



Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

- Fundada el 27 de Junio de 1948-
60 años

Directivas

2006-2008

Presidente Nacional

Luis Hernando Moreno, MD, MSc (Santiago de Cali)

Vicepresidente

Álvaro Enrique Acosta, MD (Bogotá DC)

Presidente Honorario

Juan Guillermo Chalela, MD (Bogotá DC)

Presidente de Congreso

Héctor José Castellanos, MD (Bogotá DC)

Secretaria

Adriana Arrunátegui, MD (Santiago de Cali)

Tesorero

César Iván Varela, MD (Santiago de Cali)

Vocales

Edgar Ricardo Altuzarra, MD (Popayán)

César Gregorio Arroyo, MD (Pasto)

Milena Danies, MD (Santa Marta)

Constanza García, MD (Villavicencio)

Sandra Otilia Martínez, MD (Bucaramanga)

Ángela Seidel, MD (Armenia)

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Editora	Ana Francisca Ramírez, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali.
Director Comercial	Carlos Horacio González, MD Esp. en Dermatología, Armenia.
Comité Editorial	Gloria Sanclemente, MD Esp. en Dermatología, MSc en Virología. Universidad de Antioquia, Medellín. Margarita Velásquez, MD Esp. en Dermatología, PhD en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín. Jairo Victoria, MD Esp. en Dermatología, MSc en Epidemiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali. María Teresa Ochoa, MD Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA. Anilza Bonelo, Bacterióloga MSc en Microbiología, PhD en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali. Felipe Jaramillo, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales. Elkin Peñaranda, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital la Samaritana, Bogotá DC.
Comité Científico	Carlos Serrano, MD Esp. en Medicina Interna, Esp. de Alergología. Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali. Lucy García, MD Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali. Juan Guillermo Chalela, MD Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá DC. Jorge Hernán Ramírez, MD MSc en Farmacología. Universidad del Valle, Santiago de Cali. Beatriz Orozco, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Bogotá DC. Luis Hernando Moreno, MD Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali. Álvaro Acosta, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Ontológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC. Alberto Alzate, MD MSc en Epidemiología, PhD en Epidemiología. Universidad del Valle, Cali. Luis Antonio Castro, MD Esp. en Dermatología, Esp. en Inmunodermatología. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC. Nilton Di Chiaccio, MD Esp. en Dermatología, PhD en Medicina (Dermatología). Universidade de São Paulo, Brasil.

Reglamento de publicaciones 273**Editorial** 276

Ana Francisca Ramírez. Cali, Colombia.

Educación médica continua 277**Hemangiomas infantiles.**

Andrés Tobón, María Soledad Aluma, Guillermo Jiménez. Medellín, Colombia.

Artículo de reflexión 288**Análisis de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica entre 1999 y 2007**

Ana Francisca Ramírez, Luis Fernando Cárdenas, Jorge Hernán Ramírez. Cali, Colombia.

Artículo de revisión 293**Barrera epidérmica en dermatitis atópica**

Florinda María Busi. Cali, Colombia.

Reportes de caso 302**Lupus eritematoso cutáneo en niños: énfasis en las manifestaciones dermatológicas.**

Andrés Tobón, María Soledad Aluma, Luz Adriana Vásquez, Ruth Eraso. Medellín, Colombia.....

302

Melanoma originado en nevus melanocítico congénito.

Mariam Rolón, Mónica Arredondo. Bogotá, Colombia.....

305

Presentación atípica de pitiriasis liquenoide aguda, reporte de un caso.

Silvia Catalina Díaz, Luz Adriana Vásquez, Verónica Molina, Juan Esteban Arroyave,

Olga Lucía Forero, Ana Cristina Ruiz. Medellín, Colombia.....

307

Micosis fungoide en estadio tumoral en un niño.

Helberth José Cuchía, Andrea del Pilar Salamanca, Héctor José Castellanos. Bogotá, Colombia.....

310

Hidradenitis ecrina neutrofílica en la infancia.

Tatiana González, María Carolina Ruiz, Ana Cristina Ruiz, Lina Quiroz,

Ana María Aristizábal. Medellín. Colombia.....

313

Pilomatrixoma gigante de aspecto verrucoso en miembro inferior: reporte de un caso.

María Isabel Moreno, Ana Francisca Ramírez, Ricardo Rueda. Cali, Colombia.....

316

Revisión de la literatura 319**Noticias y eventos** 321

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología es un órgano de expresión de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales; su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente pudieran aparecer contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de muy particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continuada, y son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta. Los escritos deben ser enviados a:

Ana Francisca Ramírez, Editora - Jefe
 Revista Asociación Colombiana de Dermatología
 y Cirugía Dermatológica
 revistaacd@gmail.com

Información para los autores

La revista acoge las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* en sus requerimientos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las incorpora en su proceso de revisión y publicación. La versión electrónica oficial en inglés de estas normas se encuentra disponible en: www.icmje.org

Todos los miembros de la asociación, bien sea como individuos o como integrantes de las sociedades filiales, de los capítulos regionales o de las escuelas de formación de pre y posgrado, están invitados a participar en cualquiera de las secciones que se relacionan a continuación:

1. Artículo de investigación

Debe tener una extensión máxima de cinco mil palabras. Incluir: introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen estructurado de máximo doscientas cincuenta palabras en español e inglés. (Deben indicarse 3 - 6 "palabras clave").

2. Artículo de revisión

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse 3 - 6 "palabras clave").

3. Educación médica continua

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse tres a seis "palabras clave"). Se debe anexar un cuestionario de diez preguntas relacionadas con el tema.

4. Artículo de reflexión

Documento que presenta resultados de investigación desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

5. Reportes de caso

Sección de comunicación de experiencias clínico terapéuticas o histopatológicas. Extensión máxima: mil palabras. El resumen en español y en inglés, no mayor de cincuenta palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave en español y en inglés. Contendrá una descripción del caso clínico, un corto comentario y conclusión final. Máximo diez referencias, relacionadas con el tema. Se incluirán tres fotografías clínicas o histológicas.

6. Revisión de la literatura

Resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales. Su extensión máxima, excluida la referencia bibliográfica, será de cien palabras.

7. Dermatopatología

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

8. Cirugía dermatológica

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

9. Noticias y eventos

Comunicación de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo. Extensión máxima: doscientas cincuenta palabras.

10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes acerca de la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y

Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada podrá editarse por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

Evaluación de los artículos

Cada artículo será evaluado por dos árbitros quienes decidirán sobre la conveniencia de su publicación. Los árbitros serán escogidos entre expertos en el tema tratado por cada artículo y sugerirán correcciones en caso necesario, que serán transmitidas a los autores vía correo electrónico, por parte del comité editorial. El proceso de revisión por pares es realizado de manera que ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan el artículo, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Presentación del trabajo

Los trabajos serán enviados junto con una carta de presentación que deberá incluir el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que todos los autores han leído y aprueban el contenido del trabajo, y que éste o parte del mismo no ha sido publicado con anterioridad ni enviado a otra publicación; que fue conducido bajo reglas éticas; que transfieren los derechos del autor del artículo a la revista. A juicio del comité editorial habrá excepciones para material publicado previamente, en cuyo caso se deberá adjuntar el permiso de la publicación que posea el copyright. El autor deberá realizar los trámites para dicho permiso.

A esta carta también puede adjuntarse la declaración de conflictos de intereses, si los hubiere, y si no se ha incluido en el escrito. Si hay conflictos de intereses deben ser informados en el artículo (Ejemplo: Auspiciado por el laboratorio X, productor del medicamento Y).

Todo trabajo será enviado al correo electrónico de la revista. Cada artículo será evaluado por dos árbitros quienes decidirán sobre la conveniencia de su publicación. Los árbitros serán escogidos entre expertos en el tema tratado por cada artículo y sugerirán correcciones en caso necesario, que serán transmitidas a los autores vía correo electrónico, por parte del comité editorial.

La revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo (si lo amerita).
- Apellidos y nombres completos de los autores.

- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le enviará la correspondencia, quien deberá indicar con claridad si su dirección de correspondencia puede ser publicada.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto (excluyendo el resumen, los agradecimientos, las leyendas de las figuras y las referencias) y conteo de palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título abreviado para encabezamientos de página.

La segunda página será el resumen en español y su traducción al inglés (a doble espacio).

Se deben incluir de tres a seis palabras clave referentes al tema central del trabajo. Deben emplearse los descriptores del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) publicados en <http://decs.bvs.br> y los del *Index Medicus*, Medical Subject Headings (MESH), en www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html

Debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán definidas la primera vez antes de su empleo. Siempre usar nombres genéricos de medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención.

Toda medida será expresada en sistema métrico decimal.

Las referencias se identificarán en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista de referencias secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberá seguir los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. Un listado completo de ejemplos puede ser revisado en el volumen 12, número 2, de junio de 2004 de la revista de la Asociación. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo usado en la lista de revistas indexadas en el *Index Medicus*, que puede obtenerse en el sitio web www.nlm.nih.gov. Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto. Verifique que las referencias en el texto estén de acuerdo con esta lista.

Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros 6 autores seguidos por *et al.*
Artículos de revistas: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial - final del artículo.

Libros: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

Capítulos de libros: Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: director/coordinador/editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial-final del capítulo.

Medio electrónico: Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas

del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial. Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y la escala de magnificación utilizada. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán anexarse al final del trabajo. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas. Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un consentimiento escrito del paciente para su publicación. Cuando se obtenga este consentimiento, deberá mencionarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

Los gráficos o tablas deberán enviarse en sus archivos de origen (Excel, Powerpoint...)

INFORMACIÓN GENERAL: Los editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de sus autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

pias de ellos y no necesariamente compartidas por los editores o la Sociedad Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

Aunque todo el material publicitario se espera que esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.
Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Diseño y diagramación:



email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Impresora Feriva S.A.
Cali - Colombia, 2008

Editorial

Visibilidad

Las revistas científicas son el medio más importante de difusión del conocimiento científico. Para poder lograr este objetivo deben tener una difusión lo mas amplia posible.

Uno de los retos de las publicaciones en América Latina es aumentar su visibilidad, tarea difícil si se tiene en cuenta que la producción científica de la región es apenas el 3% de la producción científica mundial (Ricyt, 2002).

La dificultad para publicar en revistas internacionales crea un ambiente de poco estímulo hacia la producción regional. El aumento de la visibilidad de las revistas locales puede ser generador de un mayor número de publicaciones en las revistas científicas de los países en vías de desarrollo.

Antes de la era del Internet, la circulación de una revista era únicamente la de los medios impresos. En la actualidad, el medio impreso debe estar acompañado de un portal de Internet que se debe actualizar inmediatamente después de la edición de la revista, y debe hacer referencia a las bases de datos en donde se encuentra registrada la publicación.

Las bases de datos en versiones electrónicas han permitido una mayor difusión de la información científica. Debido a la dificultad para acceder a las bases de datos de los países desarrollados surgió la necesidad de crear bases de datos regionales para la difusión del conocimiento local.

La creación de bases de datos regionales como Latindex, LILACS, SciELO, IMBIOMED y Red ALyC ha permitido aumentar la visibilidad de las revistas latinoamericanas y en consecuencia exigir criterios de calidad editorial a las revistas incorporadas.

Para la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica el reto es grande; debe ser indizada en Publindex para poder tener un mayor poder de convocatoria nacional, y además se debe indizar en las bases de datos regionales para así aumentar su visibilidad. En el momento dispone de un portal de Internet independiente, se encuentra indizada en IMBIOMED, y está aplicando para la segunda convocatoria del año 2008 de indización en Publindex y para la indización en Red ALyC.

Ana Francisca Ramírez

EDITORIA

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica.

Hemangiomas infantiles

Hemangioma infantile.

Andrés Tobón,¹ María Soledad Aluma,² Guillermo Jiménez.³

1. Médico General. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

2. Dermatóloga. Medellín, Colombia.

3. Dermatólogo. Asesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia:

María Soledad Aluma.

Email: msalumat@yahoo.com

Recibido: Noviembre 5 de 2008.

Aceptado: Diciembre 3 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Los hemangiomas de la infancia son los tumores vasculares más frecuentes en la edad pediátrica. Se caracterizan por una fase inicial de proliferación rápida, seguida por una lenta involución que usualmente termina en resolución completa. En este artículo se revisa nueva información sobre la patogénesis, la clasificación correcta, la presentación clínica, las estrategias de manejo y las opciones de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hemangioma infantil, clasificación, tratamiento.

Summary

Hemangiomas of infancy are the most common paediatric vascular tumours characterized by an initial phase of rapid proliferation, followed by slow involution, often leading to complete regression. This article reviews new information regarding the pathogenesis, correct classification, clinical presentation, management strategies and treatment options.

KEY WORDS: Hemangioma infantile, classification, treatment.

Introducción

El término hemangioma genera gran confusión, ya que por muchos años se utilizó de forma genérica para nombrar a todas las lesiones vasculares congénitas, tanto tumores como malformaciones vasculares. De hecho, muchos hemangiomas se clasificaron teniendo en cuenta sólo su apariencia clínica, sin una sustentación fisiopatológica, originándose denominaciones ambiguas como hemangioma cavernoso, capilar, hemangioma en cereza, en fresa y en frambuesa. Este uso de terminología imprecisa produjo errores y retraso en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Actualmente se sugiere la no utilización de la palabra "hemangioma" como un término general, sino como un sustantivo que siempre debe ir acompañado de un adjetivo que describa la condición vascular de forma más específica; por ejemplo, los hemangiomas infantiles, para describir los tumores vasculares que se presentan en los lactantes. Los objetivos de esta revisión

son: aclarar el término hemangioma; aprender a diferenciar los hemangiomas de las malformaciones vasculares, según características clínicas, inmunohistoquímicas e imaginológicas; identificar a los hemangiomas que se consideran con potencial de riesgo funcional y anatómico y proporcionar unas pautas de manejo.^{1,2}

Definición

Los hemangiomas infantiles son tumores vasculares benignos que se producen por proliferación del endotelio, y que aparecen principalmente en el período postnatal, teniendo una fase de proliferación y luego una de involución.³

Historia

Antes se clasificaban las anomalías vasculares únicamente según las características clínicas, lo que llevó por

muchos años al uso inadecuado, confuso e impreciso del término hemangioma. En 1982, Mulliken y Glowacky propusieron una clasificación de las marcas vasculares del nacimiento de acuerdo con características clínicas y biológicas que incluían detalles anatopatológicos e inmunohistoquímicos.³ Esto permitió diferenciar muchos de los que antes eran llamados hemangiomas, como malformaciones vasculares, aunque con la clasificación de Mulliken y Glowacky persistió el concepto de que los tumores vasculares eran sinónimo de hemangiomas.

En 1992, la Sociedad Internacional del Estudio de las Anomalías Vasculares, teniendo en cuenta los estudios de estos investigadores, estableció la clasificación que actualmente prevalece, aclarándose el concepto de que los hemangiomas son tumores vasculares, pero no todos los tumores vasculares son hemangiomas. En 1996, esta misma sociedad adiciona en los tumores vasculares de la infancia el hemangioendotelioma kaposiforme, el angioma en penacho, el hemangiopericitoma y al granuloma telangiectásico.⁵

Clasificación

La clasificación de las anomalías vasculares se divide en tumores y en malformaciones vasculares según hallazgos físicos, comportamiento clínico y cinética celular.

La gran dificultad clínica para diferenciar los hemangiomas infantiles de las malformaciones vasculares puede verse aminorada por las diferencias en la etiología, curso clínico, patología e imaginología. Sin embargo, esta dicotomía no es absoluta, ya que en algunos casos se ha reportado la asociación entre tumores y malformaciones vasculares.^{3, 6}

Epidemiología

Los hemangiomas son las neoplasias benignas más frecuentes en el lactante, que se presentan en 1,1% a 2,6% de los neonatos y en 10% a 12% de los niños menores de un año.

