el período más reciente han mejorado o empeorado respecto del anterior para tomar decisiones en relación con sus resultados. Nos propusimos analizar si los diagnósticos de MC se realizaban en etapas más tempranas con la mayor difusión de las campañas de prevención del cáncer de piel y el uso más extenso de las herramientas diagnósticas^{10,11}.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico utilizando las bases de datos del HUA que comparó las características de los MC diagnosticados en el Servicio de Dermatología en dos períodos consecutivos: 2000 a 2008 (período A) y 2009 a 2021 (período B), durante 21 años de seguimiento.

Pacientes

Se revisó la base de datos de pacientes con MC evaluados en el Hospital desde el 1 de mayo de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2021 (código 172 del ICD-9). Se incluyeron en el estudio aquellos melanomas cuyo diagnóstico fue realizado por un dermatólogo del Servicio y se excluyeron los derivados desde otra institución.

Variables clínicas

Se evaluaron las siguientes características de los pacientes: sexo, edad en años y localización anatómica del melanoma (cabeza y cuello, tronco, miembro superior o miembro inferior).

Estudio del melanoma primario

Todos los preparados histológicos fueron evaluados por anatomopatólogos del Hospital. Se tomaron en cuenta tanto las biopsias parciales (incisionales) como las completas (escisionales). En caso de haber más de una biopsia, se consideró para el análisis las que mostraban características de mayor riesgo (mayor espesor tumoral o presencia de ulceración). Se evaluaron las siguientes características del tumor primario, donde los dos últimos son los predictores independientes más poderosos para la estadificación:

- Subtipo histológico de melanoma: como variable categórica que consideró melanomas *in situ*, melanomas extensivos superficiales, melanomas nodulares, melanomas lentigo maligno, melanomas acrales lentiginosos, melanomas dérmicos, otros tipos de melanoma y subtipo no especificado.

- Espesor tumoral en milímetros: como variable continua y como variable dicotomizada, que consideró los melanomas invasores menores de 0,8 mm como melanomas “finos” y aquellos de 0,8 mm o más de profundidad como melanomas “gruesos”.

- Presencia de ulceración: como variable categórica dicotomizada. Es la ausencia de epidermis intacta, suprayacente a la mayor parte del melanoma primario, según la histopatología.

Análisis estadístico

Se describieron las variables numéricas en forma de media, mediana, desviación estándar y rangos. Las variables categóricas se describieron en forma de proporciones. Para comparar las variables cuantitativas continuas (edad, espesor tumoral) se utilizó la prueba de la *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney según su distribución; y para analizar las categóricas (sexo, localización, subtipo histológico, espesor tumoral dicotomizado y ulceración), la prueba exacta de Fisher o de la chi-cuadrado (Stata versión 14.2). El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

Aspectos éticos

La recolección y análisis de los datos necesarios para la realización del estudio fue autorizado por el Comité Institucional de Evaluación (CIE). Todos los datos personales fueron tratados confidencialmente y la identidad de los pacientes se preservó según lo exige la Ley 25326, de *Habeas Data*.

RESULTADOS

En la base de datos del HUA se registraron 977 melanomas. De estos, se incluyeron 578 (59%) diagnosticados en el Hospital, que correspondieron a 552 pacientes (26 pacientes con más de un melanoma) (Tabla). En el período A se diagnosticaron 108 melanomas (18,7%) en el término de 9 años, mientras que en el período B fueron 470 (81,3%) en el término de 13 años.

En el primer período hubo 47 mujeres (43,5%) y 61 hombres (56,5%). En el segundo período se observó una distribución similar, con 208 mujeres (44,3%) y 262 hombres (55,7%), sin diferencias significativas ($p = 0,915$). La media de edad en la que fue diagnosticado el MC fue similar en ambos grupos (51,42 años \pm 1,77 vs. 54,54 años \pm 0,78; $p = 0,08$). La mediana fue de 55 años en el período A (19-83 años) y de 54 años en el período B (11-91 años).

La localización más frecuente fue en el tronco (44,4% vs. 46,6% respectivamente), seguido de los miembros (miembro superior 19,44% vs. 14,47% y miembro inferior 18,52% vs. 20,64%) y la menos frecuente fue de la cabeza y el cuello (16,67% vs. 18,09%). No hubo diferencias significativas en la localización entre el período A y el período B ($p = 0,615$).

Respecto de las características histológicas del melanoma, hubo 38 (35,2%) melanomas *in situ* en el primer grupo y 183 (38,9%) en el segundo, sin diferencias significativas ($p = 0,51$). En cuanto a los MC invasores, la mediana de espesor de Breslow fue de 0,65 mm (0,25-8 mm) en el primer período y de 0,9 mm (0,2-14 mm) en el segundo período ($p = 0,09$) (Gráfico 1). Se comparó la proporción de melanomas “finos” entre ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas (73,1% vs. 65,5%; $p = 0,86$).

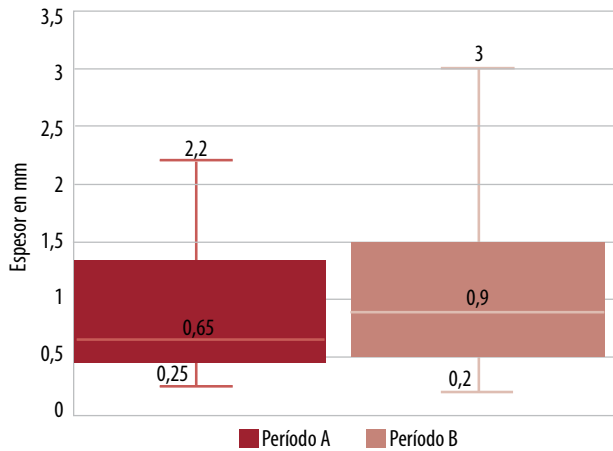
Dentro del grupo de melanomas invasores, predominó el subtipo extensivo superficial (62,8% en el período A y 64,4% en el período B), seguido del melanoma nodular (8,5% vs. 8,3% respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de los subtipos histológicos ($p = 0,674$) (Gráfico 2).

Finalmente, se comparó la presencia de ulceración entre ambos grupos. Se observó una menor proporción de melanomas ulcerados en el segundo período (14,8% en el período A y 8,72% en el período B), hallazgos en el límite de la significación estadística ($p = 0,07$) (Gráfico 3).

	Período A (2000-2008) n = 108	Período B (2009-2021) n = 470	Valor de p
Sexo			
Femenino	47 (43,5%)	208 (44,3%)	0,915
Masculino	61 (56,5%)	262 (55,7%)	
Edad al diagnóstico (años)			
Promedio	51,41 ± 1,77	54,54 ± 0,78	0,08
Mediana	55 (19-83)	54 (11-91)	
Por sexo - mediana			
Femenino	41	49,5	0,04
Masculino	61	59	0,4
Localización			
Cabeza y cuello	18 (16,7%)	85 (18,1%)	0,615
Tronco	48 (44,4%)	219 (46,6%)	
Miembro superior	21 (19,4%)	68 (14,5%)	
Miembro inferior	20 (18,5)	97 (20,6%)	
Sin datos	1 (1%)	1 (0,2%)	
Subtipo histológico melanomas invasores	<i>n</i> = 70	<i>n</i> = 287	
MES			0,674
MN	44 (62,9%)	185 (64,5%)	
MAL	6 (8,5%)	24 (8,4%)	
MLM	2 (2,9%)	10 (3,5%)	
MD	2 (2,9%)	5 (1,7%)	
Otros	1 (1,4%)	5 (1,7%)	
NE	7 (10%)	41 (14,3%)	
	8 (11,4%)	17 (5,9%)	
Espesor tumoral			
Melanoma <i>in situ</i>	38 (35%)	183 (39%)	0,51
Melanoma invasor	70 (65%)	287 (61%)	
Melanoma "fino"	79 (73,1%)	308 (65,5%)	0,86
Melanoma "grueso"	27 (25%)	162 (34,5%)	
Espesor no especificado	2 (1,9%)	0 (0%)	
Mediana (rango) (mm)	0,65 (0,25-8)	0,9 (0,2-14)	0,09
Ulceración			
No	92 (85,2%)	429 (91,3%)	0,072
Sí	16 (14,8%)	41 (8,7%)	

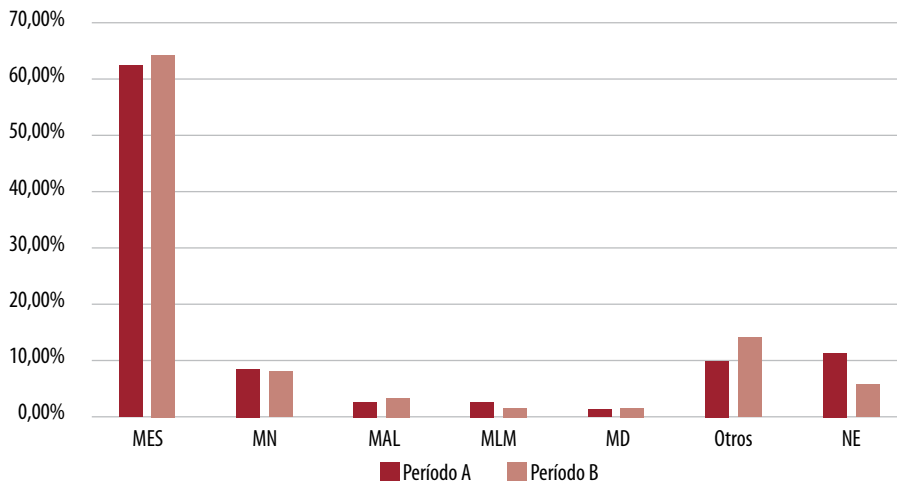
Tabla: Características de los melanomas cutáneos diagnosticados en el Servicio de Dermatología del HUA en dos períodos.

MES: melanoma extensivo superficial; MN: melanoma nodular; MAL: melanoma acral lentiginoso; MLM: melanoma lentigo maligno; MD: melanoma dérmico; NE: no especificado.



Aclaración: a fin de graficar mejor la distribución se eliminaron los valores del extremo superior.

Gráfico 1: Distribución de la variable "espesor tumoral" de melanomas cutáneos invasores.



MES: melanoma extensivo superficial; MN: melanoma nodular; MAL: melanoma acral lentiginoso; MLM: melanoma lentigo maligno; MD: melanoma dérmico; NE: no especificado.

Gráfico 2: Subtipos histológicos de melanomas cutáneos invasores por período.

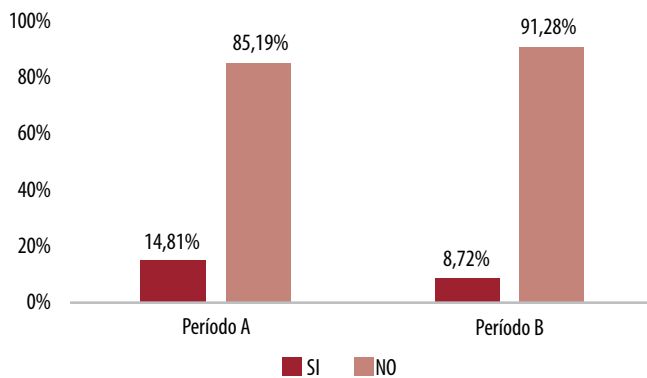


Gráfico 3: Proporción de melanomas cutáneos ulcerados por período.

DISCUSIÓN

En cuanto a las características demográficas, se halló una similitud entre ambos grupos con respecto al sexo y la edad en el momento del diagnóstico del MC. Se observó un leve predominio masculino y se detectó principalmente en la sexta década de la vida en ambos sexos. En una publicación reciente de Canadá, también se observó una mayor prevalencia de melanoma en los varones pero, a diferencia de nuestros datos, allí la media de edad en el momento del diagnóstico fue mayor ($63,3 \pm 16,5$ años en los hombres y $60,8 \pm 18,2$ en las mujeres)¹². En un estudio retrospectivo de los melanomas diagnosticados en el Hospital Universitario Araba (País Vasco, España), la prevalencia del MC fue mayor en los varones que en las mujeres, datos que concuerdan con los de otros países europeos, con una mediana de edad en ambos sexos de 66,1 años¹³. En Montevideo, Uruguay, un estudio comunicó una mediana de edad de 61,2 años, el 50,3% eran de sexo masculino¹⁴. Estos hallazgos permiten inferir que los pacientes diagnosticados en nuestra institución tienden a ser más jóvenes que lo registrado a nivel mundial, frecuentemente hombres y mayores, que mujeres en el momento del diagnóstico. Estos datos coinciden con el fenómeno de crecimiento demográfico del partido de Pilar, donde se ubica nuestra institución. Si bien no tenemos los datos de los domicilios de todos los pacientes evaluados, la población del partido de Pilar es predominantemente joven y se podría sospechar que esto tendría alguna incidencia en la mayor cantidad de MC en los grupos etarios más jóvenes¹⁵⁻¹⁸.

Acercas de la localización del tumor primario, la mayor proporción se ubicó en el tronco, seguido de los miembros y, por último, la cabeza y el cuello, en ambos sexos. La misma tendencia se observó en los datos del estudio español mencionado¹³. En Canadá, en los últimos años, se registró un aumento en las tasas de incidencia del MC predominantemente en el tronco y los miembros superiores¹².

Con respecto a las características histológicas, no encontramos diferencias significativas entre ambos períodos. Entre el 61% y el 65% de los MC diagnosticados fueron invasores. Los melanomas “finos” predominaron sobre los melanomas “gruesos” en ambos grupos. La diferencia en el segundo período fue una disminución aproximada del 50% en el número de

melanomas ulcerados. En el estudio español, la mediana del índice de Breslow fue de 0,79 mm y la presencia de ulceración del 21,2% de los MC, cifras que no difieren mucho de las nuestras¹³. En Montevideo, Uruguay, el estudio de los pacientes con MC atendidos en dos centros de referencia en el período 2008-2017 mostró que solo el 8,6% de los MC fueron *in situ* y que el 50% de los casos presentaron un índice de Breslow mayor de 2 mm. Además, un 42,3% de los MC presentaban ulceración en el momento del diagnóstico¹⁴. Estos datos difieren significativamente de los registrados en nuestra institución.

Dentro del grupo de melanomas invasores, el subtipo histológico que predominó fue el extensivo superficial, seguido del melanoma nodular, dato que coincide con nuestra bibliografía nacional y el consenso europeo^{1,2,19}. Por el contrario, en España se observó una gran proporción del subtipo lentigo maligno, que ocupó el segundo lugar en frecuencia después del melanoma extensivo superficial¹³. En Uruguay, la forma anatomoclínica nodular fue la más frecuente, seguida de la extensiva superficial¹⁴.

CONCLUSIONES

No encontramos diferencias epidemiológicas significativas y de las características de los MC entre ambos períodos como cabría esperar, dada la mayor concientización sobre la importancia de la consulta precoz, gracias a la difusión de las campañas de prevención del cáncer de piel y al uso más generalizado de herramientas diagnósticas como la dermatoscopia manual y digital.

Debido a las cifras alarmantes de incremento de los casos de melanoma previstas para las próximas décadas, es indispensable continuar con la recopilación de los datos de los pacientes a nivel nacional y local, en los ámbitos donde nos desempeñemos. Conocer nuestra población de pacientes es fundamental para implementar procesos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de acuerdo con sus necesidades. Asimismo, la realización de estudios epidemiológicos comparativos en diferentes períodos permitiría detectar las situaciones que requieren cambios o actualizaciones en las estrategias de prevención primaria y secundaria del melanoma cutáneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garbe C, Bauer J. Melanoma, en Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4ª ed. *Dermatología*. España: Elsevier 2019:1989-2019.
2. Santos R, González A, Casas J, Mazzucco J, et al. Consenso nacional intersociedades sobre melanoma cutáneo. *SAD* 2011. Disponible en: www.sad.org.ar
3. Dennis LK. Cumulative sun exposure and melanoma in a population-based case-control study: does sun sensitivity matter? *Cancers (Basel)*. 2022;14:1008.
4. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, et al. Melanoma: cutaneous. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2022. Disponible en: NCCN.org
5. Del Marmol V. Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36 Suppl 6:5-11.
6. Argenziano G, Albertini G, Castagnetti F, De Pace B, et al. Early diagnosis of melanoma: what is the impact of dermoscopy? *Dermatol Ther*. 2012; 25:403-409.
7. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma *in situ*. *JAMA Dermatol*. 2018;154:414-419.
8. Polesie S, Jergéus E, Gillstedt M, Ceder H, et al. Can dermoscopy be used to predict if a melanoma is *in situ* or invasive? *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021079.
9. Valdez R, Bonavía P, Busso C, Stringa O. Comparación epidemiológica de los casos de melanoma maligno del Hospital Universitario Austral (HUA) vs. el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC). *Dermatol Argent*. 2010;16:34-38.
10. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *N Engl J Med*. 2021;384:72-79.
11. Campaña Nacional de Prevención del Cáncer de Piel. *Sociedad Argentina de Dermatología*. Disponible en: <https://www.cancerdepiel.org.ar/>
12. Conte S, Ghazawi FM, Le M, Nedjar H, et al. Population-based study detailing cutaneous melanoma incidence and mortality trends in Canada. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:830254.
13. Rosés-Gibert P, Podlipnik S, de la Torre Gomar FJ, Saenz-Aguirre A, et al. Incidence of melanoma in the Basque Province of Álava, Spain, from 2015 to 2018: a descriptive study. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:178-182.
14. Amarillo D, De Boni D, Nantes F, Tambasco C, et al. Melanoma cutáneo en Uruguay: características clínico-epidemiológicas y sobrevida en cohorte de pacientes de dos centros de referencia en el período 2008-2017. *Rev Med Urug*. 2020;36:146-154.
15. Estadística local de la población del Municipio de Pilar. 2018. Disponible en: <https://www.pilar.gov.ar/estadistica/poblacion/>
16. Grau-Pérez M, Borrego L, Carretero G, Almeida P, et al. Assessing the effect of environmental and socio-economic factors on skin melanoma incidence: an island-wide spatial study in Gran Canaria (Spain), 2007-2018. *Cancer Causes Control*. 2022;33:1261-1272.
17. Berman-Rosa M, Logan J, Ghazawi FM, Le M, et al. Analysis of geographic and environmental factors and their association with cutaneous melanoma incidence in Canada. *Dermatology*. 2022:1-12.
18. Buja A, Ruge M, De Luca G, Bovo E, et al. Cutaneous melanoma in alpine population: incidence trends and clinicopathological profile. *Curr Oncol*. 2022; 29:2165-2173.
19. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236-255.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

Mitos y verdades. LESIÓN INTRAEPITELIAL VULVAR DE ALTO GRADO

Antonella María Cilio

Médica Residente de Dermatología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



ENUNCIADOS

1. El agente etiológico de la lesión intraepitelial vulvar de alto grado (HSIL, por su sigla en inglés) es el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. La infección persistente confiere un riesgo de progresión al cáncer de vulva invasor.
2. Las lesiones HSIL se caracterizan por su color rosado y siempre son sintomáticas (prurito o dolor).
3. El imiquimod tópico es el tratamiento de primera línea en las mujeres inmunocompetentes con lesiones unifocales.

RESOLUCIÓN

1. VERDAD. Los tipos más frecuentes de VPH causantes de HSIL son VPH 16 (77,2%), VPH 33 (10,6%), VPH 18 (2,6%) y VPH 31 (1,2%), llamados VPH de alto riesgo.

La infección persistente y la actividad oncogénica de las proteínas E6 y E7 son cruciales para el desarrollo de HSIL. Los factores de riesgo para la progresión a HSIL son el tabaquismo, la inmunosupresión, los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal. La HSIL tiene riesgo de progresión al cáncer de vulva invasor, aunque menor que la VIN diferenciada.

2. MITO. La clínica de la HSIL es muy heterogénea, puede ser única o múltiple, plana o sobrelevada, y de diferentes colores (rojo, blanco o pigmentado). El síntoma más frecuente es el prurito. Otros síntomas son dolor, disuria y dispareunia. Es importante destacar que el 50% de las lesiones HSIL son asintomáticas.