La frecuencia de la localización es así: 50% a 60% se localizan en la cabeza y el cuello, 25% en el tronco y 15% en las extremidades. Ocurren en todas las razas, con predominio en la raza blanca, y con menor frecuencia en los africanos o en los asiáticos.^{3,5,7} Los principales factores de riesgo para presentar un hemangioma son: ser de sexo femenino, con una relación de 3-5 a 1, teniendo también con más frecuencia complicaciones; las gestaciones múltiples, los niños prematuros y de bajo peso (1500 gramos) que se ven afectados hasta en un 30%; y la toma de muestra para vellosidades coriónicas entre la semana 9 a 12 de embarazo, presente como antecedente en el 20% de los pacientes con hemangioma.^{3,7,8,9}

Etiología

La etiología de los hemangiomas no está totalmente definida. Se han postulado varias teorías que involucran sustancias angiogénicas, factores genéticos y hormonales, sin que ninguno por sí solo pueda explicar el origen de estos tumores.³

Alteración en la vasculogénesis

Se dice que los hemangiomas surgen de un proceso angiogénico alterado. Normalmente, los angioblastos, que son las células precursoras del endotelio, se originan del saco vitelino, entre la semana 6 a 10 de gestación, y pasan por un proceso de formación y crecimiento, donde se expresan mediadores de la angiogénesis como la selectina E, el ICAM 3, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor 2 de crecimiento semejante a la insulina, y varias integrinas y receptores de la tirosin quinasa, con sus ligandos, conocidos como angiopoyetinas. Posteriormente, las células endoteliales sufren un proceso de remodelación donde intervienen moléculas apoptóticas como el interferón, el clusterin/Apoj y la citocromo mitocondrial. Alteraciones en este sistema, moleculares o cromosómicas, pueden llevar a un desbalance en la formación de los vasos. Dos teorías se han postulado teniendo en cuenta este paradigma: la primera es la disfunción de la vía angiopoyetina/receptor Tie, encargados en condiciones normales del desarrollo y el mantenimiento de los vasos sanguíneos. La segunda es la pérdida de los inhibidores angiogénicos derivados de la placenta, lo que explica el crecimiento rápido del tumor después del nacimiento.^{3,5,10,11}

Factores genéticos

Las alteraciones de la vasculogénesis a escala cromosómica, sugieren una mutación somática del gen que regula el control vascular, en la que está implicado el cromosoma 5q31-33. Los posibles genes alterados serían: el receptor 4 del factor de crecimiento fibroblástico, el receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y la tirosin quinasa 4. También se ha descrito la inactivación del cromosoma X, lo que indica un origen clonal de estas células.^{3,8,12}

Factores hormonales (placentarios)

El hecho de que los hemangiomas infantiles sean inmunorreactivos de forma intensa para marcadores placentarios ha hecho que se postule la posibilidad de que estos tumores se originen de angioblastos de la piel que se diferenciaron hacia un fenotipo placentario, o de células placentarias embolizadas, probablemente durante la toma de muestra de vellosidades coriónicas. Sin embargo, estos tumores no son simplemente tejido placentario ectópico,

ya que no tienen arquitectura vellosa, ni expresan marcadores trofoblásticos.^{13,14,15}

Clínica

Los hemangiomas son lesiones vasculares clínicamente heterogéneas y dinámicas, cuya presentación varía dependiendo del estadio de evolución, la profundidad y la localización.^{9,16}

Estadio de evolución

Los hemangiomas se dividen en: nacientes, proliferativos, involutivos e involucionados.¹³ Los hemangiomas nacientes o que empiezan a visualizarse lo hacen la mitad en las primeras semanas de vida, y la otra mitad, inmediatamente después del nacimiento, representados por telangiectasias, máculas o equimosis.¹⁴ Es importante resaltar que las lesiones vasculares que se presentan en el período postnatal inmediato pueden corresponder a hemangiomas nacientes, a hemangiomas completamente desarrollados, que tendrán un curso similar a los hemangiomas infantiles comunes; a malformaciones vasculares o a hemangiomas congénitos. En la mayoría de las ocasiones corresponden a hemangiomas nacientes, aunque la verificación de esto sólo se confirmará a través del seguimiento.⁹ La fase de proliferación inicia pocas semanas después del nacimiento con un crecimiento rápido del tumor, que por lo general dura entre 6 a 18 meses, siendo el periodo de crecimiento más rápido en los primeros 3 a 6 meses. En esta fase el tumor adopta la forma de una placa roja brillante, caliente, que no desaparece con la diascopia. La fase del hemangioma involucionado

generalmente inicia a los 18 a 24 meses. En este estadio el tumor se vuelve más blando, menos caliente, pierde su brillo, y va adquiriendo un color violáceo o grisáceo desde el centro hacia la periferia. La involución completa de los hemangiomas ocurre en un 60% a 80%, a una tasa de 10% por año, y el 50% involuciona a los cinco años de edad; el 70%, a los siete años y el 90%, a los nueve años. En un 20% a 40% pueden quedar cambios cutáneos residuales como: hipopigmentación, telangiectasias y cicatrices fibroadiposas; principalmente en los hemangiomas de la punta de la nariz, los labios, la glabella, las orejas, el área de la parótida, el área anogenital, y en aquellos de gran tamaño, superficiales, que se localizan en la cara. Los hemangiomas que se resuelven después de los seis años suelen dejar más cicatrices que los que lo hacen antes. Cabe anotar que aunque el comportamiento secuencial de los tumores es bien conocido, es difícil predecir la duración de las fases de crecimiento e involución en un paciente determinado.^{1,3,19}

Profundidad

Según el compromiso de la dermis papilar, la dermis reticular o la hipodermis, los hemangiomas se clasifican en superficiales, mixtos y profundos. Los hemangiomas superficiales son los que ocupan la dermis papilar. Presentan un color rojo intenso, bordes bien definidos y superficie irregular, con el característico aspecto en fresa. Generalmente entran a la fase de involución de forma más rápida que los hemangiomas profundos. Los hemangiomas superficiales corresponden a la mayoría de los hemangiomas (62%). Los hemangiomas profundos



FIGURA 1: Hemangioma segmentario con compromiso periocular.



FIGURA 2: Hemangioma ulcerado en zona intertriginosa.

	SOLITARIO	SEGMENTARIO	MÚLTIPLES
CLÍNICA	Nódulo	Placa	Más de cinco lesiones no contiguas de cualquier morfología
COMPLICACIONES	Pocas	Muchas	Más que los solitarios
ASOCIACIONES	Pocas	Anomalías estructurales	Hemangiomas extracutáneos

TABLA 1: Características de los hemangiomas solitarios, segmentarios y múltiples



FIGURA 3: Hemangioma congénito no involutivo (NICH) en mujer de 14 años, con múltiples telangiectasias en la superficie.



FIGURA 4: Síndrome de Kasabach-Merritt en paciente con tumor vascular de la infancia.

son tumores blandos o cauchosos, de color azulado, que surgen de la dermis reticular o hipodermis. La epidermis que los recubre suele ser normal. Pueden hacerse notorios meses después del nacimiento. Son los menos frecuentes (15%). Los hemangiomas mixtos tienen características tanto de los superficiales como de los profundos, y una incidencia de 22%.²⁰

Localización

Es determinante para clasificar los hemangiomas en inocuos y de riesgo. Entre los hemangiomas que pueden generar problemas funcionales y estéticos importantes están aquellos cerca de estructuras vitales, como los párpados, donde pueden obstruir el eje visual y causar ambliopía; sin embargo, la complicación más frecuente en este sitio es el astigmatismo por la compresión del tumor sobre la córnea. Otras alteraciones oculares descritas son: estrabismo, miopía, obstrucción del ducto lacrimal, proptosis, ptosis y compromiso retrobulbar. Todos los pacientes con hemangiomas periorbulares deben ser evaluados por el oftalmólogo, con seguimientos posteriores cada 3 a 4 meses, durante la fase proliferativa.^{3,21} Los hemangiomas que comprometen el oído pueden provocar otitis, disminución de la conducción auditiva, lo que puede llevar a alteraciones en el lenguaje.²²

Los hemangiomas que se ubican en la “zona de la barba”, conformada por los labios, el mentón, la región mandibular y el cuello, principalmente cuando son segmentarios o múltiples, pueden indicar compromiso de la vía aérea y digestiva en aproximadamente 50% a 60% de los casos. Estos generalmente se manifiestan entre las semanas 6 a 12 de vida, con ronquera y estridor. Todo niño con hemangiomas en esta zona requiere visualización de la vía aérea y seguimiento.^{3,22} Los hemangiomas de la región lumbosacra con compromiso de la línea media pueden indicar disrafismo espinal, anomalías anogenitales y urogenitales. A todos los pacientes con lesiones en esta zona se les debe practicar una resonancia magnética de la médula espinal, incluso aquellos que tengan hemangiomas que se extiendan desde el ano hasta la hendidura glútea.^{3,5}

Hemangiomas solitarios, segmentarios y múltiples

Una nueva forma de clasificar los hemangiomas, y que permite evaluar el pronóstico y el riesgo de manifestaciones extracutáneas, divide estos tumores en lesiones aisladas, múltiples y segmentarias. Las lesiones aisladas son la mayoría; generalmente se presentan como lesiones

LOCALIZACIÓN	RICH	NICH
	Extremidades	Cabeza y cuello
CLÍNICA	Nódulos violáceos firmes con palidez central, depresión, ulceración ó cicatrización	Placas violáceas con palidez central y telangiectasias
RESOLUCIÓN	12 a 14 meses	Ninguna
ASOCIACIONES	Trombocitopenia, ICC, sangrado	Ninguna
TRATAMIENTO	Similar a los hemangiomas infantiles	Cirugía

TABLA 2: Características de los hemangiomas congénitos.

tumorales, con poco riesgo de manifestaciones cutáneas. Las lesiones múltiples son el 20%, y se definen como cinco o más lesiones tumorales no contiguas. En estos casos debe sospecharse hemangiomatosis visceral. Las lesiones segmentarias tienen la apariencia clínica de lesión en placa que compromete un territorio de forma unilateral. Su presencia puede asociarse a anomalías estructurales, mayor riesgo de ulceración y con menor frecuencia a compromiso visceral.^{1,23} La TABLA 1 resume las principales características distintivas según esta clasificación.

En los hemangiomas segmentarios la anomalía estructural más temida es el síndrome de PHACE(S). Este recibe su nombre por el acrónimo (en inglés): alteraciones en la fosa posterior, grandes hemangiomas en la cara o el cuello, anomalías arteriales, cardiacas y oculares, y la “s” para defectos del esternón. Sólo se requiere de una manifestación extracutánea para hacer el diagnóstico, lo que sucede en 70% de los pacientes. Debe realizarse seguimiento neurológico estrecho, resonancia magnética para evaluar la fosa posterior y descartar la malformación de Dandy Walker, arteriografía para las alteraciones vasculares, toma de presión de las cuatro extremidades para descartar coartación aórtica y evaluación oftalmológica.^{24,25,26} Los hemangiomas cutáneos múltiples se relacionan, en cambio, más con hemangiomas extracutáneos o viscerales, que pueden comprometer cualquier sistema, aunque con mayor frecuencia afectan el hígado. Tradicionalmente se les ha denominado hemangiomatosis neonatal benigna, cuando carecen de compromiso sistémico, o hemangiomatosis neonatal diseminada, cuando presentan compromiso de tres o más órganos; sin embargo, no todos los hemangiomas múltiples caen en estas dos categorías, por lo que la denominación hemangiomatosis multifocal con compromiso extracutáneo o sin él es más adecuada. Los hemangiomas hepáticos pueden ser asintomáticos, o producir insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) de alto gasto, anemia y trombocitopenia, con una morbilidad de 40%–80%. A estos pacientes, se les debe realizar una observación cuidadosa desde las primeras semanas

de vida para buscar signos de compromiso sistémico, principalmente hepatomegalia, junto con una ecografía abdominal, cuando haya cinco o más lesiones. Otros exámenes que se pueden solicitar según los hallazgos físicos son el hemoleucograma y el uroanálisis.²⁴

Hemangiomas congénitos

Este expresión describe tumores vasculares que son de aparición intrauterina y que no aumentan de tamaño en el periodo postnatal. Hay dos tipos: los hemangiomas congénitos no involutivos (NICH) y los rápidamente involutivos (RICH). Ambos tienen igual distribución de género, a diferencia de los hemangiomas infantiles. Los NICH son raros. Crecen proporcionalmente con el niño, y no involucionan. Siempre son lesiones solitarias, bien circunscritas, con compromiso principalmente en la cabeza y el cuello (región mandibular), luego las extremidades y rara vez el tronco. Sus características clínicas distintivas son múltiples telangiectasias en la superficie, palidez central o periférica, calor a la palpación, que se correlaciona con el flujo alto que se observa con el doppler. La cirugía es una opción terapéutica.

Los RICH proliferan *in utero*, y están completamente desarrollados al nacimiento. La involución sucede al año de vida. Clínicamente se presentan como lesiones nodulares violáceas, firmes, con un anillo pálido, y en el centro con una depresión, ulceración o cicatrización. El sitio de predilección es alrededor de las articulaciones. Algunos pueden ulcerarse y sangrar.^{3,27,28} La TABLA 2 muestra algunas diferencias entre estos dos tipos de hemangiomas.

Complicaciones

A pesar de la naturaleza benigna de la mayoría de los hemangiomas, hay un número considerable que puede causar alteración funcional o desfiguración permanente. La complicación más frecuente es la ulceración, que se presenta en un 5% a 13% de los casos. Esta puede acompañarse de hemorragia, infección y cicatrización. La ulceración resulta por la isquemia y necrosis del tumor, y se produce principalmente en hemangiomas segmentarios o profundos, de rápido crecimiento, aunque también pueden estar presentes al nacimiento. Los sitios más

frecuentemente comprometidos son las áreas intertriginas como las regiones perineal y perioral, las axilas y el cuello. De estos, el de mayor riesgo de ulceración es la región anogenital, donde puede dificultar la defecación. El dolor puede anteceder a la ulceración. La hemorragia suele ser mínima y puede controlarse con presión directa. La infección puede llevar a celulitis, osteomielitis, e incluso de forma infrecuente derivar en sepsis y en muerte. También puede ulcerarse con frecuencia la parte central de la cara y las orejas.²⁹ Otras complicaciones descritas son la falla cardiaca congestiva de alto gasto en los hemangiomas hepáticos múltiples y en grandes hemangiomas cutáneos, y las alteraciones esqueléticas.³⁰

Enfermedades asociadas con los hemangiomas infantiles

Algunos hemangiomas de gran tamaño producen enzimas (β yodo tironina deiodinasa) que inactivan la tiroxina, lo cual lleva a un hipotiroidismo clínico. Se debe solicitar TSH y T₃ en hemangiomas grandes, en pacientes con hemangiomas hepáticos, y en aquellos que van a recibir interferón. Debe realizarse una ecografía hepática a los lactantes con hipotiroidismo de origen desconocido.³¹ La segunda condición tradicionalmente asociada con los hemangiomas infantiles es el fenómeno de Kasabach–Merritt, el cual es una complicación de tumores vasculares de crecimiento rápido, que se caracteriza por anemia hemolítica, trombocitopenia y coagulopatía. Este síndrome se presenta en cuadros como hemangioendotelioma kaposiforme, angioma en penacho, hemangiopericitoma y linfangioendoteliomatosis multifocal, y no en hemangiomas infantiles clásicos. Requiere de un tratamiento enérgico pues se acompaña de alta mortalidad.³²

Diagnóstico

La mayoría de los hemangiomas (90%) se diagnostican con una historia clínica y un examen físico detallados. Los exámenes complementarios no se realizan de forma habitual, aunque en ocasiones se deberá recurrir a estudios imaginológicos cuando se deba diferenciar el hemangioma infantil de las malformaciones vasculares o de otro tipo de tumores, cuando se quiera conocer la extensión de la lesión y el compromiso de estructuras, principalmente en hemangiomas grandes, cuando se sospechen hemangiomas hepáticos, o dismorfismos como el compromiso lumbar, o el síndrome de PHACE(S).³³ Hay varios estudios que podrían solicitarse ante una lesión vascular; actualmente se prefiere realizar estudios no invasivos para el diagnóstico de estos tumores.³⁴

Ecografía

La ecografía doppler es el estudio costo-efectivo, no

invasivo, que primero se utilizó para clasificar las alteraciones vasculares según la velocidad del flujo, dividiéndose en lesiones de alto y bajo flujo.

Las lesiones vasculares de alto flujo son los hemangiomas y las malformaciones arteriovenosas; estas se ven blancas o hiperecoicas con la ecografía. En cambio, las lesiones de bajo flujo, es decir, las malformaciones capilares, venosas y linfáticas se ven negras o hipoeocoicas. Aunque tanto los hemangiomas como las malformaciones arteriovenosas son hiperecoicas con este estudio, pueden diferenciarse ya que los hemangiomas se ven como una masa bien definida, mientras que las malformaciones arteriovenosas se visualizan como imágenes irregulares sin efecto de masa, y con un shunt arterio-venoso.^{35,37}

Es útil solicitar una ecografía doppler cuando se desee diferenciar los hemangiomas de las malformaciones vasculares, sin ser este el método de elección para el seguimiento de los hemangiomas hepáticos, después de que se ha tomado de preferencia una resonancia magnética, y para hacer el diagnóstico prenatal de hemangiomas congénitos desde la semana 12.^{36,37}

Resonancia magnética (RM)

Esta es considerada el estudio imaginológico más importante, o la prueba reina para el diagnóstico de las alteraciones vasculares. Puede hacerse con contraste y sin él. Cuando se solicita sin contraste, permite evaluar la extensión del hemangioma y la presencia de anomalías asociadas como los hemangiomas hepáticos o la malformación de Dandy Walker en el Síndrome de PHACE(S).^{37,38} Con contraste permite diferenciar a los hemangiomas infantiles de las malformaciones vasculares y de otros tumores. La resonancia magnética que en estos casos se utiliza, usualmente se hace y se lee en dos secuencias: T₁ y T₂, siendo T₂ la más importante.

Los hemangiomas en T₁ suelen verse negros o hipointensos, y en T₂ blancos o hiperintensos, mientras que las malformaciones arteriovenosas se ven negras en ambas secuencias y las malformaciones de bajo flujo blancas en ambas secuencias. Se puede deducir entonces, que no hay problema para diferenciar una malformación arteriovenosa de un hemangioma por resonancia. Aquí, la mayor diferencia debe hacerse con las malformaciones venosas que podrán diferenciarse al obtener las dos secuencias; además en muchos casos pueden verse flebolitos en las alteraciones venosas.^{37,38}

Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste

Es poco utilizada por ser un método invasivo y sin mayores ventajas que la RM. Su reporte mostrará focos nodulares hipodensos (blancos) con realce en la periferia.³⁷

Angiografía

Es un método invasivo cada vez menos frecuentado, más cuando se trata del diagnóstico de los hemangiomas. Es útil en dos circunstancias: para la embolización de hemangiomas infantiles sangrantes cuando se detecta un vaso nutriente, y para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas.³⁷

Biopsia

La biopsia del hemangioma rara vez es necesaria. Se hace sólo cuando el diagnóstico no esté definido con la RM o cuando se sospeche otro tipo de tumor, incluyendo los hemangiomas congénitos.³⁷ Los hallazgos histológicos dependen del estadio del tumor. En la fase proliferativa hay una proliferación de células endoteliales, formando nidos, con espacios luminales o sin ellos. A medida que progresan la fase involutiva, las células endoteliales se aplatan, se dilata el lumen vascular y se deposita tejido fibroso, tomando el hemangioma una arquitectura lobular. Los hemangiomas totalmente involucionados contienen algunos capilares y vasos de drenaje, con células endoteliales planas en un estroma fibroadiposo, con colágeno y fibras reticulares.^{3,34} Los hemangiomas congénitos también tienen unos hallazgos histológicos distintivos, aunque si se toma la biopsia de un RICH antes de los cuatro años puede ser totalmente indistinguible de un NICH. En los RICH se observan grandes canales centrales de drenaje con abundante fibrosis, depósito de hemosiderina y proliferación de células endoteliales. En los NICH se observan prominentes arterias y venas sin fistulas arteriovenosas y proliferación de células endoteliales.²⁸ La biopsia también puede ayudar a diferenciar los hemangiomas de las malformaciones vasculares: en los primeros se ve una proliferación de células endoteliales, mientras que en las malformaciones hay canales dilatados de paredes finas sin proliferación celular. Igualmente es útil para diferenciar los hemangiomas de otros tumores vasculares.³⁵

8.5.1 Inmunohistoquímica

Permite confirmar el origen vascular del tumor ya que las células endoteliales expresan en todas las fases CD31, factor de Von Willebrand y urokinasa.³⁹ Además, se puede diferenciar los hemangiomas infantiles de los hemangiomas congénitos, las malformaciones vasculares y otros tumores vasculares, ya que sólo los hemangiomas infantiles son Glut-1, antígeno Y de Lewis y merosina positivos.^{3,39}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante de los hemangiomas infantiles son las malformaciones vasculares, una

de las principales pautas que permitirá diferenciarlos es el curso natural de la lesión, ya que la malformación vascular tendrá un curso progresivo y persistente con la edad, mientras que el hemangioma crece rápidamente para luego involucionar.³⁵ Otros diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta son los tumores vasculares de la infancia como son: el hemangioendotelioma kaposiforme, el angioma en penacho, el hemangiopericitoma y el granuloma telangiectásico.³⁴

Tratamiento

La heterogeneidad clínica, el desconocimiento del curso natural del tumor y la falta de factores pronósticos que permitan estratificar el riesgo hacen que sea controvertido el manejo enérgico o no de los hemangiomas. En la actualidad faltan estudios controlados aleatorizados basados en la evidencia. No hay ningún medicamento aprobado por la FDA. Ninguna de las intervenciones terapéuticas se ha sometido a estudios prospectivos, y sus efectos adversos potenciales en neonatos son desconocidos.^{40,41} Dos conductas pueden tomarse en el manejo de los hemangiomas: una actitud expectante o una actitud activa. No se discute que deben tratarse de forma activa los hemangiomas que pongan en riesgo la vida o que produzcan una alteración funcional permanente, tengan riesgo de ulceración o desfiguración cosmética. Estos hemangiomas constituyen el 10% al 20% de todos los hemangiomas. El 80% de los hemangiomas restantes se consideran inocentes o sin riesgo, y para estas lesiones aunque no hay pautas claras, en general la tendencia va dirigida hacia la observación, ya que involucionan en poco tiempo, con restitución cutánea completa en el 50%. La indicación de tratamiento debe plantearse si es factible antes de los seis meses, ya que la posibilidad de respuesta favorable es mayor.⁴¹

Manejo expectante

Cuando se decide un manejo expectante se debe hacer desde la primera visita. Es necesario explicar a los padres acerca de la historia natural del tumor, el pronóstico y las posibles opciones terapéuticas con sus efectos adversos. El seguimiento debe ser frecuente en los primeros seis meses, y se aconseja hacer un registro fotográfico que permita de forma más objetiva ver la reducción del tumor. Además, en cada seguimiento debe darse apoyo a los padres ya que pocas veces ellos se sienten conformes con este manejo.^{42,43}

Manejo activo

EN HEMANGIOMAS QUE PONEN EN RIESGO LA VIDA O QUE PUEDEN PRODUCIR UNA ALTERACIÓN PERMANENTE: En estos casos, de primera línea están los esteroides orales a dosis de 2 mg a 3 mg por kg durante semanas a meses.

Dosis mayores no han mostrado mayor efectividad y en cambio sí efectos adversos. La respuesta a este medicamento es variable: 30% tienen una disminución dramática en las primeras semanas; 30%, detención en el crecimiento, y en 30% no hay respuesta; 40% de los pacientes vuelven a tener recrecimiento al suspender la medicación. En general el medicamento es bien tolerado, con efectos adversos escasos y reversibles.^{43,44} En segunda línea está el interferón alfa 2a y 2b, que es un inhibidor de la angiogénesis, utilizado de forma exitosa en hemangiomas que ponen en riesgo la vida, cuando no responden a la terapia con esteroides, lográndose una disminución de los hemangiomas aun mayor que con los esteroides. Se pone de forma subcutánea 1 a 3 millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal. El intervalo de administración va entre varias semanas y meses. La respuesta al tratamiento se observa después de varias semanas. Los efectos adversos que pueden presentarse con mayor frecuencia son: fiebre, malestar y gripe, síntomas que pueden manejarse con acetaminofén; y de forma transitoria anemia, neutropenia y elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, el efecto adverso más temido es la displejia espástica, en muchos casos irreversible, que se presenta en 10% a 20% de los pacientes, a través de mecanismos de acción aún desconocidos, aunque se postula una alteración en la mielinización. Este efecto adverso es más frecuente en niños de corta edad. Esta es la razón por la que debe utilizarse sólo en hemangiomas que ponen en riesgo la vida, cuando no hay respuesta a los esteroides, y con monitoreo del estado neurológico.^{43,45} En tercera línea, y en segunda para algunos autores, por el riesgo del interferón, está la vincristina, también indicada cuando no hay respuesta a los esteroides. La dosis semanal es de 1 a 1,5 mg/m². Como es un medicamento cáustico necesita de la administración con catéter central. Los trastornos neurológicos son acumulativos y predecibles.⁴⁶ Otro medicamento que se ha descrito es la ciclofosfamida, que en dosis bajas actúa como inhibidor de la angiogénesis tumoral. Cuando no hay respuesta al tratamiento farmacológico se sugiere cirugía, embolización o radioterapia como última medida.⁴²

EN HEMANGIOMAS QUE PUEDEN ULCERARSE O CAUSAR UNA DESFIGURACIÓN COSMÉTICA: Cuando los hemangiomas no ponen en riesgo la vida pero pueden ulcerarse o causar una desfiguración cosmética se utilizan de primera línea los esteroides intralesionales u orales. La indicación de los esteroides intralesionales son hemangiomas pequeños, no segmentarios. Se ponen mínimo tres dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas. La dosis de triamcinolona no debe exceder los 3 mg a 5 mg por kg por sesión. Están contraindicados de forma absoluta en los hemangiomas perioculares por el riesgo de producir

oclusión de la arteria retiniana.^{42,43} De segunda línea está la crioterapia cuya indicación es principalmente los hemangiomas superficiales. El método de elección es cerrado con probetas, mínimo dos ciclos, con una respuesta buena a aceptable. Su uso se limita por la cicatrización y la hipopigmentación. Acelera la fase de involución.⁴⁷ El láser es considerado también de segunda línea. Sus indicaciones son los hemangiomas ulcerados, las telangiectasias residuales, y para algunos, aunque controvertido, es tratamiento en la fase proliferativa de hemangiomas pequeños superficiales. El láser de elección en las lesiones vasculares es el PDL (585 nm), que aunque es altamente efectivo en las manchas en vino de oporto, es menos eficaz en los hemangiomas. Se utiliza principalmente en los hemangiomas superficiales ya que su capacidad penetrante es de aproximadamente 1 mm; y para las telangiectasias residuales, aunque también para esta última indicación sirve el KTP. El erbio-YAG y el dióxido de carbono son dos tipos de láser ablativos que se utilizan para los hemangiomas ulcerados, y para la atrofia residual. El láser no ablativo Dye pulsado 450 sirve también para esta última indicación. Otros láseres como el Nd-YAG y el alexandrita se usan más en otras lesiones vasculares que en los hemangiomas por el riesgo de cicatrización.^{48,49} De tercera línea está la bleomicina, que actúa al esclerosar el endotelio. La ampolla debe diluirse en 15 cc de solución salina, aplicándose cada 2 a 4 semanas. El efecto adverso más frecuente es la ulceración.⁵⁰ Entre otros medicamentos que se han sugerido está el imiquimod para hemangiomas superficiales, aplicado cinco veces a la semana por diecisésis semanas.⁵⁰ Los esteroides tópicos de alta potencia, para hemangiomas superficiales,⁴⁰ aunque sólo hay descritas tres series de casos en donde se utilizaron esteroides tópicos para el manejo de hemangiomas perioculares, y su respuesta fue más lenta que con los intralesionales. También se ha utilizado la compresión neumática en hemangiomas localizados en las extremidades.

Tratamiento de los hemangiomas ulcerados

La compresión local suele ser suficiente para controlar el sangrado. Las curaciones se realizan con solución de Burow, óxido de zinc, gasas vaselinadas o hidrocoloides. Se usan antibióticos tópicos en general, pero si son hemangiomas ulcerados grandes, cefalosporinas de primera generación. La analgesia se realiza con acetaminofén, codeína o lidocaína tópica. Esta última no debe aplicarse a más de 3 mg/kg (una cucharita) más de cuatro veces al día. No debe darse EMLA por el riesgo de metahemoglobinemias en piel no íntegra. Para ulceraciones grandes puede requerirse: compresión, apósticos, antibióticos y esteroides sistémicos, analgésicos, y en ocasiones, cirugía.⁵³ El láser pulsado en las lesiones ulceradas puede disminuir

el dolor y favorecer la reepitelialización en un 50% a 90%, aunque hay casos que no responden, e incluso empeoran. No se han establecido parámetros para tratar los hemangiomas con esta medida.

Cirugía

La cirugía debe pensarse en la edad preescolar de los niños con lesiones residuales antes de que entren al colegio, en lesiones pedunculadas que definitivamente dejarán anomalías residuales, en los hemangiomas congénitos no involutivos y en aquellos que no respondan al tratamiento farmacológico.⁴²

Conclusión

A pesar de ser los tumores más frecuentes en la infancia, pocas investigaciones se han realizado para poder predecir el comportamiento clínico, explicar la patogénesis, la tasa de complicación, el potencial para desarrollar anomalías en el desarrollo o lesiones viscerales asociadas. No se debe olvidar que la elección del tratamiento la determina la experiencia del médico.

Referencias

- Millar T, Frieden I. Hemangiomas: New Insights and Classification. *Pediatric Ann* 2005; 34: 179 – 222.
- Cohen MM Jr. Hemangiomas: their uses and abuses. *Am J Med Genet A*. 2007;143:235-40.
- Garzón MC. Hemangiomas infantiles. *Dermatología*. 1 ed. Vol. 2. Cap. 104: 1599 – 614.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412 – 20.
- Bruckner AL and Frieden I. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 477 – 93.
- Garzón MC, Enjorlas O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 275 – 9.
- Cohen M. Vascular, Hemangiomas. En: www.emedicine.com. Octubre 2005.
- Phung TL, Hochman M, Mihm MC. Current knowledge of the pathogenesis of infantile. *Arch Facial Plast Surg*. 2005; 7: 319-21.
- Metry D. Update on hemangiomas of infancy. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 373 – 7.
- Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005; 44: 747 – 66.
- Detmar M. Biología vascular. *Dermatología*. 1 ed. Vol 2. Cap. 103: 1587 – 98.
- Haggstrom A and Frieden IJ. Hemangiomas: Past, present and future. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 50 – 52.
- Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C, Nahass G. Infantile hemangiomas: speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol* 2001; 137: 573 – 7.
- Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of hemangiomas in infants born following chronic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn*. 1995; 15: 209 - 14.
- Barnès CM, Christison-Legay EA, Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol*. 2007; 5 : 245 - 55.
- Chiller KG, Passaro D and Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2000; 138: 1567 – 76.
- Altman RS and Schwartz RA. Childhood cutaneous hemangiomas. *Cutis* 2003; 72 : 201 – 205.
- Grevelink SV and Mulliken JB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed 6. Vol. 1, chap. 103: 1002 – 9.
- Drolet BA, Esterly NB, and Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999; 341: 173 – 81.
- Atherton DJ and Moss C. Vascular tumours of the infancy and childhood. *Rook's Textbook of dermatology*. ED 7. Vol. 2. Chap. 15: 1540 – 61.
- Wasserman BN. Treatment of periocular capillary hemangiomas. *J AAPOS* 2004; 8: 175 – 81.
- Buckmiller LM. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12: 476 – 87.
- Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with viscera hemangiomatosis. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 591 – 6. Review.
- Hervella M and Iglesias ME. Tumores vasculares como marcadores sindrómicos. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 33 – 44.
- Wendelin G, Kitzmüller E, Salzer-Muhar U. PHACES: a neurocutaneous syndrome with anomalies of the aorta and supraaortic vessels. *Cardiol Young*. 2004;14:206 - 9.
- Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, Prandstraller D, Donti A, Formigari R, et al. Ipsilateral Hemangioma and Aortic Arch Anomalies in Posterior Fossa Malformations, Hemangiomas, Arterial Anomalies, Coarctation of the Aorta, and Cardiac Defects and Eye Abnormalities (PHACE) Anomaly: Report and Review. *Pediatrics* 2004; 113: 412 – 5.
- Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting Congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg*. 2005; 7: 307-11.
- Mulliken JB and Enjorlas O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875 – 82.
- Belzungue A, Casellas M. Complications in the evolution of haemangiomas and vascular malformations. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 Suppl 1: 57-69.
- Belzungue A and Casellas M. Complicaciones en la evolución de los hemangiomas y las malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 57 – 69.

31. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185 – 9.
32. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants UIT Kasabach – Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *J Pediatr*. 1997; 130: 631 – 40.
33. De Diego G, Jiménez F, Trugeda – Carrera MS, et al. Hemangiomas y malformaciones vasculares. ¿Qué se puede hacer? *Bol pediatr*. 2001; 41: 137 – 43.
34. Aristizábal AM, Ruiz AC, Zuluaga A. Anomalías vasculares en la infancia. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2004 ; 12: 11 – 26.
35. Enjolras O. Malformaciones vasculares. *Dermatología*. ED 1. Vol. 2. Chap. 105: 1615 – 29.
36. Elia D, Garel C, Enjolras O, Vermouex L, Soupre V, Oury JF, Guibaud L. Prenatal imaging findings in rapidly involuting congenital hemangioma of the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31: 572-5.
37. Redondo P and Fernández M. Protocolo de actuación ante hemangiomas y/o malformaciones vasculares. *An Sist Sanit Navar* 2004 ; 27 : 133 – 40.
38. Vilanova JC, Barceló J, Smirniotopoulos JG, Pérez-Andrés R, Villalón M, Miró J, et al. Hemangioma from head to toe: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 2004 ; 24 : 367 – 85.
39. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plas Reconstr Surg* 2000; 106: 529 – 38.
40. Musumeci ML, Schlecht K, Perrotta R, Schwartz RA, Micali G. Management of cutaneous hemangiomas in pediatric patients. *Cutis*. 2008; 81: 315 - 22.
41. Barrio VR, Drolet BA. Treatment of hemangiomas of the infancy. *Dermatol Therapy* 2005; 18: 151 – 159.
42. Werner JA, Dunne AA, Lippert BM, Folz BJ. Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 745 – 56.
43. Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PN, Spaauwen PH. Management of haemangiomas of infancy: a retrospective analysis and a treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2008; 42 :86-91.
44. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1208 – 13.
45. Michaud A-P, Bauman MS, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic Diplegia and Other Motor disturbances in infants receiving interferon-Alpha. *Laryngoscope* 2004; 114: 1231– 6.
46. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vinca-ristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 168 – 71.
47. Reischle S and Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 809 – 13.
48. Schmults Ch. Laser Treatment of Vascular Lesions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 745 – 55.
49. Sánchez Carpintero I, Mihm MC, Waner M. Laser and intense pulsed light in the treatment of infantile haemangiomas and vascular malformations. *An Sist Sanit Navar*. 2004 ; 27 Suppl 1:103-15.
50. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO. Intralesional bleomycin injection treatment for haemangiomas and congenital vascular malformation. *Pediatr Surg Int* 2004; 19: 766 – 73.
51. Welsh O, Olazarán Z, Gómez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 639 – 42.
52. Garzón MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 281 – 6.
53. Ho J Kim, Colombo M and Frieden I. Ulcerated hemangiomas: Clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 962 – 72

Agradecimientos

A la Doctora Luz Marina Gómez Vargas por la foto número uno.
A la Doctora Mónica Chamorro por la foto número dos.
A la Doctora Luz Adriana Vásquez por la foto número cuatro.
A la Doctora Ana Patricia Jaramillo por su asesoría en láser de hemangiomas.