3. VERDAD. En los estudios que compararon la respuesta al tratamiento con imiquimod con respecto a la cirugía, se encontró que el primero no era inferior

al tratamiento quirúrgico. En otros ensayos clínicos, se comprobó que el imiquimod es seguro, efectivo y puede considerarse la primera opción para el tratamiento de la HSIL.

Está indicado el imiquimod al 5% 2 o 3 veces por semana durante 12 a 20 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020; 49:101801.
2. Andía D, Bosch JM, Cararach M, Coronado P, et al. AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* 2015:1-39.
3. Voss FO, van Beurden M, Jordanova ES. Topical imiquimod as first-line treatment for vulvar intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 2022;399:1755-1757.

Carcinoma sebáceo tratado con cirugía micrográfica de Mohs. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Sebaceous carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. Experience at the Hospital Italiano de Buenos Aires

Marina Ruf¹, Amalia Luna², María Victoria Rodríguez Kowalczyk³, Damián Ferrario³ y Luis Daniel Mazzuocolo⁴

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma sebáceo (CS) es un tumor maligno infrecuente que se origina en las glándulas sebáceas. Puede clasificarse como periocular o extraocular. La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es el tratamiento de elección.

Objetivos: estimar la frecuencia relativa de los CS y describir las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y el tipo de reconstrucción quirúrgica de los pacientes con diagnóstico de CS tratados con CMM en el Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Diseño: estudio de cohorte retrospectivo.

Materiales y métodos: se revisaron las historias clínicas electrónicas (HCE) de los pacientes con diagnóstico histopatológico de CS operados con CMM entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de abril de 2022.

Resultados: durante el período de estudio se realizaron 14.845 CMM, de las cuales 13 (0,08%) fueron por CS. El 69% de los pacientes eran varones y la media de edad fue de 70 años. La mediana de tiempo desde la aparición de la lesión hasta la biopsia fue de 6 meses. En el 61% de los pacientes el tratamiento quirúrgico se realizó en conjunto con el Servicio de Oftalmología. La mediana de seguimiento posquirúrgico fue de 14,5 meses.

Conclusiones: el CS es un tumor que se sospecha poco. En dos tercios de los casos se pensó inicialmente en otra patología, con una mediana de retraso diagnóstico de 6 meses. La CMM ofrece un control total de los márgenes de resección quirúrgica y en algunos casos se requiere la reconstrucción por oculoplastia, con un manejo integral del paciente.

Palabras clave: carcinoma sebáceo, cirugía micrográfica de Mohs.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 17-23

ABSTRACT

Background: sebaceous carcinoma (SC) is a rare malignant tumor that originates in the sebaceous glands. It can be classified as periocular or extraocular. Mohs micrographic surgery (MMS) is the first line treatment.

Objectives: estimate the relative frequency of SC and describe the epidemiological, clinical and histopathological characteristics and the type of surgical reconstruction of patients diagnosed with SC treated with MMS in the Dermatology Service of the Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Design: retrospective cohort study.

Materials and methods: we reviewed the electronic medical records of patients with histopathological diagnosis of SC operated with MMS between January 1, 2010 and April 30, 2022.

Results: during the study period, 14,845 MMS were performed, of which 13 (0.08%) were SC; 69% of the patients were male and the mean age was 70 years. The median time from the appearance of the lesion to the biopsy was 6 months. In 61% of the cases, surgical treatment was performed in conjunction with the ophthalmology service. The median postoperative follow-up was 14.5 months.

Conclusions: SC is a rarely suspected tumor. In two thirds of our cases another pathology was initially thought of, with a median diagnostic delay of 6 months. Strict control of the margins with MMS and reconstruction by oculoplasty are benefits of an interdisciplinary management.

Key words: sebaceous carcinoma, Mohs micrographic surgery.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 17-23

¹ Residente

² Médica Asociada

³ Jefes de la Sección Oncología Cutánea

⁴ Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Marina Ruf

Email: marina.ruf@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 31/8/2022

Fecha de trabajo aceptado: 14/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma sebáceo (CS) es un cáncer de piel no melanoma (CPNM) poco frecuente, con una incidencia de uno o dos casos por millón de habitantes al año¹. Se origina de las glándulas sebáceas y, aunque se desconocen con exactitud los factores de riesgo para su aparición, se cree que el daño solar, la inmunosupresión y ciertas infecciones virales participan en su fisiopatología².

El diagnóstico se realiza con una biopsia de piel. En el examen histopatológico se observan células neoplásicas (basaloides, basoescamosas y epidermoides) con diversos grados de diferenciación, dispuestas en lóbulos o láminas separadas por un estroma fibrovascular. Estas células son espumosas, con núcleos festoneados, atipia y mitosis^{1,3}. La inmunohistoquímica (IHQ) positiva para factor nuclear XIIIa, receptor de andrógenos, adipofilina y perilipina, con Ber-EP4 o no, puede ayudar a identificar los carcinomas sebáceos indiferenciados¹.

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es una técnica que logra un análisis histopatológico completo de los márgenes quirúrgicos periféricos y profundos. Su ventaja radica no solo en confirmar la ausencia de células tumorales remanentes en los márgenes quirúrgicos, sino también en que permite preservar la mayor cantidad de tejido sano⁴. Es la primera elección en los tumores cutáneos de alto riesgo. Sin embargo, como el CS es infrecuente, no hay datos que demuestren su superioridad con respecto a la cirugía convencional. Si bien no hay un consenso establecido para el abordaje de estos pacientes, en 2019 un grupo de expertos publicaron una guía de manejo tentativa basada en una revisión bibliográfica sistemática¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se analizaron las bases de datos de las CMM efectuadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires desde el 1 de enero de 2010 hasta el 19 de abril de 2022 y se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de CS tratados con este método. Posteriormente, se evaluaron las historias clínicas electrónicas (HCE) de esos pacientes.

Variables estudiadas

De la población incluida en el estudio, se analizaron algunas características de los pacientes como sexo, edad en el momento del diagnóstico y comorbilidades asociadas (inmunosupresión, antecedentes oncológicos).

Con respecto a las características tumorales, se estudió la sospecha diagnóstica al momento de la consulta,

si habían recibido tratamiento, la fecha de la toma de biopsia, las características inmunohistoquímicas del estudio histológico y la realización de biopsias de mapeo. Además, se evaluaron los estudios de extensión, si se realizaron. En cuanto al tratamiento, se registró el tamaño tumoral inicial en el momento de la cirugía, el tamaño del defecto quirúrgico final, la extensión subclínica (diferencia de área entre el defecto quirúrgico final y el tamaño tumoral inicial) y el número de estadios quirúrgicos requeridos para obtener márgenes libres. Asimismo, se verificó la evolución y el tiempo de seguimiento.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características de los pacientes.

Durante el período de estudio se realizaron 14.845 CMM por tumores cutáneos, de las cuales 13 (0,08%) fueron CS. Del total de pacientes, 9 (69%) eran varones. La mediana de edad fue de 69 años (rango 57 a 86).

Un paciente tuvo como antecedente oncológico leucemia linfática crónica. Ningún otro presentaba otras causas de inmunosupresión.

Los CS de localización ocular representaron un 61% ($n = 8$). La localización más frecuente fue el párpado superior ($n = 6$), seguido del párpado inferior ($n = 1$) y la carúncula ($n = 1$). Otras localizaciones fueron la oreja ($n = 2$), la sien ($n = 2$) y la región malar ($n = 1$). De los 8 pacientes con tumores oculares, 5 (62%) se habían interpretado en primera instancia como chalazión u orzuelo. En el resto de las localizaciones, los diagnósticos diferenciales incluyeron carcinomas basocelulares, carcinoma espinocelular *in situ* y tumor aneal.

Del total de pacientes, en 7 (53%) se pudo recabar el tiempo de evolución. La mediana de tiempo desde la aparición de la lesión hasta la toma de biopsia de piel fue de 6 meses (rango 2-49).

Todos tuvieron diagnóstico histopatológico; sin embargo, el informe estuvo disponible en la historia clínica en 9 pacientes (69%) y la IHQ en 8 (61%) (Anexo: Tabla 2). La biopsia en mapeo se realizó en 4 pacientes (30%).

En un paciente se solicitó IHQ para MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a fin de descartar el síndrome de Muir-Torre y en otro se realizó una videocolonoscopia, a pedido de su médico oncólogo, como tamizaje para descartar poliposis y cáncer de colon.

En cuanto a la CMM, la mediana del área del tamaño tumoral inicial fue de 66 mm² (rango 16-360 mm²), mientras que la del defecto quirúrgico final fue de 180 mm² (rango 35-1600 mm²). La extensión subclíni-

ca presentó una mediana de 97 mm² (rango 0-1240 mm²). La mediana de los estadios requeridos para obtener márgenes negativos fue de 2 (rango 1-6).

Con respecto a la técnica de reconstrucción utilizada, en 2 pacientes (15%) se realizó cierre por segunda intención, en 2 pacientes (15%) cierre simple afrontando los bordes y en un paciente (8%) un colgajo local. Los 8 pacientes restantes (61%) fueron tratados de forma conjunta con la sección de oculoplastia del Servicio de Oftalmología para la reconstrucción del defecto debido a la localización y extensión de este.

Se calculó el tamaño tumoral a través del defecto inicial de la CMM. Nueve pacientes presentaron un tamaño tumoral menor de 1 cm de diámetro mayor, mientras que en los 4 pacientes restantes el mayor tamaño fue de 1 a 2 cm.

El estudio solicitado con mayor frecuencia para evaluar el compromiso regional fue la ecografía de las partes blandas del cuello y las parótidas ($n = 5$), seguida de la tomografía computada (TC) de cuello ($n = 4$), la resonancia magnética (RM) de cerebro ($n = 3$), la RM de las órbitas ($n = 3$) y la TC del tórax ($n = 3$).

Otros estudios solicitados fueron RM de cuello, TC de abdomen, TC de pelvis, TC de macizo craneofacial, RM de tórax, RM de abdomen, TC de órbitas y cerebro. En ningún estudio se encontró enfermedad a distancia ni compromiso ganglionar, y en ningún paciente se debió asociar otra modalidad de tratamiento además del quirúrgico.

Del total de los pacientes estudiados, 2 (15%) habían sido tratados con cirugía convencional con márgenes no aclarados en la HCE.

En cuanto a los estudios durante el seguimiento, el realizado con mayor frecuencia fue la TC de cuello ($n = 3$) y de tórax ($n = 3$), seguida de la ecografía de las partes blandas de cuello ($n = 1$) y de la TC de abdomen y pelvis ($n = 1$).

Cuatro pacientes no fueron seguidos en nuestra institución. En el resto ($n = 9$), la mediana de seguimiento posquirúrgico fue de 14,5 meses (rango 4-49 meses). Solo un paciente tratado con CMM recayó y requirió una nueva CMM para el control de la enfermedad. Actualmente se encuentra en seguimiento, sin recaídas a los 15 meses.

Paciente	Sexo	Edad (años) *	Localización	Evolución (meses)**	Tratamiento anterior al diagnóstico	Tratamiento anterior a a CMM	Superficie inicial (mm ²)	Invasión subclínica (mm ²)	Técnica de reconstrucción
1	M	76	Sien	NE	NE	No	154	396	Colgajo
2	F	58	Sien	NE	NE	No	20	16	2ª intención
3	M	86	Trago izquierdo	NE	No	No	180	1068	2ª intención
4	M	60	Región malar derecha	4	No	No	60	120	Afrontando bordes
5	M	61	Carúncula lagrimal de ojo derecho	NE	No	Cirugía convencional x2***	16	104	Oftalmología
6	M	76	Párpado superior izquierdo	NE	NE	No	72	292	Oftalmología
7	F	63	Párpado superior derecho	49	NE	Cirugía convencional	16	80	Oftalmología
8	M	57	Párpado superior derecho	3	Drenaje	No	35	0	Oftalmología
9	M	69	Párpado superior izquierdo	8	Tratamiento tópico	No	90	198	Oftalmología
10	M	59	Párpado inferior izquierdo	NE	No	No	90	90	Oftalmología
11	M	84	Párpado superior derecho	30	Resección	No	35 y 360 ****	0 y 1240 ****	Oftalmología
12	F	82	Párpado superior izquierdo	2	No	No	110	85	Oftalmología
13	F	81	Oreja derecha	6	No	No	48	0	Cierre simple

Tabla 1: Características de cada paciente.

NE: no especificado. M: masculino. F: femenino.

* Edad en el momento del diagnóstico.

** Meses desde la aparición de la lesión hasta la biopsia de piel.

*** Se realizó cirugía convencional con márgenes no aclarados en 2012 y 2014.

**** Se realizó una primera CMM en 2018 con posterior recaída que requirió nueva CMM.

COMENTARIOS

En nuestro estudio de 13 pacientes con diagnóstico de CS operados con CMM durante 12 años, pudimos ver que esta neoplasia se presentó con mayor frecuencia en los varones, en concordancia con los resultados de Dasgupta *et ál.*⁵ y Tripath *et ál.*⁶, dos de los estudios sobre CS con mayor cantidad de pacientes incluidos (1349 y 2201, respectivamente). Sin embargo, otras publicaciones encontraron que este tumor afecta con mayor frecuencia a las mujeres, por lo que este sigue siendo un punto de controversia⁷.

Por otro lado, la evidencia muestra una incidencia máxima de CS entre los 60 y los 79 años^{5,6}, rango etario que comprende la media de edad informada de 70 años en nuestro estudio; mientras que la localización más frecuente fue el párpado, seguido de otros subsitios faciales^{5,6}, similar a lo encontrado en nuestros pacientes. Además, nuestro estudio mostró, como ya se describió en otros trabajos⁷, que el CS afecta con mayor frecuencia el párpado superior. Este hecho podría explicarse por las glándulas de Meibomio, origen más frecuente del CS, que son más abundantes en esa ubicación⁷.

Clínicamente, los CS pueden confundirse con lesiones inflamatorias, sobre todo los localizados en los párpados, como el chalazión (Fotos 1 y 2) y la blefarconjuntivitis unilateral⁸ (Foto 3). Este último patrón es más frecuente en los CS con tendencia a la diseminación pagetoide, es decir, con diseminación intraepitelial difusa más allá del sitio tumoral clínicamente evidente^{1,7}. Por estas similitudes clínicas, el CS suele ser poco sospechado y a menudo hay retrasos en su diagnóstico⁸. Como es un tumor infrecuente, los criterios dermatoscópicos no están bien establecidos, pero esta afección podría sospecharse en las lesiones con un patrón compuesto por vasos atípicos polimorfos, fondo amarillento homogéneo y, frecuentemente, ulceración⁹ (Foto 4).

En el estudio de Shields *et ál.*, solo en un tercio de los pacientes (32%) se sospechó el diagnóstico de CS⁷. En nuestro estudio, en el 62% de los pacientes con tumores oculares estos se habían interpretado inicialmente como chalazión u orzuelos, y fueron tratados quirúrgicamente o biopsiados con sospecha de esa entidad. En el estudio de Niinimäki *et ál.*, la mediana de tiempo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico histopatológico correcto del CS fue de 12 meses, con un rango de 3 a 60 meses⁸. En nuestro estudio, la mediana desde la aparición de la lesión hasta la toma de biopsia de piel fue de 6 meses; sin embargo, en algunos pacientes el diagnóstico demoró hasta 49 meses, rango similar al observado en distintas publicaciones.

El diagnóstico debe hacerse mediante la toma de una biopsia de piel; el análisis microscópico puede complementarse con IHQ ante dudas diagnósticas¹. En nuestro estudio, el marcador de IHQ positivo con mayor frecuencia fue el antígeno de membrana epitelial (EMA), seguido del receptor de andrógenos (AR) y el antígeno carcinoembrionario (CEA).

El mapeo conjuntival y las biopsias palpebrales ayudan a la planificación quirúrgica al delimitar la afectación en los tumores con diseminación pagetoide^{1,7}. En nuestro estudio, se realizó el mapeo palpebral mediante biopsias en 4 pacientes, ninguno de los cuales presentó afectación conjuntival. En la CMM, la mediana de superficie de extensión subclínica fue de 97 mm² con un rango de hasta 1240 mm², lo que podría estar relacionado con esta diseminación en los tumores que requirieron más estadios quirúrgicos.

El CS, sobre todo en los pacientes jóvenes, se ha asociado al síndrome de Muir-Torre, variante del cáncer de colon hereditario no polipósico (síndrome de Lynch) que también predispone al desarrollo de otros tumores, incluidos los carcinomas sebáceos y los queratoacantomas^{2,7}. Este síndrome se asocia a variantes patogénicas de los genes de las proteínas de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR), como MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2, y se observa su presencia en 8% al 29% de los carcinomas sebáceos². En nuestra institución, la prueba de IHQ para proteínas MMR solo se realizó en un tumor sebáceo. La guía para el manejo del CS basada en la práctica clínica de Owen *et ál.* sugiere que se podrían seleccionar para realizar las pruebas genéticas mencionadas a los pacientes que cumplan con los criterios de riesgo de Mayo (Anexo: Tabla 3) para el diagnóstico de Muir-Torre o los pacientes menores de 50 años con un CS extraocular¹.

Luego del diagnóstico se sugiere realizar un examen físico cutáneo completo con palpación de los ganglios linfáticos regionales para descartar su compromiso, ya que son el sitio más frecuente de metástasis. Los estudios de investigación han demostrado que el CS periorcular tiene una proporción significativamente mayor (hasta cinco veces) de metástasis con respecto al CS extraocular¹. Por este motivo, se puede considerar la realización de ecografía o TC de la región ganglionar en los tumores palpebrales T2 o mayores, según la octava edición del TNM para carcinomas de párpados de la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicada en 2016 (Anexo: Tabla 4 A y B)^{1,10}. La mayoría de los pacientes incluidos en el

estudio presentaban tumores menores de 1 cm (T1). Ningún paciente presentó compromiso ganglionar o metástasis a distancia (N0, M0).

En cuanto al tratamiento, la guía del manejo del CS basada en la práctica clínica recomienda la CMM como primera opción terapéutica, ya que ofrece la mayor probabilidad de extirpación del tumor y reduce el riesgo de recurrencia. Si no se dispone de esta técnica quirúrgica, se podría plantear la realización de una escisión local amplia con márgenes de 1 cm hasta el plano fascial¹. Numerosas publicaciones señalan que se intentó comparar la escisión amplia con la CMM, pero se obtuvieron resultados dispares. En algunas no

se encontraron diferencias significativas entre los dos métodos en relación con la supervivencia global (SG), pero se demostró que la CMM es superior en cuanto a la conservación del tejido sano¹¹. En otras, los pacientes tratados con CMM presentaron una mayor SG que los tratados mediante la escisión quirúrgica¹².

También se ha demostrado que la CMM tiene menores tasas de recurrencia, entre un 11% y 12%, en comparación con la escisión amplia, que oscila entre 4% y 37%¹³. En nuestro estudio, de los 13 pacientes con CS operados con CMM, solo uno presentó recidiva, lo que corresponde a una tasa de recurrencia del 7%, similar a la comunicada en la literatura.



FOTO 1: Carcinoma sebáceo en el párpado superior izquierdo. Se evidencia un nódulo cubierto por piel normal.



FOTO 2: Carcinoma sebáceo en el párpado superior izquierdo. Al revertir el párpado se evidencia un tumor de coloración amarillenta.

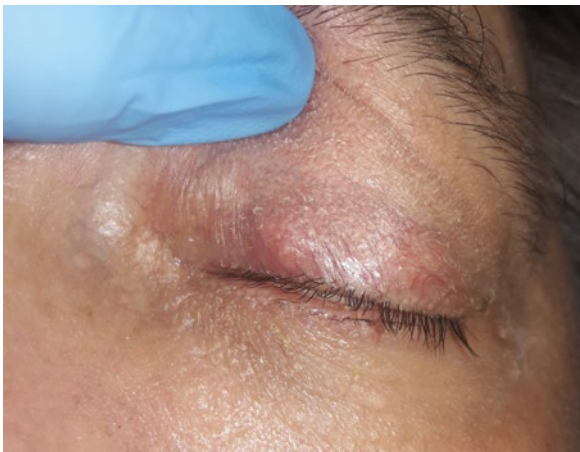


FOTO 3: Carcinoma sebáceo en el párpado superior derecho. Presenta una placa eritematosa difusa.