Preguntas

1. Según la Sociedad Internacional del Estudio de las Anomalías Vasculares, éstas se clasifican en:
 - a. Hemangiomas o malformaciones.
 - b. Tumores o malformaciones.
 - c. Hemangiomas capilares o hemangiomas cavernosos.
 - d. Marcas en fresa o manchas en vino de oporto.
2. Sobre la epidemiología de los hemangiomas infantiles, una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - a. Predominan en el sexo femenino.
 - b. 10% de los recién nacidos prematuros pueden presentarlos.
 - c. La toma de vellosidades coriónicas es un factor de riesgo.
 - d. Son más frecuentes en la cabeza y el cuello.
3. En cuanto a la etiología de los hemangiomas infantiles, es cierto, excepto que:
 - a. Se presenta por alteración en la vasculogénesis.
 - b. Los cromosomas 5 y Y están relacionados.
 - c. Hay embolización de las células placentarias a la piel.
 - d. Hay una alteración de las angiopoyetinas sobre el receptor Tie.
4. Sobre los hemangiomas segmentarios, una de las siguientes afirmaciones es falsa:
 - a. Se asocian con mayor riesgo de anomalías estructurales.
 - b. Son los hemangiomas que más se asocian con hemangiomas hepáticos.
 - c. Grandes hemangiomas segmentarios en la cara pueden hacer parte de Síndrome de PHACE(S).
 - d. Algunos hemangiomas segmentarios en la región de la barba requieren evaluación con laringoscopia.
5. De los hemangiomas congénitos, es cierto:
 - a. No presentan crecimiento en el período postnatal.
 - b. Se pueden diagnosticar desde la semana 12 con ecografía.
 - c. Son negativos para GLUT-1 y el factor Y de Lewis.
 - d. Los NICH requieren cirugía.
6. El estudio imaginológico más importante para evaluar las anomalías vasculares es:
 - a. Ecografía.
 - b. Resonancia magnética.
 - c. Tomografía.
 - d. Biopsia.
7. Los hemangiomas infantiles son positivos para los siguientes marcadores, excepto:
 - a. GLUT-1.
 - b. Merosina.
 - c. Factor Y de Lewis.
 - d. Marcador trofoblástico.
8. Sobre el tratamiento de los hemangiomas, una afirmación es verdadera:
 - a. Pueden tratarse con esteroides sistémicos a dosis de 3 a 5 mg/kg.
 - b. El uso de vincristina puede producir displejia espástica.
 - c. El principal láser utilizado es el Nd-YAG.
 - d. Los esteroides intralesionales no pueden utilizarse en hemangiomas perioculares.
 - e. El interferón alfa tiene una respuesta más rápida que los esteroides sistémicos.
9. Una indicación para operar un hemangioma es:
 - a. Cuando son pedunculados.
 - b. Cuando no responden a la terapia farmacológica.
 - c. Cuando el paciente va a entrar al colegio.
 - d. Cuando es un NICH.
10. Sobre los hemangiomas ulcerados es falso que:
 - a. Son dolorosos.
 - b. Es la complicación más frecuente.
 - c. Ulceraciones extensas requieren anestésicos tópicos como el EMLA.
 - d. El sangrado suele controlarse con compresión.
 - e. Se presentan más en la fase proliferativa.

Respuestas al cuestionario en la página 300

Análisis de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica entre 1999 y 2007

Analysis of the Journal of the Colombian Association of Dermatology and Dermatologic Surgery: 1999 to 2007.

Ana Francisca Ramírez,¹ Luis Fernando Cárdenas,² Jorge Hernán Ramírez.³

1. Médica Dermatóloga. Hospital Universitario del Valle. Fundación Valle del Lili.

2. Médico Dermatólogo. Universidad del Valle.

3. Médico. MSc Farmacología. Universidad del Valle.

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los artículos publicados en la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica entre 1999 y 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS: En este estudio descriptivo se identificaron y revisaron las revistas publicadas por la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica entre 1999 y 2007 con la finalidad de evaluar la calidad metodológica de los artículos publicados. Se realizó un análisis de la contribución por escuelas de dermatología.

RESULTADOS: Entre 1999 y 2002 se publicaron tres revistas por año; entre 2003 y 2007 se publicaron cuatro revistas por año. Se identificaron 32 revistas, en las cuales se publicaron 100 artículos de revisión y educación médica continua, 34 artículos de investigación (un ensayo clínico controlado), un artículo de reflexión y 231 casos clínicos.

DISCUSIÓN: En el análisis efectuado se encontraron como fortalezas la periodicidad de la publicación, la participación de las escuelas de dermatología del país en la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Como debilidades resaltan los pocos artículos de investigación publicados y que no esté indizada en el Publindex de Colciencias.

CONCLUSIONES: Se encontró una baja frecuencia de publicaciones de alto nivel epidemiológico en el área de investigación clínica. Se presentan algunas recomendaciones para mejorar la calidad científica de la revista y aumentar su impacto.

PALABRAS CLAVE: Investigación, inspección de la calidad, publicación.

Correspondencia:

Ana Francisca Ramírez

anafranciscar@gmail.com

Recibido: Octubre 5 de 2008.

Aceptado: Noviembre 3 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

OBJECTIVE: To evaluate the published articles on the Journal of the Colombian Association of Dermatology and Dermatologic Surgery from 1999 to 2007.

MATERIALS AND METHODS: Articles published in the Journal of the Colombian Association of Dermatology and Dermatologic Surgery from 1999 to 2007 was analyzed with the aim to evaluate their methodological quality. In addition, an analysis of published articles by dermatological schools from Colombia was performed.

RESULTS: The Journal published three issues from 1999 to 2002, and four issues from 2003 to 2007. In total, thirty-two (32) issues of the journal were analyzed, containing one hundred (100) review articles, thirty-four original articles (including one Controlled Clinical Trial), one perspective article and 231 case reports. The Universidad de Antioquia and Universidad del Valle published the

major number of original and review articles respectively.

DISCUSSION: The main strengths of the Journal are the regularity of publication and the frequent participation among dermatological schools from Colombia. The main weaknesses are the insufficient publication of original articles and the absence of Publindex category.

CONCLUSIONS: The Journal has low frequency publications of high epidemiological quality on clinical research. This article includes recommendations to increase the scientific quality of the journal and to improve their impact.

Introducción

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica se creó en julio de 1991. Su publicación desde entonces ha sido periódica. Entre 1991 y 2002 se publicaron tres ejemplares por año; desde el año 2003 se han publicado cuatro ejemplares anuales de forma ininterrumpida.

En este estudio se hizo una evaluación manual de los ejemplares de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica entre 1999 y 2007, con el objetivo de realizar un análisis sobre la calidad de los artículos publicados. Se comparó la información obtenida con las normas que establece Colciencias, con el objetivo de evaluar la calidad de la Revista y así poder efectuar las correcciones necesarias para obtener la indización de la Revista en el Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas (Publindex).^{1,2}

Se realizó adicionalmente un análisis sobre la participación de las diferentes escuelas de dermatología del país en los artículos publicados.

Materiales y métodos

Se emprendió una revisión manual de los ejemplares publicados entre 1999 y 2007. Para cada revista se revisaron y cuantificaron los artículos publicados y se clasificaron en artículos de revisión y educación médica continua, artículos de investigación, artículos de reflexión y casos clínicos.

Posteriormente se analizó la contribución de las diferentes escuelas de dermatología en la publicación de los artículos de investigación, de reflexión y de revisión. Se puso énfasis en estos tres tipos de artículos debido a que son los que tiene en cuenta el Índice Bibliográfico Nacional Publindex en el análisis de la calidad científica de las revistas que buscan estar indizadas.

Se realizó además un análisis de la revista con énfasis en las características y requisitos exigidos por Colciencias para la indización de las revistas científicas.

Se realizó una estadística descriptiva utilizando medidas de frecuencia, y los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

Resultados

Entre 1999 y 2007 se publicaron 34 artículos de investigación (**FIGURA 1**).

Entre 1999 y 2007 se publicaron 100 artículos de revisión y educación médica continua (**FIGURA 2**).

Entre 1999 y 2007 se publicaron 231 artículos sobre casos clínicos (**FIGURA 3**).

De los artículos de investigación publicados, la institución universitaria con mayor número de trabajos publicados es la Universidad de Antioquia con siete artículos. La Universidad del Valle, la Universidad Javeriana (Hospital Federico Lleras Acosta), el C.E.S. y la Universidad Pontificia Bolivariana publicaron tres artículos de investigación, respectivamente, en los años estudiados. La Universidad Militar Nueva Granada, la Universidad de Caldas, el Instituto Nacional de Cancerología y la Fundación FADER publicaron dos artículos cada uno en el tiempo estudiado. La Universidad Nacional de Colombia, la Universidad de Boyacá y la Universidad de Bucaramanga publicaron un artículo cada uno en el lapso analizado. Los restantes cuatro trabajos de investi-

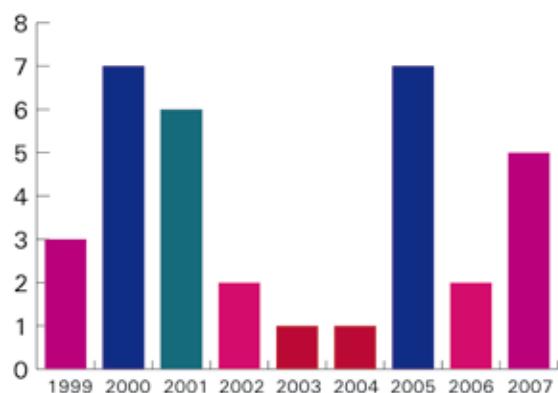


FIGURA 1: Número de artículos de investigación por año.

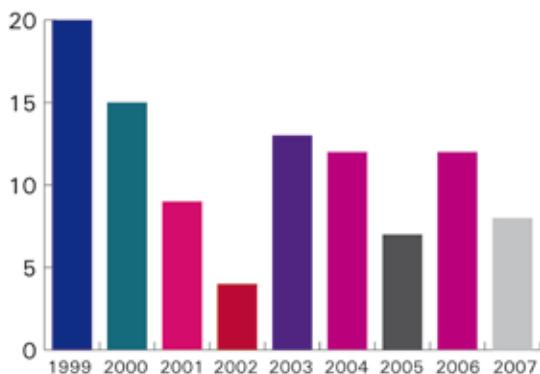


FIGURA 2: Número de artículos de revisión por año.

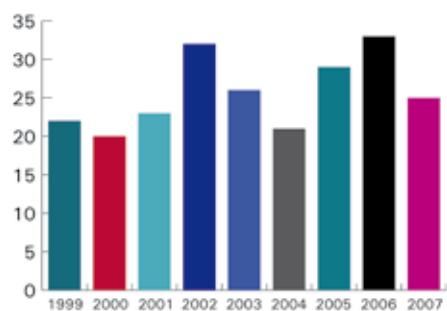


FIGURA 3: Número de casos clínicos por año.

gación fueron realizados por dermatólogos sin ninguna afiliación institucional (**FIGURA 4**).

La contribución por universidades a los artículos de revisión revela que la mayor participación en este tipo de trabajos ha sido de la Universidad del Valle (33 artículos), de dermatólogos sin afiliación institucional anotada en el artículo (15 artículos) y de la Universidad Pontificia Bolivariana (14 artículos) (**FIGURA 5**).

Entre 1999 y 2007 se publicó un artículo de reflexión, del grupo del Instituto Nacional de Cancerología.

Discusión

El análisis de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica muestra como fortalezas la posibilidad que le brinda a la comunidad dermatológica de Colombia de publicar el conocimiento local, así como la periodicidad de la Revista a través de 17 años.

Para hacer un paralelo entre la revista y las condiciones requeridas para ser clasificable en el Índice Bibliográfico Nacional, es necesaria una breve revisión de las características requeridas por Colciencias. El Índice Bibliográfico Nacional Publindex clasifica las revistas en tres categorías: A1, A2, B y C según criterios de calidad

que se analizan dos veces por año.²

En las revistas sometidas al servicio permanente de indexación se analizan ciertas características que deben ser cumplidas para poder ingresar a Publindex, que son:

1. Contar con el ISSN.
2. Tener comité editorial y contar con un editor responsable de la publicación.
3. Tener una periodicidad declarada y respetada.
4. Tener como función esencial la publicación de resultados de investigación.
5. Los artículos deben ser sometidos a evaluación por árbitros especializados en el campo cubierto por la Revista. El proceso de arbitraje de los documentos debe ser presentado explícitamente en las orientaciones para los autores.
6. Tener una apertura a las comunidades especializadas en el campo de la ciencia y la tecnología cubierto por la Revista.²

Los requisitos básicos que debe tener una publicación para ser clasificable son:

1. Cumplimiento con las características de las revistas científicas.
2. Cumplimiento del Depósito Legal para las revistas en papel.
3. Aceptación por parte del editor de las condiciones para la clasificación y del proceso para realizar la clasificación de las revistas.
4. Aceptar enviar la información sobre los nuevos fascículos que se vayan publicando.
5. Enviar la información utilizando los medios que se han dispuesto para tal fin.
6. Responsabilizarse de la veracidad de la información suministrada. Colciencias se reserva, por su parte, el derecho de verificar cualquier información suministrada y de exigir soportes sobre la misma cuando lo considere necesario.²

Existen además unos criterios generales de clasificación en donde se analizan: la calidad científica, la calidad editorial, la estabilidad y la visibilidad y reconocimiento nacional e internacional.²

En cuanto a la calidad científica, los artículos de mayor importancia son:

1. artículos de investigación científica y tecnológica
2. artículos de reflexión
3. artículos de revisión.

La calidad editorial se verifica por el cumplimiento de las normas editoriales que caracterizan a las publicaciones seriadas en el campo de la ciencia y la tecnología.²

La visibilidad y el reconocimiento nacional e internacional son un punto de gran importancia en el mundo

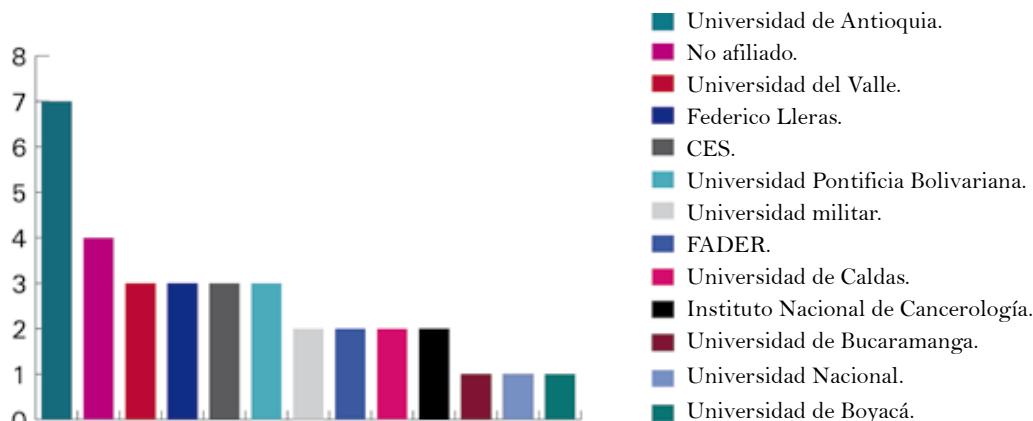


FIGURA 4: Artículos de investigación y universidades.

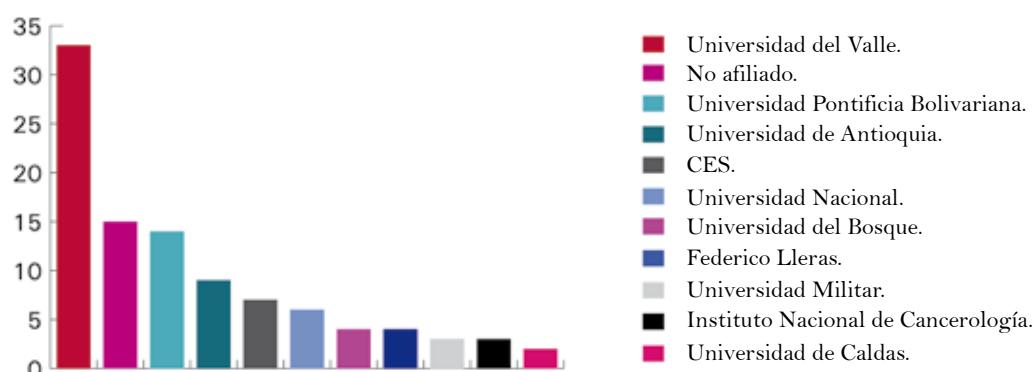


FIGURA 5: Artículos de revisión y universidades.

actual. Los criterios de clasificación para este campo son: los niveles de circulación y de accesibilidad de la revista, las formas y los niveles de distribución, la integración en las bases bibliográficas secundarias nacionales e internacionales, la existencia de colecciones completas en la Biblioteca Nacional, la Biblioteca Central de la Universidad Nacional de Colombia, la Biblioteca del Congreso y en bibliotecas departamentales.

Comparando los requisitos básicos impuestos por Colciencias para ingresar al Índice Bibliográfico Nacional con las características de la Revista, podemos constatar que los parámetros básicos de clasificación se están cumpliendo. Algunas de las normas editoriales se han modificado en los últimos años para adaptarse a los requisitos que caracterizan a las publicaciones seriadas en el campo de la ciencia y la tecnología. Se modificó el comité editorial y se creó el comité científico para tener un mejor respaldo en la revisión de la calidad científica de los artículos. Se está publicando la fecha de recepción y de aprobación de cada artículo así como la afiliación institucional de los autores. Se modificaron recientemente las instrucciones a los autores para especificar abiertamente el método de evaluación por pares que se lleva a cabo para escoger los artículos que van a ser publicados y sugerir correcciones a los autores.

Se puede afirmar que la Revista cumple con el número mínimo de artículos anuales de tipo 1, 2 y 3 para ser indizada en la categoría C, pero es de gran importancia aumentar el número de artículos de investigación para poder adquirir mayor solidez. Es preocupante la poca participación de las universidades del país con escuelas de dermatología en estudios de investigación publicados en la Revista. La no indización de la Revista genera apatía para publicar estudios de este tipo, y la falta de estudios de investigación publicados disminuye la credibilidad científica de la Revista. Teniendo en cuenta que para ser indizadas las revistas deben tener como función esencial la publicación de resultados de investigación, es indispensable encontrar la forma de motivar a la comunidad dermatológica a participar en la Revista con trabajos de investigación de alta calidad epidemiológica; meta que es difícil de lograr dada la poca recompensa que obtiene en el país el investigador.

Con respecto a los criterios generales de clasificación en

donde se analizan la calidad científica, la calidad editorial, la estabilidad y la visibilidad y reconocimiento nacional e internacional, podemos destacar la estabilidad ganada por la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, ya que fue creada en 1991, y su publicación ha sido ininterrumpida. Desde el año 2003 se publican cuatro ejemplares por año.

Otra fortaleza es ser el órgano de expresión de las distintas escuelas de dermatología del país, lo que la ubica como una publicación representativa del desarrollo de la especialidad dermatológica en el país, y cuenta con artículos realizados por los principales exponentes de las distintas subespecialidades en dermatología.

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica hasta el 2007 tuvo como principal medio de visibilidad el medio físico, pues aunque la publicación virtual estaba incluida en la página web oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica existía poca regularidad en la publicación digital de la Revista y los números en algunos casos no estaban disponibles o estaban incompletos. Por este motivo se decidió crear una página web independiente de la Revista. La dirección electrónica de la revista es www.revistasocolderma.com que funciona con regularidad desde enero del 2008. Esta página web es además indispensable para ser indizada en otras bases de datos electrónicas a las que antes no se podía aplicar. En este momento la Revista está indizada en Imbiomed y se está trabajando en su inclusión en otras bases de datos.

Conclusiones

Se encontró una baja frecuencia de publicaciones de alto nivel epidemiológico en el área de investigación clínica. Debe continuarse el esfuerzo para lograr la indización de la Revista tanto en Publindex como en otras bases de datos para aumentar su visibilidad.

Se debe hacer un esfuerzo de parte de las escuelas de dermatología para aumentar el número de artículos originales en la Revista.

En este momento se está aplicando para la segunda clasificación anual de Publindex. Sólo hasta el mes de enero de 2009 se tendrá este resultado, independiente de éste, la revista seguirá cumpliendo con su labor esencial, que es difundir el conocimiento de la dermatología de Colombia.

Referencias

1. Ortiz N, Rodríguez M, Ardila E, Sánchez R, Maza A, Triana J, Abenoza L. Análisis de la Revista Colombiana de Cancerología (1941-2003). Revista Colombiana de Cancerología. 2004; 8:54-9.
2. Colciencias. Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas. Disponible en: <http://www.colciencias.gov.co/divulgacion/publindex.htm>.

Barrera epidérmica en dermatitis atópica

Epidermal barrier in atopic dermatitis.

Florinda María Busi.¹

1. Residente de cuarto año de Dermatología, Universidad del Valle.

Correspondencia:

Florinda María Busi.

Email: polybusi@yahoo.com

Recibido: Noviembre 5 de 2008.

Aceptado: Diciembre 3 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La barrera epidérmica interactúa con el medio ambiente y sirve de barrera física, crucial para la homeostasis fisiológica. Una de sus más importantes funciones es la protección de la invasión de agresores externos y la permeabilidad cutánea. Se requiere de un equilibrio en la integridad estructural y bioquímica para defenderse de factores endógenos o exógenos potenciales de causar daño. Además, existen condiciones genéticas o adquiridas determinantes en la composición molecular de dicha barrera epidérmica y de sus propiedades. La dermatitis atópica (DA), una dermatosis inflamatoria crónica, compleja genéticamente, y con un fuerte componente medioambiental, ha sido estudiada ampliamente como patología modelo en la disrupción de la barrera cutánea. Se caracteriza por tener un aumento en la proliferación y alteración en la diferenciación epidérmica, que incluye cambios en la composición de los lípidos, en la expresión de queratinas y proteínas estructurales; entre ellas la filagrina, que tiene un importante papel en la conformación de la envoltura cornificada y en la humectación de la piel. Se revisará la función de la barrera epidérmica, las alteraciones encontradas en DA, los disturbios en la barrera inmune, antimicrobiana y la influencia de factores genéticos y medioambientales en esta patología.

PALABRAS CLAVE: Barrera Epidérmica, Dermatitis Atópica, Filagrina.

Summary

The epidermal barrier interfacing the environment, serves as a physical barrier that is crucial for physiological homeostasis. One of its most important function is the protection of invasion harmful organisms and the skin permeability. A balance is required between structural and biochemical integrity for endogenous and exogenous influences, that are potential harmful. Furthermore there are determinanted genetics and acquired conditions in molecular composition and in properties of this epidermal barrier. Dermatitis atopica (DA), a chronic inflammatory dermatosis, genetically complex, and with a strong environmental component, has been extensively studied like a model disease of disruption of the skin barrier. Characterized by increased epidermal proliferation and disturbed differentiation, including changes in lipid composition, in keratins and structural proteins expression like filaggrin, with an important role in the cornified envelope conformation and in skin humectation.

This review focuses on the epidermal barrier function, alterations finding in DA, disturbed immune barrier, antimicrobial barrier and the influence of genetics and environmental factors in this pathology.

KEY WORDS: Epidermal Barrier, Atopic Dermatitis, Filagrin.

Barrera epidérmica

La piel está compuesta por diferentes tipos de capas protectoras. Incluye una barrera física, el estrato córneo; la barrera bioquímica o antimicrobiana del sistema inmune innato, compuesta por lípidos, ácidos, lisozimas y péptidos antimicrobianos y la barrera inmune que comprende el sistema inmune humorar (inmunoglobulinas) y celular (linfocitos, células dendríticas, macrófagos).¹ La capa córnea, la capa más externa de la epidermis, es una barrera protectora que impide la invasión de microorganismos y partículas antigenicas. Su formación resulta del proceso de proliferación y diferenciación de los queratinocitos, que inicia en la capa basal, y se caracteriza por una alteración en la expresión de proteínas, que depende de la localización de la célula en la epidermis y el sitio anatómico de la piel.^{2,3}

En los queratinocitos ocurren numerosas reacciones bioquímicas durante la transición de la capa basal hacia el estrato espinoso, el granuloso y finalmente al estrato córneo, que incluyen la síntesis de queratinas basales (K5 y K14) y suprabasales (K1 y K10), y de proteínas asociadas a la envoltura cornificada.⁴ Las células pierden su núcleo, el DNA es degradado, las organelas plasmáticas y el contenido celular susceptible de proteólisis son destruidos, se pierde el potencial de síntesis de proteínas, y se diferencian a corneocitos herméticamente empaquetados en una elástica e impermeable capa, el estrato córneo. La envoltura cornificada está compuesta por diferentes proteínas: filagrina, loricrina, tricohialina, proteínas pequeñas ricas en prolina, involucrina, filamentos intermedios de queratina. Estas proteínas están entrecruzadas por acción de las transglutaminasas.

La diferenciación terminal es un proceso altamente coordinado en el cual los queratinocitos alteran la ex-

presión de sus genes para permitir la producción de una barrera impermeable en la superficie externa de la piel. Se necesita un equilibrio preciso entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos, y variaciones en estos procesos, así como anomalías genéticas en los genes que codifican las proteínas componentes de la envoltura cornificada pueden llevar a una estratificación y queratinización anormales.⁵

En la superficie intracelular de las membranas plasmáticas de las células de las capas espinosa y granulosa la involucrina y la envoplaquina se entrecruzan para formar la envoltura cornificada. Este proceso inicia en la membrana plasmática interdesmosomal y es seguido por la adición de elafín, proteínas ricas en prolina y loricrina. La membrana plasmática, rica en fosfolípidos, es reemplazada por una capa que contiene ceramidas, y que se une de manera covalente con la involucrina, la envoplaquina y la periplaquina a través de uniones hidroxíester por acción de la transglutaminasa.¹

La síntesis de lípidos ocurre dentro de los queratinocitos de las capas epidérmicas nucleadas. Son almacenados en cuerpos lamelares llamados también cuerpos de Odland (organelas derivadas del aparato de Golgi), que son ultraestructuralmente visibles a nivel de la capa espinosa superior y en la capa granular. El contenido de los cuerpos lamelares es secretado en los espacios intercelulares de la interfase capa granulosa-capa córnea.⁶ Contienen principalmente fosfolípidos, glucosilceramidas y colesterol, así como enzimas hidrolíticas que convierten fosfolípidos, glucosilceramidas y esfingomielinas en ácidos grasos libres y ceramidas. Los lípidos del estrato córneo están compuestos por cantidades equivalentes de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Las ceramidas derivan de la hidrólisis de las esfingomielinas por acción de la enzima esfingomielinasa.⁷ (FIGURA 1).

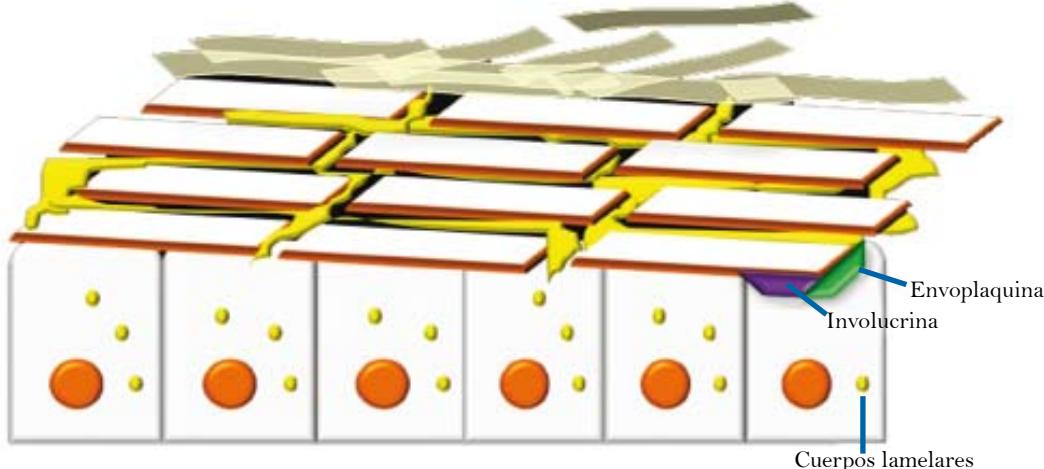


FIGURA 1:
Barrera epidérmica.

Alteraciones en la barrera epidérmica en dermatitis atópica (DA)

Permeabilidad Cutánea

La capa córnea es una efectiva barrera de permeabilidad: impide la penetración de sustancias nocivas, agentes químicos, microorganismos y alergenos. También minimiza la pérdida transepitelial de agua (TEWL), protegiendo así de la deshidratación. Si se disminuyen las capas de corneocitos y los lípidos epidérmicos, se aumentará la TEWL y la entrada de sustancias agresivas.

La TEWL, como marcador de función de barrera, se encuentra dos veces aumentada en la piel no afectada de pacientes con dermatitis atópica y cuatro veces aumentada en las lesiones de estos mismos, comparado con la piel de controles normales. La capa externa de la barrera epidérmica en estos pacientes también está alterada y permite la penetración de sustancias nocivas, especialmente alergenos como ácaros del polvo casero, polen, caspa de gatos, que inician una respuesta inmune.

En los pacientes con dermatitis atópica también hay alteración en la composición de lípidos del estrato córneo. Existe una disminución en los lípidos totales, fosfolípidos y colesterol, así como un aumento en ácidos grasos libres y esteroles. La disminución en los fosfolípidos refleja un decremento en el contenido de esfingolípidos, específicamente esfingomielina. También se ha encontrado disminución de ceramidas en piel no afectada y en lesiones de pacientes con DA.⁸

Acidos grasos esenciales

Durante más de setenta años se ha sabido que la deficiencia de n-6 ácidos grasos libres esenciales (EFA) conlleva procesos inflamatorios en la piel en animales y humanos. En DA no hay deficiencia del ácido linoleico, pero se ha propuesto que la conversión de ácido

linoleico en γ ácido linoleico podría estar alterada. Por esto se han desarrollado terapias tópicas y sistémicas de administración del γ ácido linoleico. Los estudios han mostrado resultados contradictorios⁹.

Proliferación y diferenciación epidérmica

El eccema representa una dermatitis descamativa con cambios epidérmicos visibles tanto clínica como histológicamente. En DA existe un aumento en la proliferación epidérmica tanto en la piel no lesional como en la piel afectada. Este aumento en la proliferación se acompaña de disturbios en la diferenciación.

Filagrina

La filagrina es una proteína intracelular que se genera durante el proceso de cornificación a partir de su precursor profilagrina, un polipéptido de 500 kDa altamente fosforilado, rico en histidina y que se almacena en los gránulos de queratohialina (FIGURA 2). La profilagrina es funcionalmente inactiva y es procesada proteolíticamente a filagrina durante su transición de la capa granulosa a los corneocitos.^{10,11} La filagrina inicialmente agrega los filamentos de queratina en fibrillas de queratina (de ahí su nombre, filaggrin: filament aggregation protein), y su proteólisis durante la descamación origina ácidos grasos aminados: ácido transurocánico y pirrolidón carboxílico. Estos metabolitos actúan como osmolitos, atrayendo agua a los corneocitos y aportando así a su hidratación¹²⁻¹³.

La caspasa 14 es la enzima proteolítica que media el proceso de profilagrina a filagrina *in vivo* y por eso es indispensable en la maduración de la epidermis y la formación del estrato córneo.

Se ha demostrado que en ratones carentes de caspasa 14 existe una perturbación en la función de barrera, demostrada por un aumento en la pérdida transepitelial de agua, que afecta la osmolaridad y la humectación, así como disminuye la capacidad para prevenir el fotodano inducido por la irradiación ultravioleta B¹⁴⁻¹⁵.

El gen que codifica la filagrina, FLG, se encuentra en el cromosoma 1q21 dentro del llamado complejo de diferenciación epidérmica, una región que también alberga genes de otras diferentes proteínas que se expresan durante la diferenciación terminal de los queratinocitos. Consiste en un dominio N-terminal S100 unido al calcio, seguido de un dominio B y una región central organizada en tandem de unidades repetidas del polipéptido de filagrina, cada uno de aproximadamente 35 kDa. Son divididos proteolíticamente y seguidos de desfosforilación.

Existen diez polipéptidos de filagrina homólogos y sólo ligeramente diferentes genéticamente¹⁶.

Mediante inmunohistoquímica se ha observado dismi-

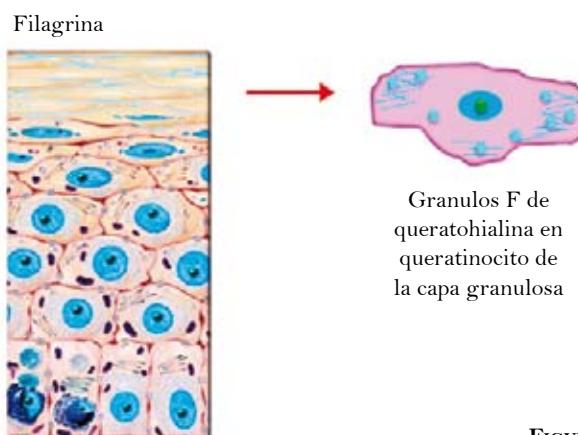


FIGURA 2

nución en la expresión de filagrina en la piel de pacientes con ictiosis vulgar (IV) y en dermatitis atópica. Smith y col. demostraron que la IV es causada por mutaciones de pérdida de función en el gen FLG, y en particular, dos mutaciones comunes de codones de terminación prematura (PTC), R501X y c.2282del4. Estos investigadores demostraron que la IV es una enfermedad semidominante con una penetrancia incompleta (90% en homocigotos). Los heterocigotos presentan leve descamación o no tienen manifestaciones, mientras los homocigotos o heterocigotos combinados presentan una forma grave de la enfermedad con piel descamativa, seca y alteraciones en la función de barrera.¹⁷⁻²²

Mutaciones en FLG predisponen a DA

La dermatitis atópica es una enfermedad compleja genéticamente, con un fuerte componente medioambiental. La asociación clínica entre IV y DA es bien conocida, aunque la genética en DA no ha sido descifrada totalmente, y las bases moleculares aún son desconocidas para estas condiciones comunes. Además de la asociación clínica entre IV y DA, la piel de los pacientes con DA también tiene un decremento en la expresión de FLG. Se ha demostrado la relación de la DA con un locus en 1q21 (así como con otros diferentes locus) y la relación entre un particular alelotipo FLG y el fenotipo de piel seca.