FOTO 4: Dermatoscopia del carcinoma sebáceo. Se evidencian vasos polimorfos (puntiformes, en coma, lineales) sobre un fondo amarillento.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos un predominio del CS en hombres y pacientes de edad avanzada, como se describe en otros trabajos de investigación. Fue un tumor muy poco frecuente dentro de la patología tumoral tratada con CMM. Además, pudimos observar un retraso en el diagnóstico de hasta 49 meses, con predominio de las lesiones palpebrales, en que la presunción inicial en la mayoría de los casos fue errónea, lo cual respalda el

hecho de que el CS es una patología poco sospechada.

La CMM es el tratamiento de primera línea según las guías basadas en la práctica clínica. Nosotros observamos una recurrencia para esta técnica similar a la informada en diversos textos. En la mayoría de los pacientes se realizó tratamiento conjunto con el Servicio de Oftalmología, lo que destaca la importancia del manejo interdisciplinario para un abordaje integral del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Owen JL, Kibbi N, Worley B, Kelm RC, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2019;20:699-714.
- Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, Cahoon EK, et al. Sebaceous carcinoma epidemiology and genetics: emerging concepts and clinical implications for screening, prevention, and treatment. *Clin Cancer Res.* 2021;27:389-393.
- Jakobiec FA, Mendoza PR. Eyelid sebaceous carcinoma: clinicopathologic and multiparametric immunohistochemical analysis that includes adipophilin. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:186-208.
- Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol* 2021;96:263-277.
- Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer.* 2009;115:158-165.
- Tripathi R, Chen Z, Li L, Bordeaux JS. Incidence and survival of sebaceous carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1210-1215.
- Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle Jr RC, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology.* 2004;111:2151-2157.
- Niinimäki P, Siuko M, Tynninen O, Kivelä TT, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: 21-year experience in a Nordic country. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:181-186.
- Zaballos P, Gómez-Martin I, Martín JM, Bañuls J. Dermoscopy of adnexal tumors. *Dermatol Clin.* 2018;36:397-412.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. Carcinoma of the eyelid. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer, 2016.
- Elias ML, Skula SR, Behbahani S, Lambert WC. Localized sebaceous carcinoma treatment: Wide local excision verses Mohs micrographic surgery. *Dermatol Ther.* 2020;33:13991.
- Su C, Nguyen KA, Bai HX, Christensen SR. Comparison of Mohs surgery and surgical excision in the treatment of localized sebaceous carcinoma. *Dermatol Surg.* 2019;45:1125-1135.
- Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2017;43:281-286.

ANEXO

Marcadores	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 13	Total pedido	Total positivo
Antígeno de membrana epitelial (EMA)	Positivo	-	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	-	6/8	5
Receptor de andrógenos (AR)	-	Positivo	Positivo	-	Positivo	-	Positivo	Positivo	5/8	5
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Negativo	-	Positivo	-	Negativo	Negativo	-	-	4/8	1
Anticuerpo de citoqueratina (CK)	Positivo	-	-	-	Positivo	Positivo	-	-	3/8	3
Ki 67	-	-	-	30-40%	60%	-	-	-	2/8	-
Receptor de estrógenos	-	-	-	Positivo	-	-	-	-	1/8	1
P63	-	-	-	-	Positivo	-	-	-	1/8	1
S100	-	-	-	-	-	Negativo	-	-	1/8	0
ver-Ep4	-	-	-	-	-	-	Negativo	-	1/8	0
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	-	Expresión conservada	-	-	-	-	-	-	1/8	-

Tabla 2: Resultados de la inmunohistoquímica.

Variable	Puntaje
Edad al diagnóstico de neoplasia sebácea (adenomas sebáceos, epitelomas sebáceos y carcinomas sebáceos)	
60 años o mayor	0
Menor de 60 años	1
Número total de neoplasias sebáceas	
1	0
2 o más	2
Antecedente personal de cualquier tipo de cáncer relacionado con el síndrome de Lynch	
No	0
Sí	1
Antecedente familiar de cualquier tipo de cáncer relacionado con el síndrome de Lynch	
No	0
Sí	1

Tabla 3: Puntaje de Mayo para identificar a los pacientes con riesgo de síndrome de Muir-Torre¹⁵.

Un puntaje ≥ 2 tiene una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 81% para predecir una mutación de la línea germinal en el gen MMR en el síndrome de Lynch. Los pacientes con estos puntajes deberían someterse a una evaluación adicional con pruebas genéticas.

Estadio	Características
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 10 mm de dimensión mayor
T1a	El tumor no invade la placa tarsal o el margen palpebral
T1b	El tumor invade la placa tarsal o el margen palpebral
T1c	El tumor invade el espesor completo del párpado.
T2	Tumor > 10 mm ≤ 20 mm, o tumor de cualquier tamaño que invade la placa tarsal o el margen palpebral
T2a	El tumor no invade la placa tarsal o el margen palpebral
T2b	El tumor invade la placa tarsal o el margen palpebral
T2c	El tumor invade el espesor completo del párpado
T3	Tumor > 20 mm ≤ 30 mm, o tumor de cualquier tamaño que invade la placa tarsal o el margen palpebral
T3a	El tumor no invade la placa tarsal o el margen palpebral
T3b	El tumor invade la placa tarsal o el margen palpebral
T3c	El tumor invade el espesor completo del párpado
T4	Cualquier tumor palpebral que invade estructuras oculares, orbitarias o faciales adyacentes
T4a	El tumor invade estructuras oculares o intraorbitarias
T4b	El tumor invade (o erosiona) las paredes óseas de la órbita o se extiende a los senos paranasales o invade el saco lagrimal/conducto nasolagrimal o el cerebro

Tabla 4. A. Estadificación del tumor en la clasificación AJCC del carcinoma de párpado.

Estadio	Características
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
cN0	Sin afectación de los ganglios linfáticos regionales según el examen clínico o las imágenes
pN0	Sin afectación de los ganglios linfáticos regionales según la histopatología de los ganglios linfáticos
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral, ≤ 3 cm en su mayor dimensión
N1a	Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral según la evaluación clínica o los hallazgos de imágenes
N1b	Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral basado en biopsia de ganglio linfático
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral, > 3 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales
N2a	Metástasis documentada con base en la evaluación clínica o hallazgos de imágenes
N2b	Metástasis documentada con base en los hallazgos microscópicos en la biopsia de ganglio linfático
Mx	La metástasis a distancia no se puede evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 4. B. Estadificación de ganglios (N) y metástasis (M) en la clasificación AJCC del carcinoma de párpado.

TRABAJOS ORIGINALES

Eritema anular centrífugo recurrente anual

Annually recurring erythema annulare centrifugum

Carla Irene Aranda¹, Teresa Soliz¹, Paula Barrios², Juliana Martínez del Sel³ y Graciela Manzur⁴

RESUMEN

El eritema anular centrífugo es una dermatosis inflamatoria crónica, poco frecuente, de patogenia desconocida, que forma parte de los eritemas figurados. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas anulares que aumentan de tamaño centrifugamente, con aclaramiento central, y que adquieren un aspecto policíclico en el tronco y los miembros inferiores. El eritema anular centrífugo recurrente anual es una variante rara del eritema anular centrífugo clásico, indistinguible clínica e histológicamente de este, pero con un curso evolutivo particular: la recurrencia anual y estacional (en primavera-verano) de las lesiones durante muchos años, con tendencia a la remisión espon-

tánea después de un período variable de días a meses (en otoño). Este comportamiento distintivo es la clave diagnóstica.

Se presentan los casos de 2 pacientes con eritema anular centrífugo recurrente en verano, en quienes no se había realizado el diagnóstico de la entidad en más de 20 y 32 años de evolución de la dermatosis, respectivamente.

Palabras clave: eritema anular centrífugo, eritema anular recurrente, eritema anular.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 24-28

ABSTRACT

Erythema annulare centrifugum is a rare chronic inflammatory dermatosis of unknown pathogenesis that belongs to the figurative erythema group. It is characterized by the presence of annular erythematous plaques that increase in size centrifugally with central clearing, acquiring a polycyclic appearance, on the trunk and lower extremities. Annually recurring erythema annulare centrifugum is an infrequent variant of classic erythema annulare centrifugum, indistinguishable from it both clinically and histologically, but with a particular evolutionary course: annual and seasonal

recurrence (in spring-summer) of the lesions, for many years, with tendency to spontaneous remission after a variable period of days to months (in autumn). This distinctive behavior is the diagnostic key.

We present two patients with annually recurring erythema annulare centrifugum in summer, in whom the diagnosis of the entity had not been made over more than 20 and 32 years, respectively.

Key words: erythema annulare centrifugum, recurring erythema annulare, erythema annulare.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 24-28

¹ Médica de Tercer Año, Carrera de Especialistas en Dermatología, UBA-SAD

² Jefa de Residentes

³ Médica de Planta

⁴ Jefa de División
División y Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Irene Aranda

E-mail: divisiondermatologia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/10/2022

Fecha de trabajo aceptado: 16/4/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez por Darier en 1916, el eritema anular centrífugo (EAC) es una dermatosis muy poco frecuente, cuya incidencia y prevalencia son difíciles de establecer debido a que se han publicado principalmente informes de casos y revisiones breves.

Su incidencia se estima en un caso por 100.000 habitantes por año. La etiología y la patogenia exactas aún se desconocen. Se ha sugerido que se debe a una reacción de hipersensibilidad a antígenos de diversos orígenes: infecciosos (micóticos, como dermatofitos

y *Candida*; bacterianos, como *Pseudomonas*; virales como poxvirus; o parasitarios), por fármacos, alimentos, picaduras de insectos o antígenos inhalados aerotransportados inespecíficos, variables según la geografía y la estación. También se lo ha vinculado a enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal (como la enfermedad de Crohn), trastornos hormonales y neoplasias (principalmente linfomas y leucemias). Afecta a ambos sexos por igual, en la edad media de la vida. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas anulares que aumentan de tamaño centrífugamente, con aclaramiento central, y que adquieren un aspecto policíclico. Puede haber una escama fina dentro del borde de avance. Las lesiones tienden a afectar los miembros, en particular los muslos y las piernas y, con menor frecuencia, el tronco. El cuadro es asintomático, aunque a veces los pacientes refieren prurito. Las lesiones desaparecen, pero son reemplazadas por otras nuevas, por lo que la dermatosis persiste durante muchos años¹⁻⁴.

El eritema anular centrífugo recurrente anual (EAC-RA) es una variante infrecuente del EAC, con el cual comparte la clínica y los hallazgos histopatológicos. Su curso clínico es característico: recurrencia anual y estacional (en primavera-verano) de las lesiones, durante muchos años, con tendencia a la remisión espontánea después de un período variable de días a meses (en otoño)^{2,5}.

Se presentan los casos de 2 pacientes con eritema anular centrífugo recurrente anual en verano, de más de 20 años de evolución, y se realiza una revisión del tema.

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Una mujer de 52 años, con antecedentes de hipertensión arterial, consultó por una dermatosis pruriginosa en los miembros inferiores de 20 años de evolución, que recurría anualmente en los meses de verano y se resolvía de forma espontánea en el otoño. En ocasiones, había recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos debido a la intensidad del prurito.

En el examen físico dermatológico se evidenciaron placas eritematovioláceas, anulares, en sectores confluentes, que formaban placas policíclicas, con centro claro, no descamativas, con límite ligeramente sobrelevado, distribuidas en los miembros inferiores (Fotos 1 y 2).

Los resultados de laboratorio y la evaluación clínica sistémica estaban dentro de los límites normales. Se realizó una biopsia de la piel para estudio histopatológico que mostró en la epidermis, capa córnea ortoqueratósica y estrato espinoso con leve espongirosis y, en la dermis papilar y reticular, infiltrado inflamatorio

linfocitario moderado, con disposición perivascular “en manguito” (Foto 3). Con los resultados clínicos, el curso evolutivo característico y la histopatología se llegó al diagnóstico de EAC-RA.



FOTO 1: Placas eritematovioláceas, anulares, en sectores confluentes, que forman placas policíclicas, con centro claro, no descamativas, con límite ligeramente sobrelevado, en los miembros inferiores.



FOTO 2: Placas anulares, con centro claro, límite eritematoso levemente sobrelevado, sin escama, en los muslos.

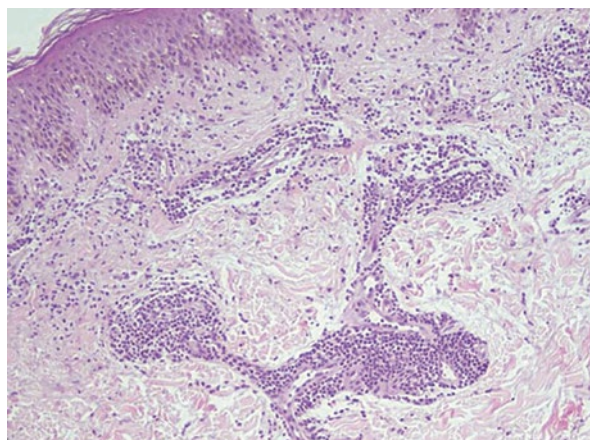


FOTO 3: Epidermis con capa córnea ortoqueratósica y estrato espinoso con leve espongirosis. En la dermis papilar y reticular, infiltrado inflamatorio linfocitario moderado de disposición perivascular “en manguito” (HyE, 100X).

Caso clínico 2

Una mujer de 42 años, sin antecedentes personales conocidos, consultó por una dermatosis de 32 años de evolución, levemente pruriginosa, que recurría todos los años durante el verano.

El examen físico dermatológico reveló placas anulares, de límite eritematoso, con presencia de una escama fina en el borde interno de avance “en collarate” y centro claro, distribuidas en la raíz de los muslos, la mitad inferior del tronco y la región axilar (Fotos 4 y 5). Algunas de las lesiones tendían a confluir y adquirían un aspecto policíclico; otras no completaban el anillo, con aspecto arciforme.

La rutina de laboratorio y la evaluación clínica sistémica se encontraban dentro de los límites normales. Se realizó una biopsia cutánea para estudio histopatológico que evidenció en la epidermis, capa córnea ortoqueratósica y estrato espinoso con leve espongirosis y, en la dermis papilar, leve infiltrado inflamatorio lin-

focitario de disposición perivascular (Foto 6). Debido a las características clínicas e histopatológicas, con el antecedente de la recurrencia estacional de las lesiones, se arribó al diagnóstico de EAC-RA.



FOTO 5: Placas policíclicas, de límite eritematoso, con escama en el borde interno de avance y centro claro, en el tronco inferior y la raíz de los miembros inferiores.



FOTO 4: Placas policíclicas, de límite eritematoso, con escama en el borde interno de avance y centro claro, en la región axilar.

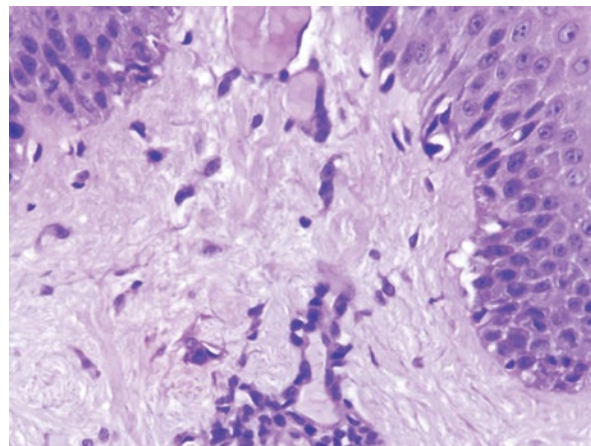


FOTO 6: Epidermis con estrato espinoso con leve espongirosis. En la dermis papilar, leve infiltrado inflamatorio linfocitario de disposición perivascular (HyE, 400X).

COMENTARIOS

El EAC-RA suele observarse en las mujeres (2:1), entre los 16 y los 83 años (media de edad 49 años). Esta variante es muy rara: hasta hoy hemos hallado 21 casos en la bibliografía consultada (Tabla)¹⁵.

Nuestras dos pacientes eran mujeres; en una de ellas la dermatosis había comenzado a los 32 años y, en la otra, a los 10 años. No hemos encontrado comunicaciones de EAC-RA de inicio en niños de tan corta edad. Estas pacientes representan los casos 22 y 23 comunicados desde 1966 hasta la fecha.

La peculiaridad del EAC-RA es la recurrencia estacional de las manifestaciones cutáneas durante años (entre 1 y 30 años). Las lesiones aparecen invariablemente en el mismo período del año, casi siempre durante los meses de primavera o verano, tienden a persistir de 15 días a 5 meses, y remiten de manera espontánea en otoño o invierno^{4,6}. En 2021, Maurelli *et ál.* publicaron un caso de EAC-RA en una mujer cuyas lesiones aparecieron en invierno. Se planteó la hipótesis de que el curso periódico típico del EAC-RA puede deberse a un posible factor ambiental, como la temperatura, las plantas estacionales o los hongos. A su vez, la presencia de lesiones en áreas de piel no fotoexpuestas, la ausencia de afectación facial y la comunicación de una paciente con aparición de lesiones en el invierno parecen descartar papel de la radiación ultravioleta en esta patología^{2,15}.

Las 2 pacientes presentaron la evolución característica: aparición de las lesiones todos los veranos y desaparición al llegar el otoño. Una de ellas refería 20 años de duración de la dermatosis, mientras que la otra, 32 años (el mayor tiempo de duración de la dermatosis informado hasta la fecha).

La etiología y la patogenia del EAC-RA aún no se han dilucidado. No se encontró ninguna de las asociaciones vinculadas al EAC clásico en los casos publicados de EAC-RA. Sí se identificó un subtipo relacionado con una deficiencia hereditaria de la subunidad M de la enzima lactato-deshidrogenasa (LDH), descrito por Yoshikuni *et ál.* Esta variedad se caracteriza por la recurrencia estival, la asociación con debilidad muscular, la localización exclusiva en los miembros y los cambios epidérmicos (hiperqueratosis, paraqueratosis y espongiosis) en el estudio histológico. La enzima LDH está presente en todas las células como una enzima clave que cataliza la conversión de piruvato en lactato en el último paso de la glucólisis anaerobia. Consta de cinco isoenzimas, formadas por tetrámeros de dos polipéptidos diferentes, denominados subunidades M y H. Las isoenzimas compuestas principalmente por la

subunidad M predominan en los tejidos con metabolismo anaerobio, por ejemplo, el hígado y el músculo, y la isoenzima LDH5, que contiene cuatro subunidades M, predomina en la epidermis. Por lo tanto, es probable que se produzcan daños en las células epidérmicas cuando los requisitos de energía no se satisfacen lo suficiente en condiciones anaerobias^{7,9,15}.

En ninguna de las pacientes pudimos identificar un factor desencadenante de la dermatosis (infecciones, medicamentos, alimentos, picaduras de insectos) o alguna anomalía asociada (enfermedades autoinmunes, inflamatorias, trastornos hormonales, neoplasias).

Histológicamente, el EAC-RA es indistinguible del EAC: el tipo superficial se caracteriza por un infiltrado linfocitario perivascular de intensidad variable en la dermis papilar y media dispuesto "en manguito", que puede acompañarse de edema en la dermis papilar, y de paraqueratosis y espongiosis en la epidermis; el tipo profundo se distingue por un infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo, de intensidad variable, en general sin cambios epidérmicos^{2,4}.

El estudio histopatológico de las pacientes fue compatible con la variante superficial de EAC, ya que había compromiso epidérmico (evidenciado como espongiosis) y el infiltrado linfocitario perivascular se localizaba en la dermis superficial.

Si bien no se describió ningún tratamiento eficaz y las lesiones se resuelven de manera espontánea, la aplicación de corticosteroides tópicos de potencia moderada o alta, o un curso breve de corticosteroides sistémicos (0,5 mg/kg durante 2 semanas) aceleran su desaparición¹⁵. En las 2 pacientes las lesiones se resolvieron espontáneamente, sin tratamiento.