En un estudio pionero se encontró que las mutaciones originadas por PTC, p.R501X y c.2282del4, eran muy comunes en la población general y ocurrían en aproximadamente el 10% de los individuos europeos. Los autores demostraron que la DA se manifestaba en portadores heterocigotos para estas mutaciones en FLG con un riesgo relativo para DA de 3.1, lo cual implica una relación causal. Esta demostración inicial de las mutaciones en FLG en DA también se ha encontrado en otras poblaciones que incluyen diferentes países europeos, Japón y China. Estudios posteriores han demostrado específicamente que estas mutaciones predisponen a un inicio temprano de DA, la cual persiste en la edad adulta.

La importancia de la filagrina en el desarrollo de la DA también se ha sugerido en casos de DA no asociados con mutaciones específicas en FLG. La inflamación de la piel en DA se asocia con un aumento en la expresión de citoquinas, como IL4 e IL13; ambas reducen la expresión del gen y la proteína filagrina en los queratinocitos. Además, aunque parece que aproximadamente el 50% de todos los casos de DA pueden ser explicados por la presencia de al menos un alelo FLG nulo, un defecto adquirido en la filagrina podría también estar presente en ciertos individuos cuya DA es debida a otras alteraciones heredadas o adquiridas.²³⁻³³

Mutaciones en FLG: Asociación de DA y asma

DA hace parte del complejo de enfermedad atópica junto con asma y rinitis alérgica. Los pacientes exhiben con frecuencia elevaciones en los niveles de IgE y eosinofilia. La frecuencia de enfermedad atópica en los países industrializados ha aumentado continuamente y ahora afecta acerca del 20% de algunas poblaciones. Una importante observación realizada en los estudios es que las mutaciones en FLG en pacientes con DA se asocian también con asma, aunque sólo con asma en combinación con DA y no con asma sola. La deficiencia en la filagrina en la IV y DA resulta en anomalías en la barrera epidérmica, y estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el asma en personas con DA sea secundaria a una sensibilización por un defecto primario en la barrera epidérmica.^{24, 34-37}

Esta hipótesis de que una alteración en la función de la barrera epidérmica esté implicada en el desarrollo de asma en ciertos pacientes con DA se apoya en la observación de la ausencia de filagrina en la mucosa bronquial.³⁸ Existen datos recientes que demuestran una asociación entre mutaciones en FLG y DA con altos niveles séricos de IgE y sensibilización alérgica concomitante.³⁹

Hay entonces un nuevo paradigma en el cual los mecanismos moleculares responsables de defectos cutáneos primarios se extienden más allá de alteraciones en la función de barrera hacia alergias sistémicas.

Un interrogante importante es por qué en el contexto de mutaciones similares en FLG en IV y DA son tan diferentes estas enfermedades fenotípicamente. Además, ¿por qué sólo algunos pacientes (50%) de los que tienen estas mutaciones y DA desarrollan asma y alergias sistémicas? Es probable que existan modificaciones adicionales en estos genes aún por esclarecer y que factores medioambientales contribuyan al fenotipo clínico en DA. En este contexto se debe tener en cuenta que existen otros loci genéticos identificados en ciertos pacientes con DA en el análisis del eslabonamiento. Aparentemente la complejidad genética y los cambios en el ambiente son razones, al menos en parte, para el espectro fenotípico de la DA.⁵

Mutaciones en FLG: Otras asociaciones clínicas

PSORIASIS: Diversos informes han concluido que no existe asociación entre las mutaciones p.R501X y c.2282del4 y el fenotipo de la psoriasis.⁴⁰⁻⁴²

ALOPECIA AREATA (AA): El análisis de una cohorte de 449 pacientes con alopecia areata encontró que existía una asociación significativa entre alopecia areata y pacientes con DA que tenían mutaciones en FLG. Los por-

tadores de estas mutaciones se asociaron con la forma más grave de alopecia areata, lo que sugiere que estas anomalías genéticas podrían también ser modificadores de la gravedad en la presentación clínica de la alopecia areata. No se reveló asociación de las mutaciones en FFLG con AA sin combinación de DA⁴³.

ICTIOSIS LIGADA AL X (ILX): En un estudio de casos se examinaron dos hermanos con ILX. Uno presentaba las típicas escamas finas, mientras el otro tenía una descamación más pronunciada. Ambos eran portadores de la mutación en el gen de la sulfatasa esteroidea STS, pero el paciente con mayor gravedad de la enfermedad también era portador heterocigoto de la mutación p.R501X. Los autores concluyeron que una disrupción en la diferenciación epidérmica en diferentes vías, en este caso por mutaciones en STS y FFLG, pueden incrementar la gravedad del fenotipo en ILX, y el grado de la expresión de la filagrina podría también actuar como un modificador genético en otras enfermedades de la piel, heredadas o adquiridas⁴⁴.

Involucrina y citoqueratinas

Mediante inmunohistología y Western Blott se han determinado las queratinas y proteínas epidérmicas en DA. Usando el marcador Ki-67 se encuentran células nucleadas dos veces por encima del nivel normal en piel no lesional y un aumento cinco veces del nivel de estas células nucleadas en la piel afectada. Mediante inmunotinción en piel no lesional, y especialmente en piel lesionada, se ha encontrado una expresión prematura de involucrina desde la parte media de la capa espinosa. Sin embargo, la cantidad de involucrina encontrada es menor que en personas sin DA y esta puede ser la razón de la disminución de uniones hidroxiceramidas con la envoltura cornificada.

La intensidad de la tinción para la filagrina fue mucho menor tanto en piel no lesional como afectada de DA, y en la piel afectada la filagrina no alcanza el nivel de la capa córnea, lo cual es importante para la capacidad de unión al agua y puede explicar resequedad de la piel en estos pacientes.

La inmunotinción para citoqueratina K5 en pacientes sanos se restringió a la capa basal. En la piel no lesional de DA la tinción se extendió hacia capas suprabasales pero continuó más intensa en la capa basal. En la piel afectada la tinción para K5 se distribuyó equitativamente en todas las capas nucleadas. La citoqueratina K6, asociada a proliferación, sólo se expresó en la piel lesional, mientras la K10 asociada a diferenciación suprabasal se expresó en la parte superior de la capa espinosa y en la capa granulosa de la piel afectada, pero su concentración se redujo en la parte inferior de la capa espinosa. La queratina K16 asociada a proliferación mostró intensa

tinción en la parte media y superior de la capa espinosa en la piel no lesional, y en todas las capas suprabasales de la piel lesional. K17 asociada a inflamación se encontró en todas las capas suprabasales de la piel lesional. La disrupción de la barrera epidérmica induce la expresión de citoqueratinas K6, K16, K17, y la expresión suprabasal de K10, mientras produce una reducción en la expresión de citoqueratinas basales K5 y K1⁴.

Deficiencias en involucrina, envoplaquina, periplaquina y alteración de la barrera epidérmica

La envoltura cornificada (EC) se forma por las uniones cruzadas entre proteínas y lípidos por acción de la transglutaminasa en las capas epidérmicas externas. Las tres proteínas que primero se incorporan son la involucrina, la envoplaquina y la periplaquina. La involucrina se une con todas las demás proteínas de la EC y es el principal sustrato para la transglutaminasa 1, que media las uniones ω -hidroxiceramidas. Es codificada por el cromosoma 1q21. La envoplaquina y la periplaquina pertenecen a la familia de proteínas plaquinas y son codificadas por genes distintos a los pertenecientes al complejo de diferenciación epidérmica.

En estudios previos la pérdida en la expresión de cualquiera de estas proteínas no comprometió significativamente la función de barrera de los ratones: los animales fueron viables, fértiles, y no tuvieron anomalías obvias en la piel. De modo similar, ratones deficientes de loricrina, que comprende cerca del 80% de la masa proteica de la EC, tuvieron sólo un leve eritema transitorio. Estos estudios indican que la composición precisa de las proteínas de envoltura no es un factor determinante para su función y supone la existencia de mecanismos compensatorios fuertes para la pérdida individual de estas proteínas. Para estudiar la función combinada de estas proteínas se realizó un estudio en el que se gene-raron ratones deficientes de los genes para la involucrina, la envoplaquina, la periplaquina. Estos ratones tuvieron un retardo en la formación de la barrera epidérmica durante el desarrollo embrionario y presentaron hiperqueratosis postnatal con una acumulación anormal de células cornificadas, lo cual resultó en una descamación anormal. La EC se formó pero fue ultrastructuralmente anormal, con disminución en el contenido de lípidos y menor integridad mecánica. La expresión de proteasas se redujo y el inhibidor de proteasa, serpina 1b, se intensificó resultando en una disminución general de la actividad proteolítica epidérmica. Enzimas como la transglutaminasa 1 y proteínas estructurales como la filagrina requieren de un proceso proteolítico para alcanzar su actividad biológica, y la descamación es facilitada por la degradación de las proteínas de los

corneodesmosomas. En estos ratones se observó defectos en el procesamiento de la filagrina y retraso en la degradación de desmogleína 1 y corneodesmosina. La morfología anormal de los corneodesmosomas fue una consecuencia directa de la ausencia combinada de estas proteínas. El decremento en la actividad de proteasas en la epidermis de estos animales fue responsable del retraso en la descamación de los corneocitos. La pérdida de involucrina, envoplaquina y periplaquina fue predictor de los disturbios en la formación de la EC. Estas proteínas son sustrato para la unión covalente de ω -hidroxiceramidas y hubo una reducción en la incorporación de lípidos a las capas cornificadas por ausencia de sustrato y no por defectos en la biosíntesis lipídica. En conclusión, estos datos suponen que polimorfismos en involucrina, envoplaquina, periplaquina pueden contribuir a la susceptibilidad de enfermedades como IV y DA.⁴⁵

Barrera bioquímica

La barrera bioquímica o el sistema inmune innato contiene diversos péptidos antimicrobianos conocidos como catelicidinas (LL-37), β -defensinas, psoriasinas y RNase7. Algunos de estos péptidos como las catelicidinas y β -defensina-2 y -3 están presentes en cantidad insignificante en la piel normal, pero se acumulan en piel afectada por enfermedades inflamatorias como psoriasis. Se ha demostrado que no existe aumento en B-defensina-2 y -3, y LL-37 en DA comparado con piel normal, en contraste con psoriasis. Puede haber una falta intrínseca en la activación de péptidos antimicrobianos en D que explica las frecuentes infecciones bacterianas vistas en estos pacientes, mientras en psoriasis son raras. La causa del defecto en la activación de estos péptidos en DA es desconocida.⁴⁶⁻⁴⁷

Medio ambiente y barrera epidérmica

El aumento en la incidencia de DA podría explicarse por una disfunción de barrera causada por cambios en el estilo de vida o en el clima. El estrés psicológico parece que aumenta la irritabilidad de la piel.⁴⁸ El uso excesivo de jabón, detergentes y champú puede producir irritación de la piel y afectar la función de barrera. El aire acondicionado y una inadecuada ventilación aumentan la exposición a antígenos ambientales como ácaros del polvo casero y polen. Los antígenos pueden también penetrar la barrera intestinal de los bebés que son alimentados prematuramente con proteínas animales. También se ha dicho que la piel de estos pacientes se puede hacer vulnerable a la sensibilización por la exposición a la polución atmosférica.

Tasa aumentada de infecciones

La barrera antimicrobiana también está comprometida en estos pacientes. La colonización por *Estafilococo aureus* es alta en la piel afectada, pero la piel clínicamente normal también tiene recuentos altos de colonias.^{49,50} Las infecciones secundarias manifestadas como impétigo, foliculitis, abscesos o celulitis, son complicaciones frecuentes en el manejo de esta enfermedad. Además la colonización por *Estafilococo aureus*, productor de superantígenos, exacerbía la enfermedad con aumento generalizado de IgE y producción de IgE específica dirigida contra exotoxinas de estafilococcicas.^{50,51}

Los pacientes con DA también son susceptibles a infecciones cutáneas virales que incluyen molusco contagioso y herpes simple. Las infecciones recurrentes por herpes simple en estos pacientes pueden inducir eccema herpético (EH).⁵² El EH también ocurre en S. Wiskott-Aldrich, S. Netherton, enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey. Estas son enfermedades monogénicas cuyas mutaciones llevan a defectos epidérmicos que incluyen defectos en la función de barrera cutánea. Es probable que alteraciones en la función de barrera epidérmica en DA sean cruciales para el desarrollo del EH.⁴

En un estudio de pacientes atópicos y pacientes atópicos con EH se encontró gran disminución en la expresión de catelicidina en la piel de los pacientes atópicos que tuvieron eczema herpético, y aunque los pacientes con DA también presentaron niveles disminuidos de este péptido, los individuos con los niveles más bajos de catelicidina fueron susceptibles a padecer EH.

La falta de esta molécula podría servir como biomarcador de pacientes a riesgo de infecciones virales cutáneas diseminadas. También se encontraron niveles séricos mayores de IgE en pacientes con EH comparados con los pacientes con DA sin EH. La IgE sérica también podría servir como marcador de los niveles de catelicidina en la piel de atópicos y atópicos con EH.⁵³

Los dermatofitos y diversas especies de *Malassezia* infectan a los individuos atópicos y pueden estimular la producción de IgE específica.⁵⁴ De este modo, la falla en la barrera de permeabilidad favorece infecciones secundarias y recíprocamente la colonización de patógenos y la infección agravan la anormalidad de la barrera epidérmica.

Genética y alteración de la barrera epidérmica

Se ha propuesto que existe una barrera epidérmica genéticamente defectuosa como causa de DA y atopía respiratoria. Un incremento en la exposición postnatal a irritantes y alergenos en individuos predispuestos podría

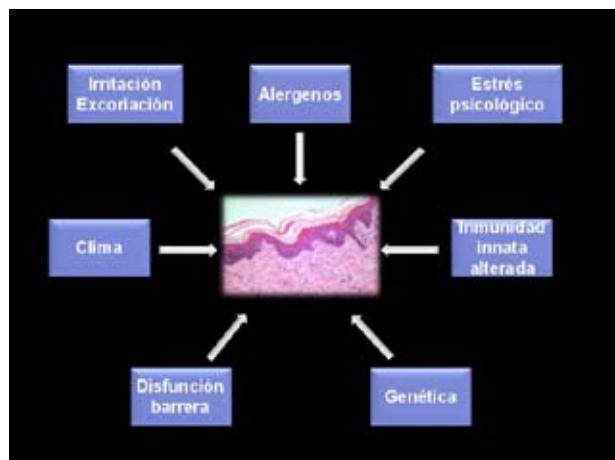


FIGURA 3: Factores implicados en la patogénesis de dermatitis atópica.

llover a la activación de células TH2 y favorecer el desarrollo de una respuesta de IgE.⁵¹ La ictiosis vulgar, una entidad AD, con una expresión epidérmica defectuosa de filagrina, ocurre en 20-37% de los pacientes con DA.⁵⁵ Concomitantemente se ha encontrado DA en el 30% de los pacientes con ictiosis vulgar.⁵⁶ El síndrome de Wiscott-Aldrich, ligado al cromosoma x, involucra deficiencias inmunológicas, bajo recuento plaquetario y eczema atopiforme.⁵⁷ En el síndrome de Netherton mutaciones en el gen SPINK5 producen disminución en la actividad del inhibidor de serina proteasa y clínicamente los pacientes presentan afecciones cutáneas similares a DA.⁵⁸

Recientemente Cooksen planteó que el mapeo genético en asma y DA apuntaba a un papel crucial de la diferenciación terminal del epitelio en la patogénesis de ambas enfermedades.⁵⁹ Estudios de enlace genético de DA y psoriasis han detallado la importancia del cromosoma 1q21. Esta región cromosómica contiene una colección de genes conocidos como complejo de diferenciación epidérmica. Muchos de estos genes tienen aumentada su expresión en la piel de pacientes con DA y psoriasis.

Muy recientemente, Palmer *et al.* identificaron dos variantes genéticas de pérdida de la función en el gen que codifica la filagrina (R510X y 2282del4), que se asociaron en un alto grado de significancia con asma, ocurridas en el contexto de DA. Estas variantes genéticas fueron encontradas en el 9% de las personas de origen europeo.²⁴

Implicaciones terapéuticas

Los tratamientos con corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus y radiación UV han demostrado reducción en la inflamación así como recuperación de la función de barrera. La aplicación de cremas y ungüentos

que contienen lípidos, hidrocarbonos (petrolato), ácidos grasos, ésteres de colesterol y triglicéridos estimula la reparación de la barrera e incrementa la hidratación del estrato córneo. Se ha visto que el petrolato aumenta la reparación de la permeabilidad de la barrera cutánea después de una disruptión artificial.^{60,61} También se ha descrito mejoría con el uso de emolientes únicamente.⁶² La aplicación de cremas que tengan una mezcla de los tres grupos de lípidos: ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres mejora la función de barrera y la hidratación del estrato córneo.^{63,64} Sin embargo, aún faltan más estudios para determinar la significancia de las ceramidas y de otros lípidos en el beneficio terapéutico.

La demostración de la presencia de mutaciones en el gen de la filagrina en IV y DA acelera el diseño de nuevos medicamentos dirigidos a restaurar la expresión de la filagrina y así mejorar la función de barrera epidérmica. Como la mayoría de las mutaciones son debidas a PTC, estas condiciones son potenciales blanco de nuevas estrategias terapéuticas que permitan leer a través de los codones y den paso a la transcripción completa de la proteína⁵.