En conclusión, el EAC-RA es una dermatosis cuya principal característica es su recurrencia anual y estacional durante años, lo que plantea diversos diagnósticos diferenciales con otros eritemas figurados recurrentes; por lo tanto, la correlación clínico-patológica es fundamental para arribar a un diagnóstico definitivo. Si bien se considera idiopático, es importante descartar posibles factores desencadenantes. En las publicaciones médicas encontramos pocos casos comunicados (21).

Presentamos los casos de 2 nuevas pacientes con EAC-RA como un aporte al conocimiento científico médico, en particular, del dermatólogo.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Dra. Eugenia Paradedda la realización de los estudios histopatológicos.

Caso	Sexo y edad (años)	Localización de las lesiones	Período de recurrencia	Duración de la dermatosis (años)	Autor y año de la comunicación
1	Mujer, 60	Codos y piernas	Primavera/verano	7	Piñol Aguadé <i>et al.</i> , 1966 ⁶
2	Mujer, 43	Miembros superiores e inferiores	Verano	17	Piñol Aguadé <i>et al.</i> , 1966 ⁶
3	Mujer, 26	Miembros superiores e inferiores	Verano	21	Yoshikuni <i>et al.</i> , 1986 ⁷
4	Hombre, 18	Miembros superiores e inferiores	Primavera/otoño	12	Yoshikuni <i>et al.</i> , 1986 ⁷
5	Mujer, 36	Espalda y miembros superiores	-	1	Janss <i>et al.</i> , 1992 ⁸
6	Mujer, 51	Muslos	Primavera	-	Nazzari y Crovato, 1992 ⁹
7	Mujer, 27	Muslos	Primavera/verano	-	Betti <i>et al.</i> , 1999 ¹⁰
8	Mujer, 76	Tronco y 4 extremidades	Verano	8	García Muret <i>et al.</i> , 2006 ¹¹
9	Hombre, 83	Extremidades	Verano	23	García Muret <i>et al.</i> , 2006 ¹¹
10	Hombre, 55	Miembros superiores e inferiores	Verano	13	García Muret <i>et al.</i> , 2006 ¹¹
11	Mujer, 55	Miembros superiores e inferiores	Primavera/verano	15	García Muret <i>et al.</i> , 2006 ¹¹
12	Mujer, 38	Miembros superiores	Primavera	4	Ruiz Villaverde, 2010 ¹²
13	Mujer, 46	Miembros superiores e inferiores	Verano	12	Mandel <i>et al.</i> , 2015 ²
14	Mujer, 60	Pecho, brazos y muslos	-	3	Mshrai <i>et al.</i> , 2016 ¹³
15	Mujer, 70	Tronco y miembros superiores	Verano	30	Anedda <i>et al.</i> , 2021 ¹⁴
16	Hombre, 55	Muslos	Verano	4	Maurelli <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵
17	Mujer, 27	Muslos	Invierno	3	Maurelli <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵
18	Mujer, 32	Cuello	Primavera	3	Maurelli <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵
19	Mujer, 34	Muslos	Verano	3	Maurelli <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵
20	Hombre, 25	Muslos	Verano	3	Maurelli <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵
21	Hombre, 66	Glúteos y miembros inferiores	Verano	7	Monteagudo <i>et al.</i> , 2022 ⁵
22	Mujer, 52	Miembros inferiores	Verano	20	Aranda <i>et al.</i> , 2022
23	Mujer, 42	Tronco y muslos	Verano	32	Aranda <i>et al.</i> , 2022

TABLA: Revisión de los casos comunicados de EAC-RA hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez AMC, Jurado-Santa Cruz F, Rosas-Morett MT. Eritema anular centrífugo como marcador cutáneo de comorbilidades. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2021;30:11-19.
- Mandel VD, Ferrari B, Manfredini M, Giusti F, *et al.* Annually recurring erythema annulare centrifugum: A case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:236.
- Mahood JM. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. *Clin Exp Dermatol*. 1983;8:383-387.
- Kaminsky A. Eritemas figurados. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100:88-109.
- Monteagudo B, Usero-Bárcena T, Vázquez-Bueno JA, Durana C. Annually recurring erythema annulare centrifugum: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:835-837.
- Piñol-Aguadé J, Giménez-Camarasa J, De Moragas JM. ¿Eritema recidivante anual una curiosa variedad de eritema anular centrífugo? *Arch Argent Dermatol*. 1966;16:75-87.
- Yoshikuni K, Tagami H, Yamada M, Sudo K, *et al.* Erythema-tosquamous skin lesions in hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency. *Arch Dermatol*. 1986;122:1420-1424.
- Janss G, Schmidt K, Gattuso P, Massa M, *et al.* An intensive care unit nurse with a recurring annular lesion. Erythema annulare centrifugum (EAC). *Arch Dermatol*. 1992;128:977-980.
- Nazzari G, Crovato F. Annually recurring acroerythema and hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:262-263.
- Betti R, Gualandri L, Inselvini E, Crosti C. Annual recurrent annular acroerythema without lactate dehydrogenase M-subunit deficiency. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12:270-272.
- García Muret MP, Pujol RM, Giménez-Arnau AM, Barranco C, *et al.* Annually recurring erythema annulare centrifugum: a distinct entity? *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1091-1095.
- Ruiz Villaverde R. Eritema anular centrífugo recurrente anual. *Piel*. 2010;25:604-605.
- Mshrai H, Fallatah B, Alwafi D, Babkoo D, *et al.* Erythema annulare centrifugum (EAC): a case report of annually recurring EAC. *J Health Sci*. 2016;6:74-76.
- Anedda J, Atzori L, Agosta D, Ferreli C, *et al.* Annually recurring acro-erythema. *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156:107-108.
- Maurelli M, Gisondi P, Colato C, Girolomoni G. Annually recurring erythema annulare centrifugum: a new case series with review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2021;13:282-288.

REVISIÓN

Eritrodermia psoriásica. Revisión y actualización terapéutica

Psoriatic erythroderma. Therapeutic review and update

Anamá Di Prinzio¹ y Luis D. Mazzuocolo²

RESUMEN

La eritrodermia es una afección caracterizada por eritema y descamación que afecta al menos el 90% de la superficie corporal. Su etiología puede ser variable. La mayoría de sus características clínicas y alteraciones del laboratorio son inespecíficas, lo que dificulta su diagnóstico. La eritrodermia psoriásica es una forma rara y grave de psoriasis. La evidencia publicada que examina las opciones de tratamiento es escasa. Esto puede deberse a la baja incidencia de esta forma de psoriasis

y a la agudeza con la que los pacientes pueden presentarla, lo que a menudo requiere una intervención farmacológica inmediata para lograr el control rápido de la enfermedad. El objetivo de este trabajo de revisión fue brindar información actualizada para el tratamiento de la eritrodermia psoriásica.

Palabras clave: eritrodermia, psoriasis, tratamiento, biológicos.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 29-36

ABSTRACT

Erythroderma is a condition characterized by erythema and scaling involving at least 90% of the body surface. Its etiology can be variable. Most of its clinical features and laboratory abnormalities are nonspecific, making diagnosis challenging. Psoriatic erythroderma (PE) is a rare and infrequent form of psoriasis. The evidence in the literature examining treatment options for psoriatic erythroderma is of low quality. This lack of

literature is likely a result of the low incidence of this form of psoriasis and the acuity with which patients can present, often requiring immediate pharmacological intervention for rapid disease control. This review work aims to provide updated information for the treatment of psoriatic erythroderma.

Key words: erythroderma, psoriasis, treatment, biologicals.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 29-36

¹ Médica Asociada, Instructora de Residentes

² Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Anamá Di Prinzio.

Email: anama.diprinzio@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 22/8/2022

Fecha de trabajo aceptado: 10/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a un 2% de la población mundial¹. Varios subtipos clínicamente distintos de psoriasis incluyen la psoriasis crónica en placas, la psoriasis ungueal, la psoriasis pustulosa, la psoriasis eritrodérmica (EP) y la psoriasis en gotas² (Foto 1). La EP es una variante rara y grave con una prevalencia inferior al 3% de todos los casos. Se caracteriza por eritema y descamación que comprometen más del 90% de la

superficie corporal³. Los pacientes afectados pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, artralgias y prurito⁴.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, realizamos un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de eritrodermia evaluados por el Servicio de Dermatología en el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de junio de 2020. Se incluyeron 70 pacientes hospi-

talizados con eritrodermia, que tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses. Los objetivos fueron describir las características demográficas y clínicas, la etiología, las alteraciones de laboratorio, los hallazgos histopatológicos, las complicaciones durante la hospitalización, el tratamiento y la evolución de los pacientes, así como analizar la relación de estos datos entre sí. Encontramos que la psoriasis es la segunda causa de eritrodermia en nuestra población, a diferencia de lo comunicado en la literatura médica internacional. Las reacciones adversas a fármacos (RAF) son la primera causa de eritrodermia⁵ (Gráfico). Consideramos que este resultado se debe, en parte, a que nuestro estudio se realizó en un centro de alta complejidad, en 70 pacientes hospitalizados con eritrodermia, la mayoría expuestos a múltiples fármacos. En esto influye el hecho de que la principal causa de eritrodermia fueron las RAF (34 pacientes), seguidas de la psoriasis (14 pacientes).

La fisiopatogenia de la psoriasis es compleja y tiene una fuerte contribución genética y ambiental^{4,6}. Dentro de las citoquinas y mediadores inflamatorios están

incluidos niveles más altos de IL-4 e IL-10, elevación de IgE sérica, aumento de la respuesta Th2 y presencia de moléculas de adhesión circulantes⁷⁻¹⁰. Los mediadores inflamatorios críticos son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-23, que expande y mantiene las células Th17 y promueve la secreción de IL-17A. Por lo tanto, TNF, IL-23 e IL-17A se consideran objetivos biológicos claves para los tratamientos de la psoriasis y han resultado muy eficaces en el tratamiento de la EP.

Los hallazgos patológicos en la EP son diversos. La interpretación de estos en el estudio histopatológico de la piel afectada es un desafío, ya que las características específicas de la psoriasis quedan enmascaradas por los cambios histológicos inespecíficos de la eritrodermia. Por ello, suelen ser necesarias numerosas biopsias para llegar al diagnóstico etiológico⁴ (Foto 2). Debido a la alta morbimortalidad en la EP, el manejo inicial debe incluir una evaluación médica completa y de las infecciones, dado el mayor riesgo de sepsis, la corrección de las anomalías de los líquidos corporales, proteínas y electrolitos, y la restauración de la barrera cutánea.



FOTO 1: Eritrodermia psoriásica en un paciente con psoriasis pustulosa.

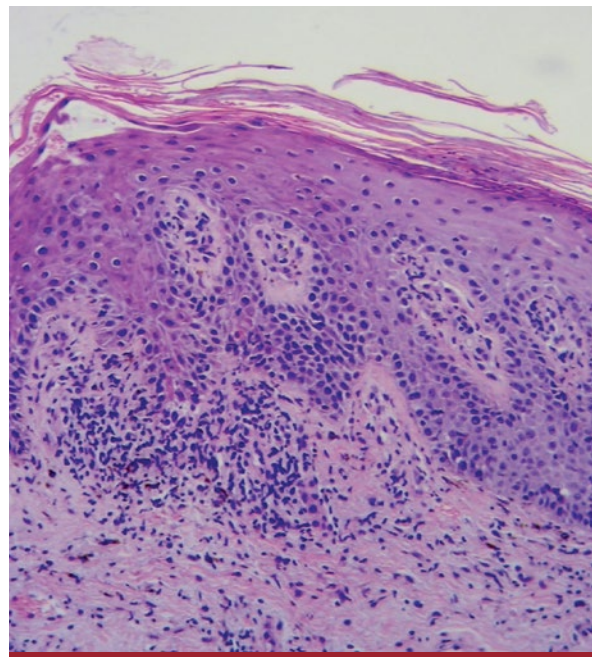


FOTO 2: Acantosis regular con ensanchamiento basal de crestas interpapilares epidérmicas. Adelgazamiento suprapapilar de la epidermis. Capa granulosa disminuida, y en partes ausente. Paraqueratosis. Elongación y edema de papilas dérmicas. Infiltrados de polimorfonucleares neutrófilos (H&E 10X).

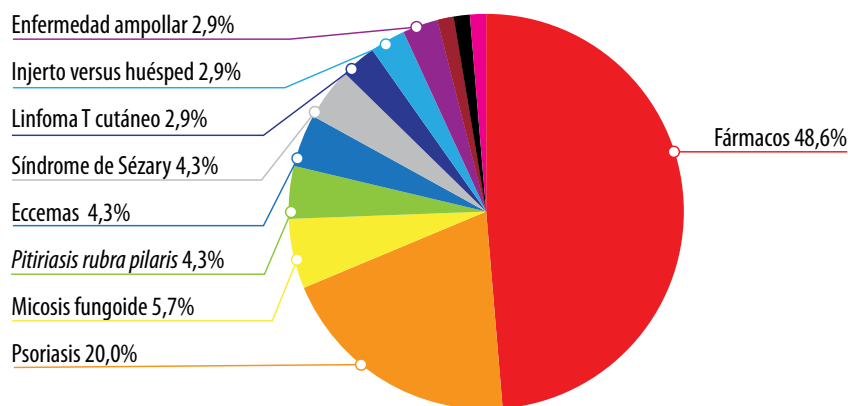


GRÁFICO: Causas de eritrodermia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Estudio retrospectivo de 70 pacientes hospitalizados. Adaptado de referencia 5.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed y Cochrane Library desde el 1 de noviembre de 2021 hasta el 1 de marzo de 2022 sobre la EP y los estudios que informaron uno o más casos de la EP definida como eritema y descamación con afectación > 90% de la superficie corporal. Presentamos una revisión de los antecedentes de la EP y evaluamos los datos científicos sobre la eficacia de las terapias actuales a fin de proporcionar una base para la toma de decisiones clínicas en esta rara forma de psoriasis.

Inmunosupresores orales convencionales

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es uno de los inmunosupresores más utilizados en el tratamiento de la EP¹¹⁻¹⁴. La dosificación para la dosis inicial es variable. Se informó la administración de 7,5 a 15 mg semanales para el mantenimiento basados en estudios retrospectivos previos. Se comunicaron dosis de 7,5 a 40 mg semanales¹²⁻¹⁵. La mayoría de los pacientes en los estudios anteriores tuvieron una buena respuesta al MTX¹²⁻¹⁴. Haustein *et al.* observaron respuesta al tratamiento con MTX entre las semanas 1 y 4, y obtuvieron buenos resultados en 28 (77,8%) pacientes¹⁴.

Ciclosporina

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor que bloquea la transcripción de IL-2, lo que inhibe el crecimiento y la proliferación de células T. Diversos informes de casos y otros estudios señalaron la eficacia de la ciclosporina para el tratamiento de esta enfermedad^{16,18-28}. La dosis informada varía entre 1,5 y 5 mg/kg/día^{18-20,25}. El estudio abierto más grande procede de un centro en Italia que tuvo 22 (66,7%) pacientes en remisión completa, con una dosis media inicial de 4,2 mg/kg/día, y una reducción paulatina de 0,5 mg/kg cada 2 semanas¹⁸. Según ese estudio, el

94% de los pacientes respondieron al tratamiento y necesitaron entre 2 y 4 meses para lograr el resultado. Se informó una respuesta más rápida dentro de un mes para el tratamiento combinado de ciclosporina más etretinato, MTX o fototerapia. Debe evitarse su uso en los pacientes con hipertensión o insuficiencia renal^{28,29}. La ciclosporina se considera una terapia de primera línea para casos agudos e inestables, según el consenso publicado por la *US National Psoriasis Foundation* en 2010³⁰.

Acitretina/etretinato

Tanto el etretinato como su metabolito activo, la acitretina, se usan a menudo para el tratamiento de la EP^{24-28,31-38}, pero los resultados no han sido concluyentes. Kim *et al.* obtuvieron resultados satisfactorios en 12 pacientes con la monoterapia con acitretina^{10,31}. Un 83,3% de los pacientes informaron remisión con una dosis inicial de 20 a 60 mg diarios. El tiempo medio para la eliminación de las escamas fue de 19,9 días, y para la resolución del eritema osciló entre 2 y 11 meses. La acitretina y el MTX se consideran más adecuados para los casos estables, pero debido a la posible hepatotoxicidad, esta combinación debe usarse con precaución. Sin embargo, se informó un caso de EP causado por acitretina³⁶. El uso de una dosis inicial más baja redujo el riesgo de empeoramiento del estado eritrodermico en comparación con una dosis más alta³⁷.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)

El TNF puede activar varias vías de señalización críticas, incluido el potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de células B activadas (NF-κB), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), y la quinasa N-terminal c-Jun para regular la diferenciación y proliferación celular, la apoptosis y la secreción, lo que contribuye a la aparición de la psoriasis y de diversas

afecciones inflamatorias⁵. Por lo tanto, el TNF fue la primera citoquina en ser el objetivo del tratamiento en los pacientes con psoriasis de moderada a grave.

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión humana recombinante soluble que actúa como un inhibidor competitivo del TNF endógeno e inhibe así la cascada inflamatoria del TNF^{39,44}. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1999 para el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica y psoriasis en placas de moderada a grave⁴⁵. En 2006, un ensayo prospectivo, abierto y no controlado de 24 semanas de duración, incluyó a 10 pacientes con EP. Informó que con 25 mg dos veces por semana, se observó una respuesta al tratamiento entre las semanas 12 y 24³⁹. En la semana 12, 5 de 10 (50%) pacientes lograron una respuesta PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75, y en la semana 24, 6 de 10 (60%) pacientes lograron una PASI 75 o la mantuvieron, y 2 de 10 pacientes (20%) mantuvieron una mejoría entre PASI 50 y PASI 75.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón humano que puede unirse al TNF soluble y unido a la membrana con alta afinidad, interrumpiendo así la cascada inflamatoria posterior y se considera un agente biológico de primera línea para la EP debido a su inicio rápido^{1,35,42-60}. En un estudio multicéntrico que incluyó a 24 pacientes, un tercio alcanzó una respuesta PASI 75 en la semana 4 con el tratamiento con infliximab⁴². Pero la eficacia a largo plazo no es tan prometedora, ya que en el mismo estudio solo el 48% de los pacientes lograron una respuesta PASI 75 en la semana 14, con un caso que no informó mejoría adicional después de la sexta infusión del fármaco. Luego se controló el estado del sujeto mediante la administración de etanercept⁴¹. Se consideró que la aparición del anticuerpo anti-infliximab era el motivo⁴⁵. Poulalhon *et al.* informaron que la prevalencia de detección positiva de anticuerpos antinucleares (ANA) aumentó del 12% al 72% en la semana 22⁴⁵. Por lo tanto, se debe evaluar el uso de infliximab como medicamento de control a largo plazo para la EP. Lisby *et al.* y Heikkilä *et al.* observaron respuestas rápidas con un tratamiento combinado con MTX^{46,47}. La dosis del infliximab varió de 2,7 a 4,4 mg por kilo y MTX con 5 a 7,5 mg por semana⁴⁷.

Adalimumab

El adalimumab es otro anticuerpo monoclonal completamente humano específico y de alta afinidad contra el TNF que puede bloquear la interacción del TNF con sus receptores de la superficie celular. Un estudio retrospectivo reveló que el 67% de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 75 en las semanas 10 a 14, y en las semanas 22 a 24, el 50% de los pacientes lograron una PASI 75 o una mejora del 75% en el *Body Surface Area* (BSA), en comparación con el 25% de los pacientes tratados con etanercept y 30% de los tratados con infliximab en ese estudio⁴².

IL-12/23, antagonista de IL-23

La IL-23 se considera una citoquina crítica para la expansión y el mantenimiento de las células Th17, mediante la unión a la IL-23R, activación de Janus quinasa (JAK)2/tirosina quinasa (TYK)2-transductor de señales y activador de la transcripción (STAT)3 y NF- κ B, y la regulación al alza de las transcripciones de ROR γ t con la producción posterior de IL-17A^{61,62}. La IL-23 es una citoquina heterodimérica compuesta por las subunidades p19 y p40⁶², por lo que puede dirigirse a través de su subunidad única p19 o de la subunidad p40, que comparte con IL-12.

Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la subunidad p40 común compartida entre IL-12 e IL-23, por lo que es eficaz para neutralizar tanto la IL-12 como la IL-23. Varios estudios retrospectivos multicéntricos e informes de casos han validado la eficacia del ustekinumab como monoterapia en el tratamiento de 46 pacientes con EP, incluidos casos recalcitrantes, con aclaramiento rápido y remisión sostenida⁶¹⁻⁷⁰. El estudio más grande se realizó en Italia⁶³ e incluyó a 22 pacientes. Ya en la semana 4, había mejorado el estado clínico en la mayoría de ellos; 15 (68,2%) pacientes lograron una respuesta PASI 90 en la semana 28 y se observaron efectos sostenidos en la semana 60. Además, Wang *et al.* informaron efectos del tratamiento subóptimos: en la semana 28, solo 3 (37,5%) pacientes alcanzaron una PASI 90⁶⁴. También se comunicó que fue eficaz en casos de fracaso previo con agentes anti-TNF⁶⁷⁻⁶⁹ y en un caso se informó una respuesta PASI 90 sostenida mantenida en la semana 114 de tratamiento⁶⁹.

Guselkumab

El guselkumab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) humano antiinterleuquina 23 (IL-23), aprobado para el tratamiento de la psoriasis en 2017 tuvo una eficacia sólida en 11 pacientes japoneses con EP durante un estudio abierto, multicéntrico, de fase III de 52 semanas⁷¹. Diez pacientes con EP tuvieron respuestas clínicamente significativas en la semana 16 y mejoraron la calidad de vida durante las 52 semanas observadas, lo que sugiere que el fármaco puede tener una eficacia a largo plazo para prevenir la recurrencia de EP⁷¹. *Chiang et al.* informaron 13 pacientes con seguimiento de 28 semanas⁷², en el que 8 (61,5%) pacientes lograron una respuesta PASI 50 en la semana 12 y se observaron efectos sostenidos para estos respondedores⁷².

Antagonistas de IL-17

La IL-17A, una citoquina proinflamatoria secretada por las células Th17 y las células linfoides innatas (ILC) 3⁷³, ha sido implicada como una de las citoquinas centrales en la patogenia de la psoriasis⁷⁴.

Secukinumab

El secukinumab, un anticuerpo IL-17A monoclonal totalmente humano, se administra en una dosis de 300 mg semanales durante las primeras 5 semanas y, posteriormente, cada 4 semanas para el tratamiento de la EP⁷⁵⁻⁸². Se ha demostrado en varios informes de casos que induce la remisión a largo plazo⁷⁶. Su eficacia puede verse desde la semana 2 a la semana 6^{75,76}. *Mateu-Puchades et al.* informaron que en 5 (100%) pacientes se logró una respuesta PASI 90 en las semanas 16 a 20⁷⁵. Además, se observó una remisión a largo plazo en los pacientes tratados con el fármaco⁷⁹⁻⁹⁰. Un estudio retrospectivo multicéntrico informó que 10 de 13 (76,9%) pacientes respondieron al tratamiento⁹⁸. En la semana 52, 5 (38,5%) pacientes alcanzaron una respuesta PASI 90 y 5 lograron una PASI 100, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3 semanas⁸⁰. No se observaron recurrencias durante las 52 semanas de seguimiento⁸⁰.

Ixekizumab

El ixekizumab, otro bloqueante de IL-17A, tuvo un efecto sostenido para la EP según un estudio de Japón^{84,85}. Un estudio abierto de fase III incluyó a 8 pacientes, con una dosis de 160 mg en la semana 0, luego 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y 80 mg cada 4 semanas hasta la semana 24⁸⁵. Ocho (100%) pacientes lograron una respuesta PASI 75 después de 12 semanas de tratamiento, todos los pacientes la

mantuvieron en las semanas 24 y 52, y 6 (75%) lograron una respuesta PASI 90⁸⁴. Los resultados revelaron que los efectos se mantuvieron hasta la semana 244, el puntaje PASI medio fue de 42,8 al inicio del estudio, PASI 3 en la semana 52 y PASI 5 en la semana 244.

Otros

Apremilast

El apremilast es un inhibidor de molécula pequeña de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que tiene amplios efectos antiinflamatorios. *Papadavid et al.* comunicaron un caso de fracaso previo con MTX, ciclosporina y adalimumab, que alcanzó una respuesta PASI 100 tras la administración de 30 mg dos veces por día durante 20 días⁸⁶. *Krishnamoorthy et al.* informaron un caso con resolución total de las lesiones con el apremilast como monoterapia de primera línea (por no poder administrar otra terapéutica sistémica) después de 10 semanas de tratamiento sin recaída por un año⁸⁷.

Corticosteroides sistémicos

Los corticosteroides sistémicos no se recomiendan según el consenso publicado por la *National Psoriasis Foundation* en 2010³⁰. La exacerbación del estado eritrodérmico después de la suspensión o reducción de los corticosteroides sistémicos está bien documentada, pero puede ser poco frecuente, como se informó en algunos estudios recientes⁹⁰. Los corticosteroides sistémicos de acción corta, combinados con inmunosupresores convencionales como MTX pueden considerarse para casos agudos en los cuales los productos biológicos o la ciclosporina no son accesibles, o están contraindicados⁹¹.

Fototerapia

La luz ultravioleta en general no se recomienda en la EP aguda y grave, ya que los pacientes con esta afección suelen ser fotosensibles. La fototerapia puede desempeñar un papel en el tratamiento a largo plazo una vez controlada la enfermedad, en pacientes crónicos y estables³⁰.

CONCLUSIONES

La EP es una variante de la psoriasis más resistente al tratamiento convencional. En nuestra población, la psoriasis es la segunda causa más frecuente de eritrodermia, precedida por las RAF.

El tratamiento debe ser individualizado a cada paciente, dependiendo de si el cuadro es agudo o insidioso, estable o inestable, del estado clínico del paciente, sus comorbilidades y de los tratamientos recibidos. Los productos biológicos han revolucionado el tratamiento

de la psoriasis en placas y sus resultados son prometedores^{60,93}. Los agentes anti-TNF pueden combinarse con inmunosupresores tradicionales para obtener mayor eficacia⁹², mientras que los anti-IL-12/23 y anti-IL-17 suelen administrarse como monoterapia por su eficacia superior y, por lo tanto, se utilizan como tratamientos de primera línea contra la EP^{60,92-94}. El infliximab, el ustekinumab, el guselkumab y el ixekizumab pueden considerarse de primera línea en el tratamiento de los brotes agudos y graves, mientras que el etanercept y el adalimumab son agentes de segunda línea.

Para los pacientes que no tienen acceso a los pro-

ductos biológicos, se sugieren los inmunosupresores convencionales.

Cada vez se aprueban más tratamientos contra la EP. Es importante dirigir una terapia individualizada, basada en las características de la enfermedad del paciente, sus comorbilidades y los tratamientos recibidos. Además, hay que evaluar la dosificación óptima y la farmacocinética de los medicamentos por elegir y considerar el tiempo de supervivencia de estos, ya que muchos de ellos producen taquifilaxia, un fenómeno de desensibilización celular que ocurre debido a una estimulación farmacológica prolongada en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:314-320.
- Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, et al. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26:271-284; quiz 285-286.
- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361:1197-1204.
- Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255.
- di Prinzio A, Torre AC, Cura MJ, Puga C, Bastard DP, et al. Adverse drug reactions are the main causes of erythroderma in an argentinian teaching hospital: a retrospective study of 70 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:765-772.
- Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnóstico y clasificación de la psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:490-495.
- Zhang P, Chen HX, Duan YQ, Wang WZ, et al. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2014;34:596-601.
- Li LF, Sujana SA, Yang H, Wang W-H. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:125-127.
- Deeva I, Mariani S, De Luca C, Pacifico V, et al. Wide-spectrum profile of inflammatory mediators in the plasma and scales of patients with psoriatic disease. *Cytokine*. 2010;49:163-170.
- Groves RW, Kapahi P, Barker JN, Haskard DO, et al. Detection of circulating adhesion molecules in erythrodermic skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:32-36.
- Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian RM, et al. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:753-760.
- Viguié M, Pages C, Aubin F, Delaporte E, et al. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2012;167:417-423.
- Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130:204-210.
- Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:382-388.
- Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:271-273.
- Khaled A, Ben Hamida M, Zeglaoui F, Kharfi M, et al. Traitement du psoriasis par méthotrexate à l'ère des biothérapies: étude chez 21 patients tunisiens. *Thérapie*. 2012;67:49-52.
- Lim KK, Su WP, Schroeter AL, Sabers CJ, et al. Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:1182-1191.
- Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasi (SIMPSON). Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporine. *Dermatology*. 1993;187:30-37.
- Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:235-238.
- Ahdout J, Mandel H, Chiu M. Erythroderma in a patient taking acitretin for plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:391-394.
- Sprecher E, Bergman R, Friedman-Birnbaum R. Cyclosporine treatment of psoriatic erythroderma complicated by bacterial sepsis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12:197-198.
- Borghini A, Corazza M, Mantovani L, Bertoldi AM, et al. Prolonged cyclosporine treatment of severe or recalcitrant psoriasis: descriptive study in a series of 20 patients. *Int J Dermatol*. 2012;51:1512-1516.
- Prossick TA, Belsito DV. Alefacept in the treatment of recalcitrant palmoplantar and erythrodermic psoriasis. *Cutis*. 2006;78:178-180.
- Brechtel B, Wellenreuther U, Toppe E, Czarnetski BM. Combination of etretinate with cyclosporine in the treatment of severe recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:1023-1024.
- Kokelj F, Plozzer C, Torsello P, Trevisan G. Efficacy of cyclosporine plus etretinate in the treatment of erythrodermic psoriasis (three case reports). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11:177-179.
- Korstanje MJ, Bessems PJ. Combination therapy cyclosporine-etretinate effective in erythrodermic psoriasis. *Dermatologica*. 1989;179:94.
- Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, et al. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004;17:401-406.
- Charbit L, Mahé E, Phan A, Chiaverini C, et al. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol*. 2016;174:1118-1121.
- Kuijpers ALA, van Dooren-greebe RJ, van de Kerkhof PCM. Failure of combination therapy with acitretin and cyclosporin in 3 patients with erythrodermic psoriasis. *Dermatology*. 1997;194:88-90.
- Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl M, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:655-662.
- Kim BS, Shin KS, Youn JI, Lee YS. Treatment of erythrodermic psoriasis with etretinate. *Ann Dermatol*. 1991;3:107-111.
- Rosińska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol*. 1988;5:266.
- Tuyp E, MacKie RM. Combination therapy for psoriasis with methotrexate and etretinate. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:70-73.
- Roeder C. Psoriatic erythroderma and bullous pemphigoid treated successfully with acitretin and azathioprine. *Eur J Dermatol*. 1999;9:537-539.

35. Takahashi MDF, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:828-831.
36. Ahdout J, Mandel H, Chiu M. Erythroderma in a patient taking acitretin for plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:391.
37. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:S13-17.
38. Geilen CC, Tebbe B, Garcia-Bartels C, Krenzel S, et al. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol.* 1998;138:1101-1102.
39. Esposito M, Mazzotta A, de Felice C, Papoutsaki M, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol.* 2006;155:156-159.
40. Pique-Duran E, Pérez-Cejudo JA. Psoriatic erythroderma treated with etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:508-510.
41. Romero-Maté A, García-Donoso C, Martínez-Morán C, Hernández-Núñez, et al. Long-term management of erythrodermic psoriasis with anti-TNF agents. *Dermatol Online J.* 2010;16:15.
42. Viguier M, Pagès C, Aubin F, Delaporte E, et al. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol.* 2012;167:417-423.
43. Sahel H, Bouadjar B. Treatment of erythrodermic psoriasis with infliximab and etanercept in two cases. *J Clin Exp Cosme Dermatol.* 2017;1:002.
44. Fraga NA, Paim Mde F, Follador I, Ramos AN, et al. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol.* 2011;86:S144-S147.
45. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007;156:329-336.
46. Lisby S, Gniadecki R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:247-248.
47. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL. Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1607-1610.
48. Mahé E, Descamps V, Grossin M, Fraitag S, et al. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol.* 2003;149:170-173.
49. Rongioletti F, Borenstein M, Kirsner R, Kerdel F. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. *J Dermatol Treat.* 2003;14:222-225.
50. Torii H, Nakagawa H. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol.* 2011;38:321-334.
51. Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW, Wong HK. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:546-548.
52. O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol.* 2002;138:644-648.
53. Fiehn C, Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:232.
54. Yip L, Harrison S, Foley P. From biologic to biologic to biologic: lessons to learn for erythrodermic and recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2008;49:152-155.
55. Tridico LA, Antonio JR, Mathias CE, Pozzetti EMO. Effectiveness and safety of infliximab for 11 years in a patient with erythrodermic psoriasis and psoriatic arthritis. *An Bras Dermatol.* 2017;92:743-745.
56. Valdés A, Mdel P, Schroeder HF, Roizen GV, et al. Efficacy of infliximab in patients with moderate and severe psoriasis treated with infliximab (Remicade). *Rev Med Chil.* 2006;134:326-331.
57. Kurokawa R, Hagiwara A, Nijima Y, Kojima K. Computed tomography imaging findings in erythrodermic psoriasis treated with infliximab: a case report. *Radiol Case Rep.* 2018;13:460-463.
58. Belinchon I, Lucas A, Ballester I, Betlloch I, et al. Successful treatment of life threatening erythrodermic psoriasis with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:AB171.
59. Suárez-Pedreira I, Santos-Juanes J, Caminal-Montero L, Tapiella L. Infliximab: an alternative in refractory erythrodermic psoriasis. *Piel.* 2006;21:317-318.
60. Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, Santiago-Vázquez, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:151-158.
61. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:496-502.
62. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1616-1626.
63. Pescitelli L, Dini V, Gisondi P, Loconsole F, et al. Erythrodermic psoriasis treated with ustekinumab: an Italian multicenter retrospective analysis. *J Dermatol Sci.* 2015;78:149-151.
64. Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *J Dermatol.* 2011;38:1096-1099.
65. Stinco G, Piccirillo A, Errichetti E, Bergamo S, et al. Treatment of recalcitrant erythrodermic psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2014;24:387-390.
66. Saraceno R, Talamonti M, Galluzzo M, Chiricozzi A, et al. Ustekinumab treatment of erythrodermic psoriasis occurring after physical stress: a report of two cases. *Case Rep Dermatol.* 2013;5:254-259.
67. Yiu Z, Becher G, Kirby B, Laws P, et al. Drug survival associated with effectiveness and safety of treatment with guselkumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, and adalimumab in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2022;158:1131-1141.
68. Buggiani G, D'Erme AM, Krysenka A, Pescitelli L, et al. Efficacy of ustekinumab in sub-erythrodermic psoriasis: when TNF-blockers fail. *Dermatol Ther.* 2012;25:283-285.
69. Castiñeiras I, Fernández-Díaz L, Juárez Y, Lueiro M. Sustained efficacy of ustekinumab in refractory erythrodermic psoriasis after failure of antitumor necrosis factor therapies. *J Dermatol.* 2012;39:730-731.
70. Concha-Garzón MJ, Godoy-Trapero A, Daudén E. Short and long term treatment of erythrodermic psoriasis with ustekinumab: a national and multicenter case series. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:AB189.
71. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, et al. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol.* 2018;45:529-539.
72. Chiang CY, Tsai TF. Treatment response of patients with erythrodermic psoriasis after switching to guselkumab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:301-306.
73. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1682.
74. Krueger JG, Fretzin S, Suarez-Farinas M, Haslett PA, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:145-54 e9.
75. Mateu-Puchades A, Santos-Alarcón S, Martorell-Calatayud A, Pujol-Marco C, et al. Erythrodermic psoriasis and secukinumab: our clinical experience. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12607.

76. Galluzzo M, D'Adamio S, Campione E, Mazzilli S, et al. A clinical case of severe disease burden: an erythrodermic psoriatic patient treated with secukinumab. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:1-11.
77. Rongioletti F, Mugheddu C, Murgia S. Repigmentation and new growth of hairs after anti-interleukin-17 therapy with secukinumab for psoriasis. *JAAD Case Rep.* 2018;4:486-488.
78. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Long-term remission induced by secukinumab in a 13-year-old boy having recalcitrant chronic erythrodermic psoriasis. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12611.
79. Tichy M. Arthropathic psoriasis complicated by a paradoxical reaction in the form of erythrodermic psoriasis following adalimumab and by an allergic reaction following infliximab which was successfully managed with secukinumab. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36:495-497.
80. Damiani G, Pacifico A, Russo F, Pigatto, et al. Use of secukinumab in a cohort of erythrodermic psoriatic patients: a pilot study. *J Clin Med.* 2019;8:770.
81. Shibata T, Muto J, Takama H, Yanagishita T, et al. Case of psoriatic erythroderma induced by the discontinuation of the chronic use of topical steroid after dialysis initiation and successfully treated with secukinumab. *J Dermatol.* 2019;46:e119-20.
82. Pizzatti L, Mugheddu C, Sanna S, Atzori L, et al. Erythrodermic psoriasis in a dialyzed patient successfully treated with secukinumab. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13348.
83. Liu LC, Jin XH, Sun C, Xia JX. Two cases of refractory erythrodermic psoriasis effectively treated with secukinumab and a review of the literature. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14825.
84. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol.* 2017;44:355-362.
85. Okubo Y, Mabuchi T, Iwatsuki K, Elmaraghy H, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythrodermic or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:325-332.
86. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9843):738-46114.
87. Krishnamoorthy G, Kotecha A, Pimentel J. Complete resolution of erythrodermic psoriasis with first-line apremilast monotherapy. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e226959.
88. Papadavid E, Kokkalis G, Polyderas G, Theodoropoulos K, et al. Rapid clearance of erythrodermic psoriasis with apremilast. *J Dermatol Case Rep.* 2017;11:29-31.
89. Gregoire ARF, DeRuyter BK, Stratman EJ. Psoriasis flares following systemic glucocorticoid exposure in patients with a history of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:198-201.
90. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1022-1025.
91. Cretu S, Salavastru CM, Tiplica GS. Treatment of psoriatic erythroderma using systemic corticosteroids: a timeless option? *Dermatol Ther.* 2020;33:e14222.
92. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, et al. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2021;32:49-55.
93. Shao S, Wang G, Maverakis E, Gudjonsson JE. Targeted treatment for erythrodermic psoriasis: rationale and recent advances. *Drugs.* 2020;80:525-534.
94. 36Hsu SH, Tsai TF. Evolution of the inclusion/exclusion criteria and primary endpoints in pivotal trials of biologics and small oral molecules for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:211-232.

PERLAS

Federico Pastore

Médico Dermatólogo y Legista.

Médico de Planta de Dermatología, Hospital Dr. Enrique Tornú.

Jefe del Servicio de Dermatología, Instituto César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



LA FOTOBIMODULACIÓN COMO TERAPIA PARA LA ALOPECIA

La alopecia androgenética (AGA) y la alopecia areata (AA) son causas frecuentes de consulta dermatológica.

La fotobiomodulación es una terapia prometedora para el tratamiento de diferentes tipos de alopecia. La regeneración del cabello se produciría por un

aumento en la producción de ATP, inhibición de la inflamación, aumento de la circulación sanguínea, así como por una mayor expresión de diferentes factores de crecimiento.

Se utilizó luz roja para AGA, luz ultravioleta para AA y luz infrarroja para ambos tipos de alopecia.

Se evidenció un aumento en la densidad y el diámetro del cabello.

La luz ultravioleta fue eficaz para el tratamiento de

AA, la roja para AGA y la infrarroja para ambas.

Dado que diferentes longitudes de onda actúan por distintos mecanismos, la combinación de estas es una opción para futuras investigaciones en el tratamiento de la alopecia.

Zhang Y, Su J, Ma K, Fu X, et al. Photobiomodulation therapy with different wavebands for hair loss: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg.* 2022;48:737-740.