Referencias

- Schwarz T. Skin immunity. Br J Dermatol. 2003;149 (Suppl66): 2-4.
- Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. Dermatol Ther. 2005;18: 87-103.
- Bouwstra JA, Ponec M. The skin barrier in healthy and diseased state. Biochim Biophys. 2006; Acta 1758: 2080-95.
- EhProksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. J Dermatol Sci. 2006; 43: 159-69.
- McGrath J, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. Trends Mol Med. 2008; 14: 20-7.
- Marekov LN, Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. J Biol Chem. 1998;273:17763-70.
- Robson KJ, Stewart ME, Michelsen S, Lazo ND, Downing DT. 6-Hydroxy-4-sphingenine in human epidermal ceramides. J Lipid Res. 1994;35: 2060-8.
- Ogawa H, Yoshiike TJ. A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. Dermatol Sci. 1993; 5:197-204.
- Van Gool CJ, Zeegers MP, Thijss C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials. Br J Dermatol. 2004;150 :728-40.
- Uitto J, Richard G, McGrath JA. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins. Exp Cell Res 2007; 313: 1995-2009.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a

- model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6: 328-40.
12. Presland R, Rothnagel J, Lawrence O. Profilaggrin and the fused S100 family of calcium-binding proteins. In: Elias PM, Feingold K, editors. *Skin barrier*. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 111-40.
 13. Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol.* 1986; 115:84-92.
 14. Denecker G, Hoste E, Gilbert B, Hocheveld T, Ovaere P, Lippeens S. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat Cell Biol.* 2007; 9: 666-74.
 15. Nicotera P, Melino G. Caspase-14 and epidermis maturation. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 621-2.
 16. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Markova N, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29: 9432-40.
 17. Fleckman P, Brumbaugh S. Absence of the granular layer and keratoxylin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. *Exp Dermatol* 2002; 11: 327-36.
 18. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA, Fleckman P, Bale SJ. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002; 11: 518-26.
 19. Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L. Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *J Hum Genet* 2003; 48: 390-2.
 20. Ginger RS, Blachford S, Rowland J, Rowson M, Harding CR. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 235-41.
 21. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38:337-42.
 22. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770-5.
 23. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 442-6.
 24. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
 25. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007; 39: 650-4.
 26. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007; 127:564-7.
 27. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127:722-4.
 28. Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127:724-6.
 29. Irvine AD. Fleshing out filaggrin phenotype. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 504-7.
 30. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, Liao H, Evans AT, Sakai K. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 434-40.
 31. Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:179-84.
 32. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 2008 Jun;128(6):1436-41.
 33. Howell D, Eui Kim B, Gao P, Grant A, Boguniewicz M, DeBenedetto A. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:150-5.
 34. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126; 1200-2.
 35. Marenholz I, Nickel R, Schendorf F, Schulz F, Esparza J, Kerscher T. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:866-71.
 36. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64-8.
 37. McLean WH, Hull PR. Breach delivery: increased solute uptake points to a defective skin barrier in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127: 8-10.
 38. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 1386-8.
 39. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214-9.
 40. Zhao Y, Terron- Kwiatkowski A, Liao H, Lee SP, Allen MH, Hull P. Filaggrin null alleles are not associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127; 1878-82.
 41. Weichenthal M, Ruether A, Schreiber S, Nair R. Filaggrin R501X and 2282del4 mutations are not associated with

- chronic plaque-type psoriasis in a German cohort. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1535-7.
42. Hüffmeier U, Traupe H, Oji V, Lascorz J, Ständer M, Lohmann J. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are not major susceptibility factors for psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis in German patients. *J Invest Dermatol* 2007; 127:1367-70.
 43. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2539-43.
 44. Liao H, Waters AJ, Goudie DR, Aitken DA, Graham G, Smith FJ. Filaggrin mutations are genetic modifying factors exacerbating X-linked ichthyosis. *J Invest. Dermatol* 2007; 127:2795-8.
 45. Sevilla L, Nachat R, Groot K, Klement J, Uitto J, Djian P. Mice deficient in involucrin, envoplakin, and periplakin have a defective epidermal barrier. *The Journal of Cell Biology* 2007; 179:1599-612.
 46. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151-60.
 47. De Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M, Pfundt R, van der Valk PG, Blokx W. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125 :1163-73.
 48. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 2001;117:309-17.
 49. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9.
 50. Elias P, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008 (Article in press).
 51. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999;41:177-80.
 52. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:40-3.
 53. Howell M, Wollenberg A, Gallo R, Flraig M, Streib JE, Wong C. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
 54. Ramirez de Knott HM, McCormick TS, Kalka K, Skandalis G, Ghannoum MA, Schluchter M. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atop dermatitis with a textile pattern. *Contact Dermatitis* 2006;54: 92-9.
 55. Uehara M, Hayashi S. Hyperlinear palms: association with ichthyosis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1981;117: 490-1.
 56. Mevorah B, Marazzi A, Frenk E. The prevalence of accentuated palmoplantar markings and keratosis in atopic dermatitis, autosomal dominant ichthyosis and control dermatological patients. *Br J Dermatol* 1983;112:679-85.
 57. Ochs HD. The Wiskott—Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:61-86.
 58. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2006;109:326-33.
 59. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004; 4 978-88.
 60. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petro-latum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:387-96.
 61. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999;140:264-7.
 62. Tabata N, O'Goshi K, Zhen YX, Kligman AM, Tagami H. Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after their daily applications: evaluation of corneotherapy. *Dermatology* 2000;200:308-13.
 63. Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A, Williams M, Kao J, Sheu M. Ceramide-dominant, barrier repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:1110-2.
 64. Berardesca E, Barbareschi M, Veraldi S, Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001;45:280-5.

Lupus eritematoso cutáneo en niños: énfasis en las manifestaciones dermatológicas

Andrés Tobón,¹ María Soledad Aluma,² Luz Adriana Vásquez,³ Ruth Eraso.⁴

1. Médico General. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

2. Dermatóloga. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

3. Dermatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

4. Pediatra Reumatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Resumen

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, que tiene diversos patrones clínicos, con evolución y pronóstico variables, y que puede o no presentarse junto con una enfermedad sistémica. Es infrecuente en niños, más en los de sexo masculino. En este artículo se presentan dos niños con lupus eritematoso sistémico (LES) con diferente compromiso en la piel. Se discute la clínica y la actual clasificación del LEC infantil y se compara con las variantes del adulto.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso cutáneo, niños, variantes clínicas.

Summary

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease that presents a diversity of clinical patterns with variable evolution, prognosis, and that it can present with or without systemic disease. It is a rare disorder in childhood, even more in male gender. In this article, we describe 2 male children with systemic lupus erythematosus (SLE) and different cutaneous involvement. Clinic and current classification of childhood cutaneous lupus erythematosus are discussed and compared with the adult forms of this disease.

KEY WORDS: Cutaneous lupus erythematosus, childhood, clinic forms.

Caso clínico número uno

Paciente de cinco años, sexo masculino. Seis meses de evolución con fiebre, astenia, adinamia, adenopatías cervicales y artralgias en los tobillos y en las manos. En la piel presentaba fotosensibilidad, placas eritemato-descamativas en las mejillas y el dorso nasal sin compromiso de surcos nasogenianos, úlceras no dolorosas en el paladar duro, livedo reticularis, eritema palmo - plantar, nódulos eritemato-violáceos sobre las rodillas, las articulaciones metacarpofalángicas y los pulpejos (**FIGURAS 1 Y 2**). Los exámenes de laboratorio reportaron: pancitopenia, alteración de la función renal, anticuerpos antinucleares de 1:640, anti Sm, anti DNA de cadena doble, antiRo y

antiLa positivos. La biopsia tomada con punch describió cambios compatibles con lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) y vasculitis. Con los anteriores hallazgos se realiza el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Caso clínico número dos

Paciente de tres años, sexo masculino. Desde los quince meses de edad empieza a presentar máculo-pápulas y placas eritematosas en la nariz, las mejillas, la frente, el tronco y las extremidades, algunas con taponamiento folicular, fotosensibilidad y úlceras en los labios, la mucosa yugal y el paladar duro (**FIGURA 3**). Dos meses después inicia retardo psicomotor con pérdida de las habilidades



FIGURA 1: Placas eritemato – descamativas en mejillas y dorso nasal sin compromiso de surcos nasogenianos.



FIGURA 2: Úlceras no dolorosas en labios, eritema palmar, nódulos eritemato-violáceos sobre rodillas, articulaciones metacarpofalángicas y pulpejos.

adquiridas y convulsiones. Los exámenes de laboratorio reportaron pancitopenia y anticuerpos antinucleares positivos. La biopsia tomada con punch describió cambios compatibles con lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC).

Con los anteriores hallazgos se realiza el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, y se formula prednisona, cloroquina y antisolar.



FIGURA 3: Placas eritematosas y descamativas en nariz, mejillas y frente, algunas con taponamiento folicular y zonas de atrofia.

Lupus eritematoso cutáneo en niños

El lupus eritematoso (LE) se define como una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, que presenta diversos patrones clínicos, con evolución y pronóstico variables.¹ La enfermedad es frecuente en los adultos, con una prevalencia que varía entre 14.6 a 68 por cien mil personas. En los niños la enfermedad es rara, y se presenta en la mayoría de los casos con manifestaciones sistémicas. Un 10% a un 25% de todos los LES infantiles se inician antes de los 16 años, con un pico entre los 10 y los 14 años. El comienzo antes de los cinco años de edad es excepcional.²

Actualmente se utiliza la clasificación clínica propuesta por Gilliam, que divide las lesiones en específicas y no específicas. Específicas, cuando por histopatología son características de lupus. En este grupo se incluye el lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), al lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA), y al lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC). Las lesiones no específicas muestran hallazgos histopatológicos que pueden encontrarse en otras enfermedades; sin embargo, su importancia radica en que su presencia sugiere compromiso sistémico y actividad de la enfermedad.^{1,3}

El lupus eritematoso infantil comparte las distintas variedades clínicas del LE del adulto y además una forma exclusiva de la edad pediátrica: el lupus neonatal. Aunque el LECA, el LECSA y el LECC infantiles presentan las características esenciales de las formas correspondientes en los adultos, en los niños se exhiben algunas peculiaridades como el compromiso más serio con nefropatía,

fiebre y linfadenopatías al inicio de la enfermedad, y el eritema malar y el compromiso neurológico durante el desarrollo de ésta. Los marcadores inmunológicos no tienen diferencias entre niños y adultos.^{2,4}

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes en el LES infantil, observándose en el 75% a 90%. El LECA tiene dos formas de presentación, una forma localizada y una forma generalizada. La forma localizada se caracteriza por el eritema malar o en alas de mariposa, como en el caso del primer paciente que describimos. También pueden estar comprometidos la frente, el mentón y la zona "V" del cuello. El eritema malar es el tercer criterio más sensible propuesto por la Academia Americana de Reumatología (ARA), y se acompaña de alteraciones inmunológicas en 92% de los casos.

La forma generalizada se presenta como una erupción exantemática o morbiliforme, similar a una reacción por drogas. Se localiza principalmente en las zonas extensoras de las manos, los brazos y los antebrazos, de forma simétrica y por lo general no involucra las articulaciones.³

Otras de las manifestaciones clínicas que se describen en el LECA y que hacen parte de los criterios diagnósticos del LES propuestos por la ARA, son la fotosensibilidad, que está presente en el 100% de los casos, y las úlceras orales, que suelen ser persistentes y múltiples. Ambos criterios estuvieron presentes en los dos pacientes reportados.^{1,5}

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)

El LECSA se ha descrito en niños de forma excepcional, con sólo cinco casos publicados en la literatura. Aunque típicamente tiene dos formas de presentación en el adulto, que son la variante anular y la variante psoriasisiforme, se describen lesiones similares al LECSA en el lupus neonatal. Este se presenta en los niños nacidos de mujeres que son anti-Ro positivas para la subunidad 52 kD. Las lesiones generalmente aparecen en los primeros meses de vida semejando al LECSA anular, con la diferencia de que tienen mayor predilección por la cara ("ojos de lechuza o de mapache") y no por el tronco y las extremidades, como en los adultos. De forma concomitante, puede haber bloqueo cardíaco congénito, trombocitopenia y alteraciones hepato-biliares. Todas las lesiones generalmente se resuelven a los seis meses, excepto el compromiso cardíaco.^{6,7}

Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

Es la variante más benigna de la enfermedad, pero es poco frecuente en niños. La principal forma de presen-

tación es el lupus eritematoso discoide clásico (LED), que se clasifica en localizado (70% de los casos), cuando las lesiones se confinan a la cabeza y el cuero cabelludo; y generalizado, cuando las lesiones se presentan por debajo del cuello. A diferencia de los adultos que evolucionan a un LES en el 5% de los casos, en el LED infantil la incidencia es del 26% al 31%.⁸

Finalmente, de todas las lesiones no específicas se hace énfasis en las lesiones vasculares, por estar presentes en el primer paciente, y por ser las que más indican compromiso extracutáneo. Estas se pueden manifestar como: fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, eritema palmar, telangiectasias periungueales, púrpura palpable, úlceras, infartos digitales, atrofia blanca y vasculitis urticariforme.^{9,10} En conclusión, el lupus eritematoso cutáneo infantil presenta manifestaciones cutáneas en un alto porcentaje, por lo que el conocimiento de esta entidad por parte de los dermatólogos, reumatólogos y pediatras permitirá hacer un diagnóstico precoz que disminuya la morbi-mortalidad dentro de este grupo etario.

Referencias

1. Lee L. Lupus Eritematoso. Dermatología. 1 ed. Vol. 1. Cap. 43: 601 – 11.
2. Febrer I, Requen C. Lupus eritematoso infantil. Piel. 2001 ; 16 : 85 – 91.
3. Costner M, Sontheimer RD. Lupus Erythematosus. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. 6. Vol. 2, chap. 171: 1677 – 93.
4. Ramírez LA, Uribe O, Osio O, Grisales H, Cardiel MH, Wojdyla D, *et al.* Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. Lupus. 2008; 17: 596-604.
5. Albrecht JA, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI, *et al.* Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004, 13: 839 – 49.
6. Boh EE. Neonatal Lupus Erythematosus. Clin Dermatol. 2004; 22: 125 – 8.
7. Robles DT, Jaramillo L, Hornung RL. Neonatal lupus Dermatol Online J. 2006 ;12 : 25
8. Sampaio MC, de Oliveira ZN, Machado MC, dos Reis VM, Vilela MA. Discoid lupus erythematosus in children—a retrospective study of 34 patients. Pediatr Dermatol. 2008; 25:163-7.
9. Calamia KT, Balabanova M. Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. Clin in Dermatol. 2004; 22: 148 – 56.
10. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, *et al.* Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. Medicine (Baltimore).2006; 85: 95-104.

Melanoma originado en nevus melanocítico congénito

Melanoma arising in a congenital melanocytic nevus.

Mariam Rolón,¹ Mónica Arredondo.²

1. Dermatopatóloga del Instituto Nacional de Cancerología.

2. Residente de Patología de la Universidad Javeriana. Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia:

Mariam Rolón.

Email: mariamrolon@cable.net.co

Recibido: Noviembre 6 de 2008.

Aceptado: Noviembre 20 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Se reporta el caso de una paciente de 33 años con historia de lesión névica desde el nacimiento que presentó crecimiento progresivo. Se realizó biopsia de la lesión la cual reportó melanoma asociado a nevus melanocítico de patrón congénito. Se describen los hallazgos histopatológicos de la lesión.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, patología, nevus congénito.

Summary

A case of 33 years old patient, with congenital hiperpigmented lesion on her right cheek with progressive growth. A excisional biopsy was reported as melanoma arising in a preexistent nevus. The histological manifestation are described.

KEY WORDS: Melanoma, pathology, dysplastic nevus.

Caso clínico

Se reporta el caso de una paciente de 33 años, con antecedentes personales y familiares negativos, que consultó por el crecimiento progresivo y la formación ocasional de costra en una lesión pigmentada localizada en la mejilla derecha. La lesión, presente desde el nacimiento, al momento del examen físico medida 1,5 milímetros de diámetro. Se realizó biopsia de la lesión que reportó melanoma maligno con patrón de extensión superficial, microinvasivo, asociado a nevus melanocítico compuesto de patrón congénito, Clark II, Breslow 0,57 milímetros, sin evidencia de fenómeno de regresión y bordes laterales positivos.

Los hallazgos histopatológicos mostraron dos lesiones sobrepuertas (**FIGURA 1**). En el área de melanoma se observa proliferación de melanocitos atípicos epitelioideos intraepidérmicos en patrón pagetoide (**FIGURA 2**) y en la dermis papilar como nidos pigmentados. Por otro lado hay presencia de lesión névica de patrón congénito caracterizada por extensión de nevomelanocitos hacia la dermis superficial y profunda, con distribución perianexial-perifolicular (**FIGURA 3**) e infiltración del músculo

piloerector y de las bandas de colágeno en “fila india”. Se reconoce además un importante infiltrado inflamatorio mononuclear.