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Rowell: el reto diagnóstico de una entidad heterogénea

Rowell's syndrome: the challenge of diagnosing a heterogeneous entity

Líliith Sodré Eller¹, Agustina Chequim¹, Candela Preti², César Alberto Chiappe³ y Gabriela Bendjui⁴

RESUMEN

El síndrome de Rowell es una patología rara, en la que coexisten lesiones de tipo eritema multiforme y lupus eritematoso asociadas a marcadores inmunológicos característicos. Se presenta el caso de una paciente con lupus eritematoso cutáneo subagudo y múltiples placas eritematovioláceas con una ampolla central hemorrágica que remedaban una diana, localizadas en la cara, el tronco y los miembros. La presencia de anticuerpos antinucleares 1/320, positividad para

anti-Ro/SSA y factor reumatoideo, junto con los hallazgos histopatológicos, corroboraron el diagnóstico de síndrome de Rowell. Se destaca cómo los criterios para definir esta entidad son aún heterogéneos y dificultan el diagnóstico.

Palabras clave: síndrome de Rowell, lupus eritematoso, eritema multiforme, lupus cutáneo.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 37-39

ABSTRACT

Rowell's syndrome is a rare pathology characterized by coexistence of erythema multiforme-like lesions and lupus erythematosus associated with characteristic immunological markers. We present a case of a female patient with subacute cutaneous lupus erythematosus who manifested multiple erythematous-violaceous plaques with central hemorrhagic blister resembling erythema multiforme, located on the face, trunk and extremities. The presence of antinuclear antibodies 1/320, positivity for

anti-Ro/SSA and rheumatoid factor, together with the histopathological findings, reached the diagnosis of Rowell's syndrome. We highlight how the criteria to define this entity are still heterogeneous and its diagnosis is difficult.

Key words: Rowell's syndrome, lupus erythematosus, erythema multiforme, cutaneous lupus.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 37-39

¹ Médica Concurrente de Cuarto Año

² Médica Dermatóloga, Sector Colagenopatías

³ Médico Patólogo

⁴ Médica Dermatóloga de Planta, Sector Colagenopatías División de Dermatología y Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Líliith Sodré Eller

Email: dralilitheller@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/10/2022

Fecha de trabajo aceptado: 7/3/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años, con antecedentes de artritis reumatoide e hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años, en tratamiento con leflunomida, amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida. Negaba procesos infecciosos recientes y haber recibido nuevos fármacos. Consultó por una dermatosis pruriginosa de 3 años de evolución, por la que había recibido antihistamínicos orales, tacrolimus tópico y emolientes, con respuesta parcial. En el examen físico se observaron

placas eritematovioláceas policíclicas, numulares, algunas remedaban una diana, localizadas en la cara, los pabellones auriculares, el escote, la espalda y los miembros superiores (Fotos 1 y 2). Presentó anticuerpos antinucleares (ANA) patrón moteado 1/320, anti-Ro/SSA y factor reumatoideo (FR) positivos. Los resultados de la rutina de laboratorio y de la radiografía de tórax fueron normales. En la biopsia de una placa del brazo izquierdo se informó la presencia de

una necrosis aislada de queratinocitos asociada a depósitos de mucina (Fotos 3 y 4). Una biopsia de piel previa informaba epidermis con desprendimiento dermoepidérmico y necrosis de queratinocitos, compatible con eritema multiforme. Con el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)

asociado a lesiones de tipo eritema multiforme y resultados de laboratorio característicos, se interpretó el caso como síndrome de Rowell (SR). Se indicó triamcinolona 0,1% tópico y emolientes. Se solicitaron estudios para iniciar tratamiento antipalúdico, pero la paciente no regresó a los controles.

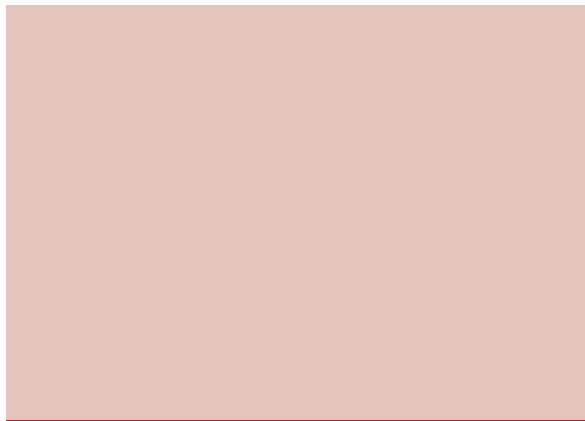


FOTO 1: Placas anulares policíclicas eritematovioláceas con escamas finas y costras en la cara y los pabellones auriculares.



FOTO 2: Placas eritematovioláceas con una ampolla central hemorrágica y disposición concéntrica que remedan un eritema multiforme.

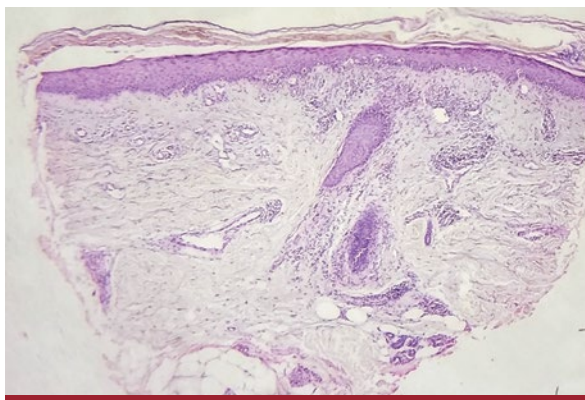


FOTO 3: Epidermis adelgazada, aplanamiento de la red de crestas, degeneración vacuolar de la capa basal. Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo, y depósitos de mucina en la dermis (HyE, 100X).

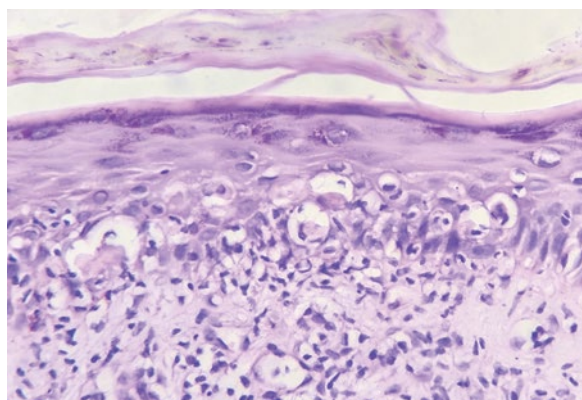


FOTO 4: Necrosis aislada de queratinocitos e infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular (HyE, 400X).

COMENTARIOS

En 1963, Rowell *et ál.* identificaron a 4 mujeres con antecedente de lupus eritematoso discoide (LED) que presentaban lesiones de tipo eritema multiforme. Los resultados de laboratorio mostraron ANA con patrón moteado, anticuerpos dirigidos contra un extracto salino de tejidos humanos (ahora conocidos como anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B) y FR positivos¹. A partir de estos hallazgos, los autores definieron una nueva entidad denominada síndrome de Rowell.

El SR es una enfermedad rara que predomina en las mujeres (8:1) blancas con una media de edad de 48 años². Inicialmente, se describió en los pacientes con antecedente de LED, así como en aquellos con

lupus eritematoso sistémico (LES) y LECSA²⁻⁶. A diferencia del eritema multiforme clásico, el SR no parece estar asociado a infecciones ni a fármacos⁷. Las características clínicas consisten en la presencia de lesiones pruriginosas o dolorosas de tipo pápula, o de placas anulares eritematovioláceas, con ampollas o vesículas en la periferia, que pueden evolucionar a la necrosis o ulceración, localizadas en la cara, el tronco y los miembros, que simulan un eritema multiforme^{1,8}. El cuadro puede cursar con períodos de brotes y remisiones, y se resuelve con hiperpigmentación residual sin dejar cicatriz^{3,6}. La perniosis, hallazgo clínico observado en todas las pacientes descritas por Rowell *et ál.*, no apa-

reció en la paciente analizada, así como en publicaciones posteriores^{2,3,5,6}. Si bien el compromiso acral y de las mucosas es infrecuente, se publicaron algunos casos^{4,6,8}. Los marcadores inmunológicos son ANA patrón moteado, anti-Ro/SSA o anti-La/SSB y FR^{2,7,8}. A excepción de anti-La, todos resultaron positivos en la paciente del caso. En la histopatología se describieron hallazgos compatibles con eritema multiforme, donde se observa atrofia epidérmica con necrosis de queratinocitos asociada a infiltrado linfocítico perivascular^{1,2}. Aunque los queratinocitos necróticos se ven en las lesiones de tipo eritema multiforme del SR, también se advierten en las lesiones de LECSA⁶. En cuanto a la inmunofluorescencia directa (IFD), Herold *et ál.* sugieren que debe ser positiva, a diferencia de los casos informados por Rowell y las publicaciones posteriores^{1,3,6-9}. Además, proponen en el diagnóstico de SR la tinción positiva para células dendríticas con anticuerpos anti-CD123 mayor o igual al 10% del infiltrado inflamatorio⁹. En el caso analizado, no fue posible su realización.

Debido a la diversidad de los criterios diagnósticos iniciales enunciados por Rowell *et ál.*, estos fueron modificados en el tiempo a fin de validar la existencia del síndrome como una entidad. Para Zeitouni *et ál.*, sería necesario tener tres criterios mayores que incluyeran lupus eritematoso (LES, LED o LECSA), lesiones de tipo eritema multiforme, con afectación o no de las mucosas, ANA con patrón moteado y al menos un criterio menor, como eritema pernio, anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o FR positivo⁸. En 2012, Torchia *et ál.* los dividieron en criterios mayores: LED

o eritema pernio, presencia de lesiones de tipo eritema multiforme, positividad para al menos un anticuerpo (ANA patrón moteado, anti-Ro/SSA o anti-La/SSB) e IFD negativa en lesiones de tipo eritema multiforme; y criterios menores: ausencia de infecciones o de fármacos desencadenantes, ausencia de lesiones típicas de eritema multiforme (acral y mucosas) y al menos un criterio para LES del *American College of Rheumatology* que excluya fotosensibilidad, erupción malar y úlceras orales⁷. La presencia de cuatro criterios mayores y uno menor es indicativa de SR⁸.

Se debate si el LED o la perniosis son criterios diagnósticos excluyentes, ya que la mayoría de los casos comunicados como SR presentaron otras variantes de lupus eritematoso (LE) y sin perniosis²⁻⁵. En la paciente estudiada se llegó al diagnóstico de SR utilizando los criterios de Zeitouni *et ál.*

Los informes de casos mostraron una clara mejoría de las lesiones después de iniciar la terapia con corticosteroides sistémicos o antipalúdicos, asociados o no a corticosteroides tópicos^{3,8}. Los casos refractarios tuvieron una respuesta adecuada a la dapsona y la azatioprina^{4,8}.

En conclusión, los criterios diagnósticos de SR no están validados; además, son heterogéneos y conflictivos entre sí. Dado el aumento de los casos publicados y las nuevas herramientas diagnósticas (p. ej., la tinción CD 123), pensamos que se deberían reformular. El diagnóstico de SR representa un desafío. Queda por definir si se trata de una enfermedad independiente, una variante de LE, o una concomitancia de lupus y eritema multiforme.

BIBLIOGRAFÍA

- Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions: a syndrome with characteristic immunological abnormalities. *Arch Dermatol.* 1963;88:176-180.
- Antiga E, Caproni M, Bonciani D, Boncinlini V, *et ál.* The last word on the so-called 'Rowell's syndrome'? *Lupus.* 2012;21:577-585.
- Duarte AF, Mota A, Pereira M, Baudrier T, *et ál.* Rowell syndrome - case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2008;14:15.
- Green M, Roy D. Rowell Syndrome: targeting a true definition. *Cutis.* 2017;100: E8-E11.
- Zazzetti F, Earsman GG, Fernandez NC, Vigovich FA, *et ál.* Síndrome de Rowell en un paciente con hepatitis autoinmune y lupus borderline. *Fronteras en Medicina.* 2010;V:0017-0026.
- Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S, Tunali S. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:621-627.
- Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:417-421.
- Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, *et ál.* Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;142:343-346.
- Herold M, Colton BN, Braswell D, Merkel K, *et ál.* Clinicopathologic comparison of Rowell syndrome, erythema multiforme, and subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:1435-1438.

CASOS CLÍNICOS

Eritema anular centrífugo asociado a sífilis

Erythema annulare centrifugum associated with syphilis

Felicitas Kahn Duffau¹, Agostina Ognio¹, Eliana Giangualano², Sandra García³ y María Verónica Rossi⁴

RESUMEN

El eritema anular centrífugo es una dermatosis inflamatoria crónica recurrente de etiología desconocida, caracterizada clínicamente por pápulas eritematosas de distribución anular. Se describen numerosas causas, entre las que se destacan las infecciones. Un estudio exhaustivo del paciente es fundamental para descartar causas secundarias y

realizar un tratamiento específico. Se presenta el caso clínico de una paciente de 23 años con eritema anular centrífugo probablemente asociado a sífilis.

Palabras clave: eritema anular centrífugo, sífilis.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 40-42

ABSTRACT

Erythema annulare centrifugum is a recurrent, chronic, inflammatory cutaneous disease, of unknown etiology, characterized by annular erythematous papules. Several precipitating factors have been identified, being the infection causes one of the most common. An exhaustive study of the patient is essential in order to recognize secondary causes and to

be able to carry out specific treatment. We present a 23-year-old patient with a superficial annular erythema probably induced by syphilis.

Key words: erythema annulare centrifugum, syphilis.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 40-42

¹ Médica Residente

² Médica Jefa de Residentes

³ Médica Dermatopatóloga

⁴ Jefa de la Unidad de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Felicitas Kahn Duffau

E-mail: felicitaskahnduffau@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/1/2023

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 23 años, sin antecedentes de relevancia, consultó al Servicio de Dermatología por presentar una dermatosis pruriginosa, localizada en el tronco y los miembros superiores, de un mes de evolución. En el examen físico se constató la presencia de placas arciformes con bordes eritematosos sobreelevados y centro pálido (Fotos 1 y 2). No tenía compromiso de mucosas, adenopatías palpables ni síntomas sistémicos.

Ante la sospecha clínica de eritema figurado, sífilis secundaria y pitiriasis rosada atípica, se solicitó un laboratorio general con serologías para VIH, hepatitis B y C,

y sífilis, y se realizó una biopsia cutánea en sacabocados para el estudio histopatológico, que mostró infiltrados linfoides perivasculares superficiales y profundos, con escaso compromiso de los anexos ecridos, vinculables a un eritema figurado (Fotos 3 y 4). Se obtuvo una VDRL de 32 DILS y una prueba de aglutinación de partículas de *T. pallidum* positiva. El cuadro se interpretó como eritema anular centrífugo asociado (EAC) a sífilis latente indeterminada. Se indicó penicilina G benzatínica 2.400.000 UI intramuscular en tres dosis, con mejoría del cuadro clínico a los 5 días de iniciado el tratamiento.



FOTOS 1 y 2: Placas arciformes con límites eritematosos sobreelevados y centro pálido en los brazos y el abdomen.

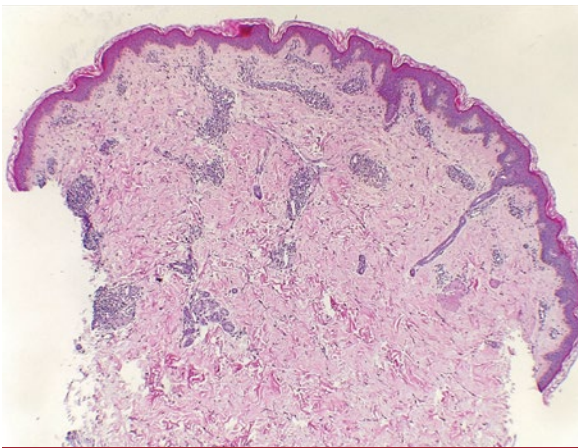


FOTO 3: Infiltrados linfoides perivasculares superficiales y profundos (HyE, 4X).

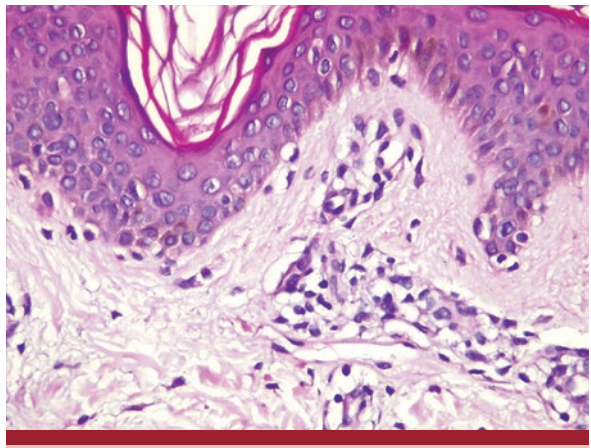


FOTO 4: Detalle de los infiltrados linfoides y eritrocitos extravasados (HyE, 40X).

COMENTARIOS

El EAC es una dermatosis inflamatoria crónica recurrente de etiología desconocida. Se trata de una patología poco frecuente, con igual incidencia en ambos sexos que, si bien puede aparecer a cualquier edad, predomina en la quinta década de la vida¹⁻⁴.

Hay diversas teorías acerca de su etiología; la mayoría argumenta que se trata de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos que se reconocen como extraños. La causa exacta aún se desconoce y en la mayoría de los casos es un trastorno idiopático, ya que no se detecta el agente causal^{1,3,4}.

Se describen numerosas entidades asociadas: enfermedades infecciosas como molusco contagioso, dermatofitosis, infecciones por el virus de Epstein-Barr; consumo de fármacos como hidroclorotiazida, espironolactona, amitriptilina; endocrinopatías; trastornos autoinmunitarios; embarazo; sarcoidosis; enfermedad de Crohn²⁻⁶ y neoplasias; se denomina PEACE (*paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption*) cuando se presenta como parte de un síndrome paraneoplásico³.

Inicialmente, se manifiesta con pápulas eritematosas que evolucionan a placas de crecimiento centrífugo con aclaramiento central, lo que conforma el patrón anular característico. Tiene un rápido crecimiento, a razón de 2-3 mm por día, y alcanza hasta 10 cm de diámetro^{1,2,4}. Se localiza predominantemente en el tronco, glúteos y muslos, y respeta por lo general el cuero cabelludo, palmas, plantas y mucosas¹⁻³. No suele asociarse a manifestaciones sistémicas⁴. Existen dos variantes: la superficial o clásica, caracterizada por bordes mínimamente elevados acompañados de descamación fina en el margen interno y prurito, y la profunda, que se diferencia de la primera por la presencia de bordes sobreelevados que no son descamativos ni pruriginosos²⁻⁴.

El principal hallazgo anatomopatológico en la forma superficial es un infiltrado perivascular de predominio linfocítico en la dermis superficial, dispuesto en manguito. Además, se acompaña de paraqueratosis y espongiosis si se realiza la biopsia del borde descamativo. En la forma profunda, el infiltrado afecta tanto la dermis superficial como la profunda^{1,2,4}.

Los diagnósticos diferenciales son numerosos e incluyen la tiña corporal y la psoriasis anular para la variante superficial; la urticaria anular, la micosis fungoide y el lupus tumidus para la profunda, y la sífilis secundaria para ambas, dada la amplia variabilidad de su presentación clínica^{2,4}.

En cuanto a la sífilis, su histología es polimorfa, y puede evidenciar infiltrados de células plasmáticas, dermatitis psoriasiforme, y patrón liquenoide o granulomatoso^{4,10,11,13}.

El diagnóstico se basa en la clínica y la histopatología, y es fundamental la realización de estudios complementarios para encontrar la posible causa subyacente^{1,3,4}.

El tratamiento del EAC idiopático tiene como objetivo el alivio sintomático y la resolución de las lesiones cutáneas. Se utilizan principalmente corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos en casos seleccionados y antihistamínicos orales si hay prurito. Existe evidencia del uso empírico de antibióticos y

antifúngicos en casos idiopáticos, con buenos resultados, debido a las numerosas enfermedades infecciosas asociadas¹⁻⁴. En caso de resistencia a los tratamientos convencionales, como alternativas se plantea el empleo de tacrolimus tópico, calcipotriol, fototerapia UVB de banda angosta, metronidazol tópico, etanercept subcutáneo e interferón alfa subcutáneo^{1-4,7-9}. Cuando se trata de un EAC causado por un trastorno subyacente, el tratamiento de este produce la remisión del cuadro¹⁻⁴.

El interés de esta presentación radica en dar a conocer un caso de una patología infrecuente en una paciente con diagnóstico simultáneo de sífilis y EAC. Se han publicado comunicaciones de sífilis secundaria que imita esta entidad¹⁰⁻¹³.

Sin embargo, en el presente caso el resultado de la anatomía patológica era compatible con EAC, lo que dio lugar a la posibilidad de que la infección por *Treponema pallidum* fuera la causa subyacente de este, y no una sífilis secundaria que lo simulaba clínicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaminsky A. Eritemas figurados. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:88-109.
2. Giraldo AP, Arango A. Eritemas figurados. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2014;22:189-199.
3. McDaniel B, Cook C. *Erythema annulare centrifugum*, [Internet], StatPearls Publishing, enero 2022 [Consultado diciembre 2022], PMID:29494101.
4. España A. Eritemas figurados. En: Bologna J, Schaffer J, Cerro-ni L. *Dermatología*. 4ª ed. Elsevier; 2018:320-324.
5. Mandel VD, Ferrari B, Manfredini M, Giusti F, et al. Annually recurring erythema annulare centrifugum: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:236.
6. Chu CH, Tuan PK, Yang SJ. Molluscum contagiosum-induced erythema annulare centrifugum. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1385-1386.
7. Minni J, Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:134-135.
8. Reuter J, Braun-Falco M, Termeer C, Bruckner-Tuderman L. Erythema annulare centrifugum Darier. Successful therapy with topical calcitriol and 311 nm-ultraviolet B narrow band phototherapy. *Hautarzt.* 2007;58:146-148.
9. Gniadecki R. Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. *Br J Dermatol.* 2002;146:317-319.
10. Liu ZH, Chen JF. Unusual huge erythema annulare centrifugum presentation of second syphilis. *QJM.* 2014;107:231-232.
11. Cotterman C, Eckert L, Ackerman L. Syphilis mimicking tinea imbricata and erythema annulare centrifugum in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:165-167.
12. Mansouri S, Mai S, Senouci K, Hassam B. Secondary syphilis resembling erythema annulare centrifugum. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e230301.
13. Wong G, Li J, Mohamed M, Williams R, et al. A large annular scaly plaque. *Aust J Gen Pract.* 2018;47:783-784.

CASOS CLÍNICOS

Hipersensibilidad a los progestágenos exógenos

Hypersensitivity to exogenous progestogens

Mercedes Costantino Zanchin¹, María Eugenia Amoreo¹, Mariana Emilia Bernardo²,
Lucía María Córdoba³ y María Alejandra Vereá⁴

RESUMEN

La hipersensibilidad a los progestágenos es una entidad clínica heterogénea con desafíos en su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Su presentación se relaciona con el aumento de la progesterona endógena en la fase lútea del ciclo menstrual, durante el embarazo, o con la administración de progestágenos exógenos. Su prevalencia es cada vez mayor y puede deberse al uso creciente de tratamientos médicos que aumentan la exposición a dosis suprafisiológicas de esta hormona. Se

presenta el caso clínico de una paciente quien cursando un puerperio alejado y que 72 horas después de la aplicación de acetato de medroxiprogesterona presentó una placa eritematoviolácea, y lesiones símil urticaria en los glúteos y los muslos.

Palabras clave: hipersensibilidad por progesterona, dermatosis del embarazo y el puerperio.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 43-45

ABSTRACT

Progesterone hypersensitivity is a heterogeneous clinical entity with pathophysiology, diagnostic and treatment challenges. Its presentation is associated with increased endogenous progesterone in the luteal phase of the menstrual cycle, in pregnancy or with the administration to exogenous progestogens. With an increasing prevalence, which may be due to the increasing use of medical treatments that generate greater exposure to supraphysiological doses of this hormone, we

present the patient's clinical case, who during a distant puerperium and 72hs after the application of Medroxyprogesterone acetate developed erythematous-violaceous plaque and urticarial lesions on the buttocks and thighs.

Key words: progestogen hypersensitivity, pregnancy and puerperium dermatosis.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 43-45

¹ Médica Residente

² Jefa de Residentes

³ Médica Dermatóloga. Instructora de Residencia

⁴ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos San Juan de Dios de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Mercedes Costantino Zanchin

E-mail: mechacostantino@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 26/1/2023

Fecha de trabajo aceptado: 10/4/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, sin antecedentes patológicos conocidos, que transcurre el día 26 del puerperio luego de su primero y único embarazo, con lactancia materna exclusiva.

Consultó por presentar en la región glútea izquierda una placa eritematoviolácea y pruriginosa, de 10 días de evolución (Foto 1), acompañada de lesiones similares en el glúteo derecho y de pequeñas placas urticariales en la región homolateral del abdomen. (Foto 2).

La placa glútea había aparecido 72 horas después de la aplicación intramuscular de 150 mg de acetato

de medroxiprogesterona de depósito (AMDP), indicado como método anticonceptivo.

Ante este cuadro clínico, teniendo en cuenta el aumento de la progesterona endógena durante el embarazo, que podría haber generado una sensibilización en la paciente, y la aplicación de AMDP posterior, se planteó como diagnóstico la hipersensibilidad por progestágenos. Se indicó tratamiento con corticoesteroides tópicos (dipropionato de betametasona al 0,05%) una vez por día, loratadina 10 mg/día y control evolutivo en 48 horas.

En la siguiente consulta se evidenciaron nuevas le-

siones de morfología similar en los miembros inferiores, los senos y el brazo izquierdo, con aumento de la extensión centrífuga de las situadas en la región glútea.

Se realizó en la pierna derecha una biopsia cutánea para estudio histopatológico, que informó: epidermis con espongiosis leve y dermis superficial con moderado infiltrado linfocitario perivascular con escasa cantidad de eosinófilos. Estas características histopatológicas acompañaron el diagnóstico de hipersensibilidad por progestágenos (Foto 3).



FOTO 1: Placa eritematoedematosa con centro violáceo, de límites definidos, acompañada de placas urticariales satélites.

La paciente continuó con el mismo tratamiento durante 10 días.

A las 6 semanas, evolucionó con resolución de las lesiones. Presentó solo una mácula hiperpigmentada residual en la zona glútea.

La paciente no volvió a utilizar métodos anticonceptivos hormonales ni a intercurrir con lesiones cutáneas de similares características.



FOTO 2: Placas eritematosas de límites difusos, agrupadas en el flanco derecho.

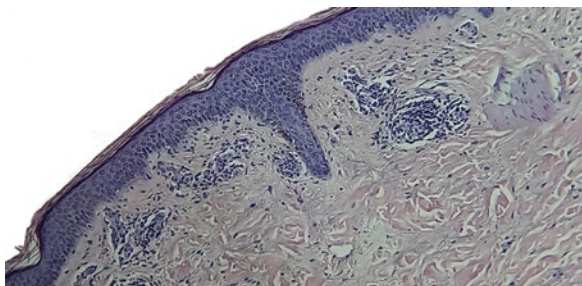


FOTO 4: Epidermis con espongiosis leve, capa córnea ortoqueratósica. Dermis superficial con moderado infiltrado linfocitario perivascular con escasa cantidad de eosinófilos (HyE, 40X).

COMENTARIOS

En 1964, Shelley *et al.*¹ describieron por primera vez la hipersensibilidad a los progestágenos (HP), término que incluye tanto la progesterona nativa como las progestinas (moléculas sintéticas relacionadas con la progesterona)².

Es una dermatosis que afecta a mujeres en edad fértil cuyos síntomas comienzan en cualquier momento entre la menarca y la menopausia.

El cuadro clínico puede ser posterior al contacto con las progestinas debido a los tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV) y al uso de métodos anticon-

ceptivos³, o puede deberse a variaciones en los niveles de progesterona endógena, pico en la fase lútea del ciclo menstrual, o secreción por el cuerpo lúteo o la placenta. En este último caso, la mayor sensibilización generaría las lesiones en el embarazo, el posparto, o luego de una nueva exposición a las progestinas^{2,3}.

En el caso analizado, la paciente se encontraba en el puerperio alejado y había recibido AMDP como método anticonceptivo.

Se ha propuesto clasificar la hipersensibilidad según el desencadenante inicial en endógena, exógena y exógena mixta. Esta última se observa en las pacientes cuyo cuadro clínico inicial fue desencadenado por progestinas y que posteriormente presentan síntomas asociados al ciclo menstrual^{2,3}.

Se desconoce la patogenia exacta de la entidad. La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas y los distintos resultados de las pruebas cutáneas plantean diferentes hipótesis, que incluyen la hipersensibilidad de tipos I y IV⁴, y la estimulación directa de los queratinocitos por la progesterona⁵.

Las características clínicas son diversas, con manifestaciones cutáneas como dermatitis eccematosa, erupción maculopapular, pápulas y placas, eritema multiforme, urticaria con angioedema³ o sin él, y no dermatológicas como asma y anafilaxia⁶.

Aunque los cambios histopatológicos no son específicos, la dermatitis perivascular, la espongirosis y los cambios en la interfase son frecuentes⁷.

El diagnóstico se realiza principalmente por la historia clínica. En la hipersensibilidad endógena se confirma la correlación clínica temporal con el aumento repentino de la progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual. Los síntomas suelen aparecer 3 a 10 días antes de la menstruación y se resuelven 1 o 2 días después de esta. En cambio, en la hipersensibilidad exógena las lesiones pueden desencadenarse inmediatamente después de la exposición a las progestinas o en las 24-48 horas posteriores. Esto explicaría los mecanismos de hipersensibilidad de tipo I y tipo IV en su fisiopatología^{4,6}.

Se ha publicado sobre el uso de las pruebas cutáneas para confirmar los casos sospechosos de HP. A pesar de ello, como la progesterona no es soluble en agua y se utilizan diluyentes que pueden inducir reacciones irritantes, su valor predictivo positivo es limitado y no se han estandarizado las preparaciones. Por eso, es interesante recurrir a nuevas pruebas diagnósticas como el desarrollo reciente de ELISA para IgE de progesterona^{3,6}.

El tratamiento dependerá de los síntomas y de los objetivos a largo plazo². Es diferente si la persona estará expuesta a dosis altas de progestinas como sucede en los métodos de FIV, o si solo se busca el alivio sintomático.

Los tratamientos descritos se publicaron, en su

mayoría, a propósito de un caso⁵. Para el alivio de los síntomas se describe el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación, aunque no suelen ser efectivos. También pueden estar indicados los corticosteroides tópicos y orales. Sin embargo, estos últimos se reservan para los cuadros graves y su utilización a largo plazo no está recomendada.

La inhibición de la ovulación con el uso de anticonceptivos orales, siempre que sean tolerados y no empeoren los síntomas, o con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, son dos terapéuticas propuestas también para el alivio sintomático².

La ooforectomía se ha indicado como tratamiento definitivo en pacientes con HP grave que no puede controlarse farmacológicamente⁸.

Cabe destacar la eficacia de la desensibilización en aquellos casos en los que es necesario el uso de progestinas en dosis altas para diversos tratamientos médicos como en la FIV⁹, y del omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, utilizado con éxito para tratar a las pacientes con hipersensibilidad a los progestágenos que presentaron urticaria cíclica con angioedema y otros síntomas anafilácticos sistémicos⁶.

El interés de esta publicación es destacar una entidad cada vez más frecuente, lo que podría deberse al gran número de pacientes que realizan tratamientos de FIV^{1,9}. Asimismo, hacer hincapié en la importancia de contar con más estudios sobre su etiopatología, y de considerarla entre los diagnósticos diferenciales de las dermatosis del embarazo y el puerperio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, et al. Progesterone hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:723-729.
2. Jo EJ, Lee SE, Park HK. Clinical characteristics of exogenous progesterone hypersensitivity. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019;37:183-197.
3. Buchheit KM, Bernstein JA. Progesterone hypersensitivity: heterogeneous manifestations with a common trigger. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:566-574.
4. Baptist AP, Baldwin JL. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy CMA.* 2004;2:10.
5. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev.* 2016;15:191-197.
6. Bernstein JA. Progesterone sensitization: a unique female presentation of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:4.
7. James T, Ghaferi J, LaFond A. The histopathologic features of autoimmune progesterone dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2017;44:70-74.
8. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:469-477.
9. Prieto-García A, Sloane DE, Gargiulo RA, Feldweg AM, et al. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95:1121/e9-13.

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Nicolau

Nicolau syndrome

Jimena Lorena Torchetti¹, Geraldina Rosa Rodríguez Rivello², Tatiana Carmen Alfaro³ y Patricia Silvia Della Giovanna⁴

RESUMEN

El síndrome de Nicolau (embolia cutis medicamentosa) es una entidad iatrogénica poco frecuente y probablemente subdiagnosticada, descrita en 1924 luego de la aplicación intramuscular de sales de bismuto para el tratamiento de la sífilis. La fisiopatología no está del todo dilucidada, aunque diversas teorías señalan la isquemia como el mecanismo final común. La manifestación cutánea observada con mayor frecuencia es una mácula o placa livedoide purpúrica, dolorosa,

que puede evolucionar a la necrosis. El diagnóstico es principalmente clínico, asociado al antecedente de la aplicación del fármaco. El tratamiento depende de la severidad de las manifestaciones clínicas. Se presenta un caso de síndrome de Nicolau por aplicación intramuscular de penicilina.

Palabras clave: síndrome de Nicolau, iatrogenia, púrpura retiforme, penicilina.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 46-48

ABSTRACT

Nicolau syndrome (embolism cutis medicinala) represents a rare and probably underdiagnosed iatrogenic entity, first described in 1924 after the intramuscular application of bismuth salts for the treatment of syphilis. The pathophysiology is not fully elucidated, although there are several theories that describe ischemia as a common final mechanism. Regarding the cutaneous manifestations, the most frequent form observed is a violaceous livedoid plaque, which can evolve to skin necrosis

at the injection site. The diagnosis is mainly clinical, associated with the history of drug application. The treatment depends on the severity of the clinical manifestations.

In this work we report a case of Nicolau syndrome due to intramuscular application of penicillin.

Key words: Nicolau syndrome, iatrogenic, retiform purpura, penicillin.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 46-48

¹ Jefa de Residentes de Dermatología

² Médica de Planta Especialista en Dermatología

³ Patóloga, Servicio de Anatomía Patológica

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Jimena Lorena Torchetti

E-mail: torchettiji@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/10/2022

Fecha de trabajo aceptado: 20/4/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Varón de 31 años con antecedentes de nefrectomía izquierda y esplenectomía secundaria a traumatismo, tabaquismo, alcoholismo y consumo problemático de sustancias psicoactivas (marihuana, pasta base). El paciente estaba internado en la sala de clínica médica por una infección de la piel y las partes blandas, y para el manejo del dolor. Se recibió la interconsulta por una dermatosis de 4 días de evolución, localizada en el glúteo derecho, caracterizada por una mácula de aproximadamente 15 cm de diámetro, purpúrica livedoide, de límites irregulares, con áreas erosionadas y muy do-

lorosa (Foto 1). En el interrogatorio dirigido el paciente refirió que una semana antes de la internación le habían aplicado penicilina benzatínica 2.400.000 UI por vía intramuscular en el glúteo derecho, en el contexto de profilaxis contra la sífilis (esposa con diagnóstico de sífilis). En la planta del pie derecho presentaba lesiones de similares características, de aspecto reticulado y livedoide (Foto 2).

Ante la sospecha diagnóstica de síndrome de Nicolau, se realizó una biopsia de piel de la lesión del glúteo derecho, donde se observó: epidermis con necrosis ex-

tensa, en sectores ampolla secundaria a reepitelización. En la dermis papilar se halló un leve infiltrado linfocitario de disposición perivascular y foco hemorrágico en la dermis reticular, sin rasgos de vasculitis (Fotos 3 y 4).

El laboratorio informó: creatina-fosfoquinasa (CPK) 2471 U/L; lactato-deshidrogenasa (LDH) 2499 UI/L; transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 547 UI/L; transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 1411 UI/L; leucocitosis 13.700 mil/mm³ y función renal conservada. También se solicitaron serologías para sífilis por el antecedente epidemiológico, con resultados no reactivos para VDRL y FTA-ABS. El resto de las pruebas serológicas (VIH, HBV, HCV) fueron negativas.

Se realizó una ecografía de glúteo derecho, donde se observó un aumento del espesor del tejido celular sub-

cutáneo a expensas de edema, asociado a un aumento del espesor del tejido miofibrilar en comparación con el contralateral, sin evidencia de colecciones líquidas.

Teniendo en cuenta el antecedente de inyección intramuscular, la clínica y los hallazgos en los exámenes complementarios, se llegó al diagnóstico de síndrome de Nicolau. Se inició tratamiento anticoagulante y vasodilatador con enoxaparina 60 mg cada 12 horas por vía subcutánea, cilostazol 100 mg cada 12 horas por vía oral y tramadol 50 mg cada 8 horas por vía oral.

El paciente presentó una evolución favorable, con mejoría clínica del dolor y reepitelización de las lesiones cutáneas. Luego de 15 días de internación, solicitó el alta voluntaria. No acudió a los controles posteriores, por lo que no contamos con fotos de seguimiento.



FOTO 1: Glúteo derecho: lesión de distribución arciforme, de aproximadamente 15 cm de diámetro, purpúrica livedoide, de límites irregulares, con áreas erosionadas.



FOTO 2: Planta de pie derecho: máculas de aspecto reticulado y livedoide.

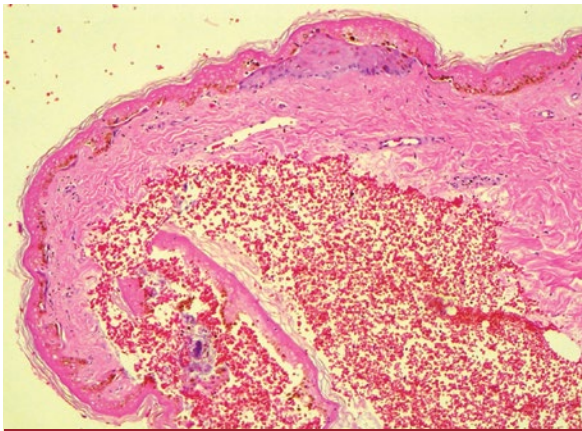


FOTO 3: Epidermis que exhibe necrosis epidérmica extensa, con compromiso del epitelio folicular. En la dermis papilar, leve infiltrado linfocitario de disposición perivascular y foco hemorrágico en la dermis reticular, sin rasgos de vasculitis (HyE, 4X).

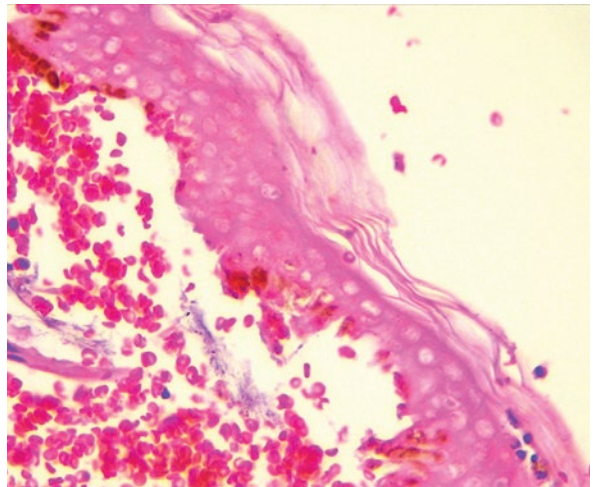


FOTO 4: Necrosis epidérmica y formación de una ampolla secundaria a la reepitelización (HyE, 40X).

COMENTARIOS

El síndrome de Nicolau es una enfermedad poco frecuente y probablemente subdiagnosticada, con menos de 240 casos hasta el momento. También conocida como embolia cutis medicamentosa, es una entidad iatrogénica descrita por primera vez en 1924 luego de la aplicación intramuscular de sales de bismuto para el tratamiento de la sífilis^{1,2}.

Posteriormente, se la relacionó con diversos medicamentos como AINE, antibióticos, antihistamínicos, anestésicos y corticosteroides, administrados tanto de forma intramuscular como por vía subcutánea, intravenosa e intraarticular, entre otras^{1,3}.

Existen varias teorías fisiopatogénicas que describen la isquemia como mecanismo final común. Algunas de ellas proponen un estímulo simpático luego de la aplicación periarterial o intraarterial de medicamentos, que lleva a vasoespasmo e isquemia. Otras sugieren una oclusión embólica tras la inyección intraarterial accidental, así como la inflamación perivascular secundaria a una reacción citotóxica de la medicación^{1,3-6}.

Clínicamente, se inicia con un dolor intenso en el sitio de aplicación, seguido de manifestaciones cutáneas o neurológicas en general dentro de las 24 horas. La manifestación cutánea más frecuente es una mácula/placa livedoide violácea, que puede evolucionar a una necrosis cutánea. Puede asociarse a manifestaciones neurológicas como déficit sensorial o motor. En el paciente del caso se observaron las manifestaciones cutáneas ya descritas asociadas a dolor, como muestran las publicaciones médicas^{1,7}.

El diagnóstico es principalmente clínico, asociado

al antecedente de aplicación del fármaco. Los exámenes complementarios para solicitar son estudios de laboratorio que incluyan enzimas musculares y hepáticas, hemograma con plaquetas, coagulograma, ecografía de las partes blandas y biopsia de piel donde se puede observar la epidermis con áreas de necrosis, en la dermis papilar infiltrado linfocitario de disposición perivascular y focos hemorrágicos en la dermis reticular sin rasgos de vasculitis⁸.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, se deben considerar las embolias por colesterol, las fascitis necrosantes y las vasculitis, entre otros⁵.

El tratamiento depende de la severidad de las manifestaciones clínicas. En la mayoría de los casos se realiza un tratamiento conservador (analgesia y fisioterapia). No hay un protocolo estandarizado para el tratamiento vasodilatador y anticoagulante, aunque los fármacos más utilizados son nifedipina, pentoxifilina, cilostazol y heparina. También pueden asociarse corticosteroides, ya que han sido beneficiosos para la inflamación aguda, y antibióticos en caso de sobreinfección. Se recomienda el desbridamiento quirúrgico en los pacientes con necrosis o en aquellos que no manifiesten mejoría dentro de los 3 a 6 meses. En este caso no fue necesaria la intervención quirúrgica porque presentó buena evolución con el tratamiento médico instaurado^{1,9,10}.

Cabe señalar que el síndrome de Nicolau es una entidad iatrogénica poco frecuente, evitable mediante una técnica correcta en la aplicación de la medicación. El diagnóstico temprano mejora el pronóstico y las posibles secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raju B, Ashraf O, Jumah F, Appaji Gowda NM, et al. Nicolau syndrome masquerader of postinjection sciatic nerve injury: case report and review of literature. *World Neurosurg.* 2020;143:51-55.
2. Gammel JA. Local accidents following the intramuscular administration of salts of heavy metals: report of two cases of embolia cutis medicamentosa. *Arch Derm Syphilol.* 1928;18:210-223.
3. Gal S, Dart PE, Movassaghi K. A case report of Nicolau syndrome after aesthetic breast surgery: a review of the literature and introduction to a new treatment modality. *Aesthet Surg J Open Forum.* 2020;2:27.
4. Marangi GF, Gigliofiorito P, Toto V, Langella M, et al. Three cases of embolia cutis medicamentosa (Nicolau's syndrome). *J Dermatol.* 2010;37:488-492.
5. Luton K, García C, Poletti E, Koester G, et al. Nicolau syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol.* 2006;45:1326-1328.
6. Kim KK. Nicolau syndrome: a literature review. *World J Dermatol.* 2015;4:103-107.
7. Shelley BP, Prasad P, Manjunath MM, Chakraborti S. Hyperacute paraplegia and neurovascular (immuno vasculotoxic) catastrophe of Nicolau syndrome: primum non nocere. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22:104-108.
8. Malik MH, Heaton H, Sloan B. Nicolau syndrome following intramuscular naltrexone injection. *Dermatol Online J.* 2020;26.
9. Noaparast M, Mirsharifi R, Elyasinia F, Parsaei R, et al. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin injection. *Iran J Med Sci.* 2014;39:577-579.
10. Jung Kim H, Hyun Park S. Sciatic nerve injection injury. *J Int Med Res.* 2014;42:887-897.

Legislación argentina actual en enfermedades infecciosas y en prevención de la resistencia antimicrobiana

Current argentine legislation on infectious diseases and prevention of antimicrobial resistance

Roberto Glorio¹ y Sergio Carbia²

RESUMEN

Palabras clave: legislación en enfermedades infecciosas, resistencia antimicrobiana.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 49-50

ABSTRACT

Key words: legislation on infectious diseases, antimicrobial resistance.

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 49-50

¹ Dermatólogo y Médico Legista. Doctor de la Universidad de Buenos Aires, UBA. Profesor Regular Adjunto, UBA. Director, Carrera de Especialista en Medicina Legal, UBA. Subdirector, Carrera de Especialista en Dermatología, UBA. Médico Forense de la Justicia Nacional

² Dermatólogo. Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos José María Penna. Director, Carrera de Especialista en Dermatología, UBA

Contacto del autor: Roberto Glorio

E-mail: rglorio@fmed.uba.ar

Fecha de trabajo recibido: 25/11/2022

Fecha de trabajo aceptado: 14/4/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

La legislación argentina en enfermedades infecciosas fue variando a través del tiempo según el contexto de cada momento¹, desde la Ley de Profilaxis Antivenérea (Ley 12331/36)², la Ley de SIDA (Ley 23798/90)³⁻⁵ hasta llegar a la reciente Ley de respuesta integral al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis virales (B y/o C), otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y Tuberculosis (TBC) (Ley 27675/22), publicada en el Boletín Oficial el 18/7/2022, que plantea algunos aspectos novedosos al abordar una respuesta integral para las enfermedades transmisibles con mayor prevalencia en la Argentina que incluyen VIH, hepatitis B o C, ITS y TBC⁶.

En tal sentido, a nivel laboral, se prohíbe ofrecer y realizar la prueba diagnóstica de VIH, hepatitis B o C y otras ITS en los exámenes médicos preocupa-

cionales periódicos y como parte de la relación laboral. En el caso de los accidentes de trabajo, se puede pedir estas pruebas diagnósticas solo para proteger la salud de la persona afectada, como ocurre en profesiones de riesgo como la medicina.

A nivel educativo, ninguna institución pública o privada podrá solicitar las pruebas de VIH, hepatitis virales, otras ITS o TBC a postulantes e integrantes de la comunidad educativa como requisito de ingreso, permanencia, promoción o para el acceso a becas.

Por lo tanto, la prueba para el diagnóstico de infección por VIH, hepatitis (B, C) y otras ITS debe ser:

- Voluntaria (solo con el consentimiento de la persona interesada).
- Gratuita (en todo el sistema de Salud).
- Confidencial (la prueba y el resultado).
- Universal (para toda persona que la pida).

- Con el debido asesoramiento previo y el posterior testeo.

En la actualidad no es necesario presentar la orden médica para el pedido de serología para VIH, únicamente se requerirá la solicitud y firma del consentimiento informado de la persona interesada.

En caso de diagnóstico positivo de VIH, hepatitis B o C, la información deberá ser confidencial, garantizando una rápida comunicación del resultado e informando sobre las características de la infección y las diferentes opciones de tratamiento. Además, es obligatorio ofrecer al paciente seguimiento y provisión de medicamentos en su lugar de residencia.

La notificación de casos de diagnóstico positivo, fallecimiento y causas de muerte por VIH, hepatitis B o C e ITS se deberá realizar dentro de los 30 días.

Por otra parte, la Ley Nacional 27680/22 (Ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana)⁷ reconoce el abordaje de la resistencia antimicrobiana (RAM) como problema de salud pública, situación ya reconocida a nivel internacional por diferentes organizaciones⁸⁻¹⁰ y que, en nuestro país, constituye un verdadero problema desde hace varios años¹¹.

La ley define como “antimicrobiano” el agente o sustancia derivada de cualquier fuente (microorganismos, plantas o animales; sintético o semisintético) que actúa en contra de cualquier tipo de microorganismo como bacterias (antibiótico), mi-

cobacterias (tuberculostáticos), hongos (antifúngicos), parásitos (antiparasitarios) o virus (antivirales).

El objeto de la norma es establecer desde una ley de orden público los mecanismos necesarios para promover la prevención y el control de la RAM en el territorio nacional.

Se normatiza que el médico prescriptor de un antimicrobiano deberá entregar al paciente la receta original y una copia o duplicado para que una de ellas quede archivada en la farmacia en la que será dispensado. Además, se deberá incorporar en la prescripción el diagnóstico por el cual se indica su uso. Las muestras médicas solo podrán ser entregadas a los pacientes bajo receta del profesional médico que autoriza su entrega, en cantidad suficiente para el tratamiento completo y en un solo envase. Los envases de los medicamentos cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) tenga actividad antimicrobiana sistémica deberán contar con un “etiquetado frontal especial”.

También se regula y promueve el uso racional y prudente de los antimicrobianos en salud animal/producción agroalimentaria, y se plantea la eliminación gradual del uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en animales para consumo humano.

En definitiva, estas normativas representan políticas públicas activas que pretenden dar una respuesta integral a la comunidad y, en especial, a las personas afectadas, situación que debe ser considerada especialmente en el ámbito de la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glorio R, Carbia S. Aspectos legales de las enfermedades venéreas en Argentina. *Dermatol Argent.* 2015;21:311-315.
2. Ley 12331/36. *Ley Nacional de Profilaxis de Enfermedades Venéreas.* Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=194957> [Consultado octubre 2022].
3. Ley 23798/90. *Ley Nacional de Lucha Contra el SIDA.* Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=199> [Consultado octubre 2022].
4. Monti EJ. Malpraxis y responsabilidad civil en general. En: *El sida y el hombre. Medicina, Derecho y Sociedad.* 1º ed. Buenos Aires: Alcotán; 1993:84-91.
5. Picolla V. Aspectos legales y éticos en VIH/Sida. En: Covelli JL, Pasquariello A, Casas Parera I. *Manual de Medicina Legal y Deontología Médica.* 1º ed. Buenos Aires: Alfaomega; 2014:83-87.
6. Ley 27675/22. *Ley Nacional de Respuesta Integral al VIH, Hepatitis Virales, otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y Tuberculosis (TBC).* Disponible en: <http://Servicios.Infoleg.Gob.Ar/InfolegInternet/verNorma.do?id=368130> [Consultado octubre 2022].
7. Ley 27680/22. *Ley Nacional de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana.* Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=370267> [Consultado octubre 2022].
8. *Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas.* Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos. Organización Panamericana de la Salud (OPS), 1999. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/48791/OPSHCPHCT13999_spa?sequence=1&isAllowed=y [Consultado octubre 2022].
9. *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos.* Organización Mundial de la Salud (OPS) 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf> [Consultado octubre 2022].
10. Díaz-Colina JA, Díaz-Colina M. La resistencia antimicrobiana, un problema sanitario que necesita abordaje integral y urgente solución. *Medimay.* 2022;29(2):287-303. Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1667/pdf> [Consultado octubre 2022].
11. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e88. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/e88/es> [Consultado octubre 2022].

LA PIEL EN LAS LETRAS

Una dermatitis, pensé

A dermatitis, I thought

Sergio Gabriel Carbia¹ y Verónica Malah²

¹ Director de la Carrera de Especialistas en Dermatología, Universidad de Buenos Aires

² Médica Reumatóloga, Universidad de Buenos Aires

Dermatol. Argent. 2023; 29(1): 51-52

Contacto del autor: Sergio Gabriel Carbia

E-mail: sergiocarbia67@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/3/2022

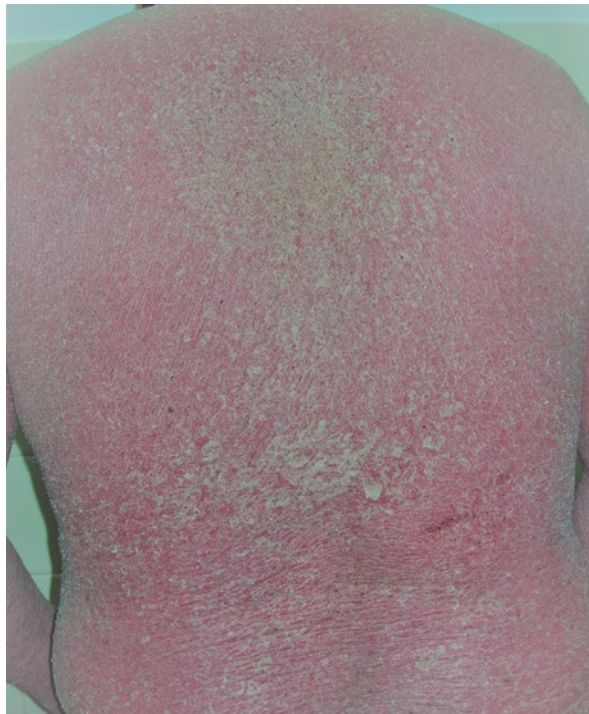
Fecha de trabajo aceptado: 31/5/2022

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Me quedé rascándome aquellas manchas de pocos milímetros cuyo color variaba del rojo al rosa blanquecino según la luz, el momento del día o lo hidratada o seca que tuviera la piel, hasta que me hice sangre. Reparé entonces en que no eran habones o granitos, como había pensado al principio, sino una superficie escamada. Las uñas habían quebrado las placas minúsculas, parecidas a la cicatriz de una herida, y habían provocado un sangrado leve. Unas gotas muy densas que se secaron enseguida y formaron una costra negra horrible que también me arranqué, dejando que sangrase otra vez. Rascar lo empeora todo, pero no hay quien se resista.

También me picaba la cabeza. Hacía un tiempo que me salía algo de caspa, lo que era muy molesto, llevando como llevaba el pelo largo, pero hasta ese instante no lo había asociado con las manchitas del brazo. Las escamas tenían la misma estructura que la caspa. Eran lo mismo. Un eccema. Una dermatitis. Una infección, pensé. Me gustaría decir que no le di la menor importancia, pero el diablo boca abajo me había sugestionado. Como todo creyente verdadero, me esforzaba mucho por aparentar escepticismo y bromeaba con Patricia mientras me echaba las cartas, hasta que se enfadaba porque no me lo tomaba en serio. Pero claro que me lo tomaba en serio. Por eso me reía.

Me resigné a no ver otro verano. Guardé el bañador y encaré el otoño convencido de que jamás pisaría otra vez la playa. Me puse el jersey creyendo que no cenaría esas navidades en el pueblo de mi abuelo. Me fui despidiendo en silencio y en secreto, sin sentido del drama ni de la puesta en escena. Esperar la muerte se parecía a esperar cualquier otra cosa, como la hora del recreo o la cita con el médico.



Pero pasaron los meses y seguí vivo. Llego otro verano, y luego otro, y me salió barba y me cambió la voz y me convertí en un hombre y el corazón siguió bombeando sangre.

Para qué seguir desviándome y compadeciéndome. Los monstruos somos muy pesados, siempre gimoteando en nuestras torres y mazmorras, egocéntricos, doliéndonos del asco del mundo cuando el mundo ni siquiera se fija en nosotros. La bella y la bestia tienen en común que ambos se sienten observados. Por guapos o por feos, el narcisismo es idéntico.

SERGIO DEL MOLINO (ESPAÑA, 1979)

Nacido en Madrid, se desempeña actualmente como periodista en el diario “El país”, y como escritor de novelas y ensayos que le han valido numerosos premios, entre ellos, el premio al libro del año de los libreros de Madrid.

Además de *La piel* (2020), entre sus escritos se destacan: *La hora violeta* (2013), que narra la muerte de su hijo por leucemia y la búsqueda de un término para referirse a los “padres huérfanos”; *La España vacía* (2016), ensayo considerado un fenómeno editorial al abrir un debate sobre el efecto de la despoblación en las áreas rurales de España, y las novelas *No habrá más enemigos* (2012), *Lo que a nadie le importa* (2014) y *La mirada de los peces* (2017).

La novela *La piel* narra la otra cara de una persona con psoriasis. La baja autoestima, graficada en el consejo de “mirar a los demás para evitar mirarse a sí mismo”, y la lucha contra ese monstruo que lo habita constituyen la parte esencial del nudo narrativo de la obra. Mientras nos introduce en su martirio, el autor aprovecha para contarnos la vida de personajes ilustres con los que él comparte la misma enfermedad, como Stalin, Vladimir Nabokov o Roal Dahl. Esa idea, que lo horrible se construye no en uno mismo sino en la valoración que le da la mirada de temor de la gente, la esconde el personaje a la vista de los demás a través de la ropa, la cual adquiere la categoría simbólica de ocultar su doloroso secreto expresado en una piel rota pero hipersensible.

En una entrevista sobre su actividad de escritor expresó: “Retomo la escritura pero, aunque alcanzo ratos de larga concentración, convivo con interrupciones constantes: correos electrónicos, mensajes de varios canales, notificaciones de redes sociales... Las voy atendiendo a ratos porque tengo una gran capacidad de concentración que me permite aislarme y centrarme en el texto con muchísima facilidad. Quizá sea ese rasgo, un tanto enfermizo de mi personalidad, lo que me permite escribir en la era de las distracciones electrónicas. Mis rutinas y métodos son inservibles sin dos requisitos previos: la grafo-manía y la falta de manías y rituales”.

Ha dicho: “La infancia es una patria poderosa, pero la infancia de los padres y de los abuelos lo es mucho más”; “El fantasma de Franco ha servido como un inhibidor de críticas tanto a una parte de la izquierda como a los nacionalismos. Te echan el sambenito enseguida. A partir de ahí a una gran mayoría de la gente la meten dentro de una espiral de silencio. Nadie quiere contaminarse”; “Si no eres víctima no vales nada. La condición de víctima se ha convertido en una especie de aristocracia, una especie de distinción a lo Bourdieu. Hay mucha gente que está buscando desesperadamente ser víctima de algo. Te abre puertas”.

BIBLIOGRAFÍA

Del Molino S. La carta del diablo. En: *La piel*. Edición en formato digital: mayo de 2020. Penguin Random House, Barcelona, 2020;10,13-14.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Nuevos tratamientos para el manejo de la epidermólisis ampollar

Respuestas correctas Vol. XXIX, N° 1, 2023: 1. B / 2. A / 3. C / 4. C / 5. B / 6. B / 7. A / 8. D / 9. D / 10. A

PERLAS

Federico Pastore

Médico Dermatólogo y Legista.

Médico de Planta de Dermatología, Hospital Dr. Enrique Tornú.

Jefe del Servicio de Dermatología, Instituto César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SARCOMA DE KAPOSI: TRATAMIENTOS TÓPICOS

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor angioproliferativo asociado al virus del herpes 8. Según la forma clínica que desarrolle y el estado inmunario del paciente, puede manifestarse como una lesión cutánea única o ser una enfermedad diseminada.

El tratamiento dependerá de la forma clínica, la extensión de las lesiones y las condiciones médicas preexistentes. Esto irá desde la observación clínica, los tratamientos tópicos e intralesionales, la cirugía, la crioterapia, la radioterapia inicial o la optimización de la terapia antirretroviral hasta la quimioterapia sistémica.

El tratamiento tópico es una opción para algunos

pacientes con SK cutáneo, ya que alcanza concentraciones locales más altas con menos efectos adversos locales y sistémicos.

Los tres fármacos más utilizados son timolol, imiquimod y alitretinoína, con buena eficacia relativa y un perfil de seguridad favorable.

Htet KZ, Waul MA, Leslie KS. Topical treatments for Kaposi sarcoma: A systematic review. *Skin Health Dis.* 2022;2:e107.