Discusión

Entre las malignidades asociadas con los nevus melanocíticos congénitos figuran neoplasias mesenquimales como el rhabdomiosarcoma, el liposarcoma, los tumores neurales malignos y más comúnmente las neoplasias melanocíticas atípicas^{1,3}. La literatura reporta que el riesgo de melanoma en pacientes con nevus congénito es directamente proporcional al tamaño del mismo. La magnitud de dicho riesgo varía sustancialmente en las diferentes series de caso, estimándose para los nevus gigantes o mayores de veinte centímetros entre 0% a 45% y, para los pequeños, es decir, aquellos menores de 1,5 centímetros, de 0,8% a 2,6% (Un estudio retrospectivo sugiere valores hasta del 4,9% para nevus pequeños).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, además del patrón congénito de la lesión névica, es necesario observar los rasgos de atipia propios del melanoma. Los melanomas asociados con nevus gigantes se originan en

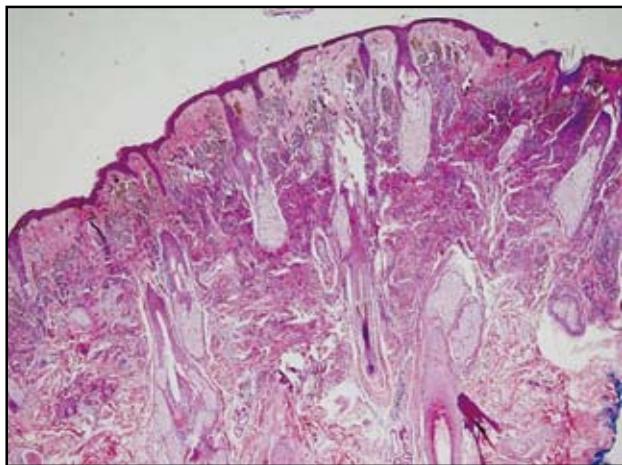


FIGURA 1: Panorámica del nevus melanocítico congénito. H-E 4x.

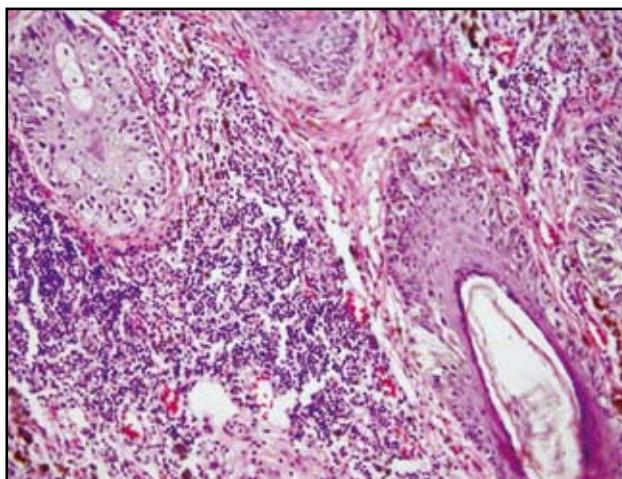


FIGURA 2: Atipia citológica en el componente de unión dermoepidérmica del melanoma. H-E 40x.

la dermis y están constituidos por células epiteloides, fusiformes y pequeñas; mientras que los asociados con nevus pequeños se originan en la epidermis y son usualmente de patrón de extensión superficial.

A su vez es importante diferenciar el verdadero melanoma de los rasgos atípicos de un nevus congénito, consistentes en displasia melanocítica intraepidérmica, caracterizada por la proliferación lentiginosa de nevomelanocitos y extensión pagetoide de los mismos, usualmente restringida a la mitad inferior de la epidermis; atipia citológica leve a moderada, variabilidad en el tamaño y la configuración de los nidos del componente de unión, así como la presencia de nódulos dérmicos proliferativos con baja tasa mitótica, ausencia de infiltrado

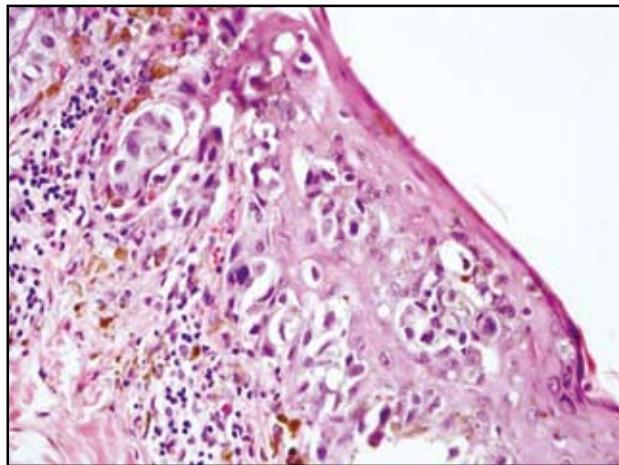


FIGURA 3: Células névicas rodeando estructuras anexiales y células de melanoma intrafoliculares. H-E 10x.

inflamatorio, atipia citológica uniforme de alto grado y de necrosis. Estos cambios son comunes especialmente durante los primeros años de vida y se han caracterizado como rasgos displásicos de los nevus congénitos.

Conclusión

Es importante el reconocimiento de la asociación entre el nevus congénito y el melanoma, dada la relación patogénica existente entre ambos y su consecuente impacto en el tratamiento.

Referencias

1. Barnhill RL. Congenital melanocytic nevi and associated neoplasm, congenital and childhood melanoma. In Barnhill R, editor. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. Boston; Butterworth-Heinemann; 1995. p.65-96.
2. Tannous Zeina, Mihm Martin, Sober Arthur Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. J Am Acad Dermatol. 2005;52:197-203.
3. Yovino J, Thaller S. Potential for Development of Malignant Melanoma with Congenital Melanocytic Nevi. J Craniofac Surg 2005;16:871-6.
4. Krengel S, Hauschild A. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol. 2006;155:1-8.
5. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. Plast Reconstr Surg. 2005;116:1902-9.

Presentación atípica de pitiriasis liquenoide aguda, reporte de un caso

Atypic presentation of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, a case report.

Silvia Catalina Díaz,¹ Luz Adriana Vásquez,² Verónica Molina,³ Juan Esteban Arroyave,⁴ Olga Lucía Forero,⁵ Ana Cristina Ruiz.⁶

1. RIII Dermatología, Universidad CES.

2. Jefe del servicio de dermatología Hospital Pablo Tobón Uribe.

3. Docente del servicio de dermatología Hospital Pablo Tobón Uribe.

4. Docente del servicio de dermatología Hospital Pablo Tobón Uribe.

5. Docente del servicio de dermatología Hospital Pablo Tobón Uribe.

6. Dermatopatóloga Hospital Pablo Tobón Uribe.

Correspondencia:

Silvia Díaz.

Email: silviacdiazp@hotmail.com

Recibido: Agosto 9 de 2008.

Aceptado: Septiembre 20 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Las pitiriasis liquenoides (PL) son dermatosis polimórficas adquiridas poco comunes que plantean diversos retos, ya que son entidades difíciles de diagnosticar, categorizar y tratar. La pitiriasis liquenoide varioliforme aguda (PLEVA), la pitiriasis liquenoide crónica (PLC) y la enfermedad febril ulceronecrotica de Mucha-Habermann (FUMHD) no son patologías diferentes, por el contrario se consideran manifestaciones diversas dentro de un mismo espectro. Desde el punto de vista histológico son consideradas dermatitis de interfase con infiltrado prominente de linfocitos. La ambigüedad más crítica dentro de este grupo de patologías es la etiología, ya que múltiples agentes han sido implicados sin lograr revelar el mecanismo patológico de esta condición. No existe una modalidad definida de tratamiento; se cree que la terapia combinada es el mejor abordaje para esta patología. Reportamos un caso de un paciente con pitiriasis liquenoide aguda cuya presentación inicial fue atípica lo que nos lleva a considerar diagnósticos como pitiriasis rosada o secundarismo luético.

PALABRAS CLAVE: Pitiriasis liquenoides, clasificación, tratamiento.

Summary

Pityriasis lichenoides (PL) is an uncommon, acquired and polymorphic condition, which poses various challenges. It is a difficult and debatable disorder to diagnose, categorize and treat. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), pityriasis lichenoides chronica (PLC) and febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD) are diverse manifestations delineated along a continuum of multiple variants. Histologically, PL is characterized by interface dermatitis with prominent lymphocytic infiltrate. The most critical ambiguity is the etiology behind this condition, numerous implications have surfaced, yet none has revealed the pathogenic mechanism of these disease. No standard treatment modality exists. A combination therapy is frequently considered the best approach to PL care. We report a case of a patient with PL which initial presentation was compatible with pityriasis rosa or secondary syphilis.

KEY WORDS: Pitiriasis liquenoides, classification, treatment.



FIGURA 1: Fotografías iniciales, A: placas eritematoedematosas con collar de escamas en el tronco, B: pápulas con vesículas centrales de contenido claro en el antebrazo, C: placas eritematovioláceas en el muslo.

Historia clínica

Paciente de 25 años, sexo masculino, natural de Medellín y residente en la misma ciudad, quien presentaba cuadro de quince días de evolución de una erupción consistente en placas eritematodescamativas pruriginosas. La erupción inició en el tronco y se extendió dramáticamente a la cabeza y a las extremidades, incluyendo las palmas y las plantas. El paciente consultó al servicio de dermatología, donde se le dio manejo sintomático y se tomó biopsia de piel. Cuando el paciente regresó a control la erupción había aumentado y tomado un aspecto purpúrico sin llegar a la ulceración; el reporte de patología de la primera biopsia fue inespecífico. En vista del estado del paciente se decidió tomar nueva biopsia de piel a fin de esclarecer el diagnóstico.

El paciente no tenía antecedentes de importancia. Al examen físico inicial presentaba en la cara, el tronco y las extremidades múltiples placas eritematoedematosas con collar de escamas. En las extremidades superiores se observaban escasas lesiones con vesículas centrales de contenido claro, mientras que las extremidades inferiores presentaban placas eritematovioláceas. (**FIGURA 1**)

En el control el paciente presentaba múltiples placas de aspecto purpúrico y algunas pápulas eritematovioláceas con costra hemática central.

Se solicitó hemograma completo que fue normal, ELISA para VIH negativo, VDRL no reactivo.

En la histopatología se observó en la panorámica ulceración epidérmica, exocitosis de linfocitos y neutrófilos, además prominente extravasación de eritrocitos en la dermis superior (**FIGURA 2**). Con mayor aumento se observó necrosis de queratinocitos, edema intercelular, va-

cuilización de la basal e infiltrado mixto que oscurecía la unión dermoepidérmica (**FIGURA 3**). Teniendo en cuenta el polimorfismo de las lesiones, la evolución del paciente y los hallazgos histopatológicos se realizó el diagnóstico de pitiriasis liquenoide aguda.

El paciente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos y tetraciclinas por treinta días, con lo cual presentó resolución progresiva de las lesiones.

Discusión

Las PL se caracterizan por presentar lesiones difusas y polimórficas que varían en gravedad, desarrollo temporal y curso. La presentación de esta patología delinea un espectro a lo largo de tres variantes principales en las que se sobreponen la presentación clínica, la histología y posiblemente la patogénesis.¹

La incidencia se estima de 1 en 2000 personas en Estados Unidos. Todas las razas son afectadas por igual; existe un predominio en el sexo masculino que es más notorio en la población pediátrica. Afecta a pacientes que se encuentran en las tres primeras décadas de la vida y su duración aproximada va desde 1.6 a 7.5 meses con tendencia a la resolución espontánea. Las lesiones tienen una distribución simétrica o asimétrica, con predilección por el tronco, los glúteos y la zona proximal de las extremidades; ocasionalmente hay compromiso de las palmas, las plantas, la cara y el cuero cabelludo.²

La etiología es desconocida. Existen dos teorías prominentes que influencian en el esquema de clasificación de esta patología. La primera es la teoría de la reactividad inmune, que propone una respuesta inmune anormal frente a un antígeno externo; entre los im-

plicados se encuentran patógenos como el VIH, virus varicela zoster, virus Epstein Barr, CMV, estafilococo, estreptococo, micoplasma o toxoplasma; además múltiples agentes terapéuticos como la quimioterapia, los estrógenos-progestágenos y las vacunas también han sido implicados. La segunda teoría propone que las PL son patologías premalignas, esto basado en la proliferación monoclonal de los linfocitos T y en las semejanzas histológicas entre esta patología y algunos tipos de linfomas cutáneos.¹

El diagnóstico y la diferenciación de las variantes de PL se hace por evaluación clínica, la biopsia de piel es una herramienta confirmatoria del diagnóstico.¹

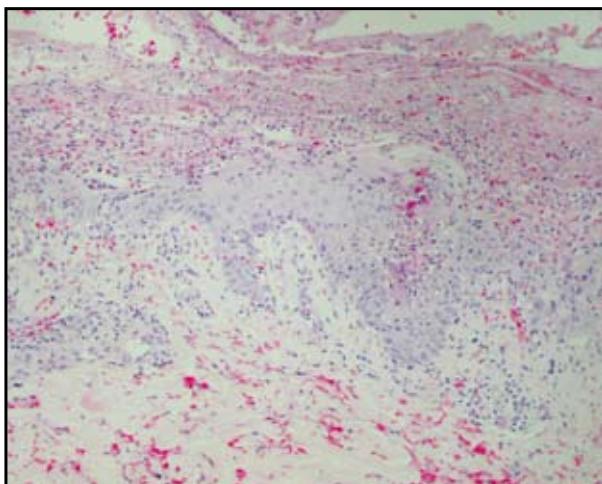


FIGURA 2: H-E 10x. Ulceración epidérmica, exocitosis de linfocitos y neutrófilos; hemorragia en la dermis superior.

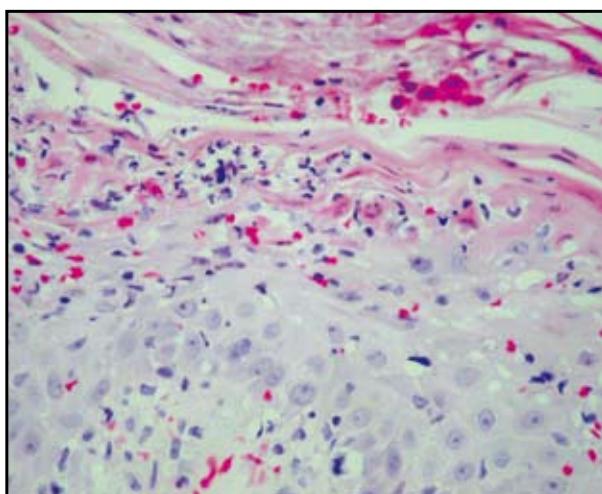


Figura 3: H-E 40X. Necrosis de queratinocitos, edema intercelular, vacuolización de la basal e infiltrado mixto que oscurece la unión dermoepidérmica.

La PLEVA se manifiesta como una erupción aguda o subaguda de múltiples pápulas pequeñas (5-15 mm), eritematosas, que rápidamente evolucionan a vesículas, pústulas o úlceras; pueden presentarse síntomas constitucionales leves asociados y las lesiones resuelven dejando cicatrices varioliformes con cambios pigmentarios. En la histología se observa paraqueratosis confluyente, adelgazamiento de la capa granular, espongiosis con formación de vesículas intraepidérmicas, queratinocitos necróticos y en la dermis un infiltrado linfohistiocítico denso superficial y profundo.⁴ La modalidad principal de tratamiento son los antimicrobianos orales: tetraciclina, eritromicina y dapsona; acompañados de corticoesteroides tópicos.^{1,3}

La PLC es la forma más común de PL. Se puede presentar de forma secuencial o simultánea con la PLEVA. Inicia con la aparición gradual de placas pequeñas eritematosas a cafés con escama adherente central y descamación periférica brillante que resuelven dejando cambios leves en la pigmentación. La distribución de las lesiones puede predecir el pronóstico. Las erupciones generalizadas tardan meses en resolver, mientras que las periféricas pueden tomar años. En la histología se aprecia paraqueratosis focal con capa granular preservada; hay oscurecimiento focal de la unión dermoepidérmica e infiltrado linfocitario dérmico superficial.⁴ La fototerapia es la modalidad de tratamiento más exitosa en este tipo de PL y se usa en combinación con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos en caso de ser necesario.^{1,3}

La FUMHD es la variante más rara. Se presenta en forma de una erupción de inicio súbito consistente en placas purpúreas ulceronecróticas acompañadas de síntomas constitucionales prominentes. En la histología se observa marcada ulceración con infiltrado linfocitario intenso y vasculitis leucocitoclástica. El tratamiento debe ser con medicamentos sistémicos como la prednisona, el metotrexate, la inmunoglobulina IV y cabe considerar la terapia biológica con infliximab o etanercept.¹

Referencias

- Khachemoune A, Blyumin M. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification and treatment. Am J Clin Dermatol 2007; 8: 29-36.
- Klein P, Callen J. Pityriasis lichenoides. January 16 2007. www.emedicine.com.
- Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 557-72.
- Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 553-60.

Micosis fungoide en estadio tumoral en un niño

Mycosis fungoidea in the tumor stage in a child.

Helberth José Cuchía¹, Andrea del Pilar Salamanca², Héctor José Castellanos³.

1. Médico residente 2do. año de dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

2. Médico residente 3er. año de dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

3. Médico dermatólogo, Hospital Universitario de la Samaritana. Docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

Resumen

La micosis fungoide (MF) es el subtipo más común de linfoma cutáneo de células T, con una frecuencia estimada en la infancia de 0.5% a 5% del número total de casos, siendo los estados de mancha y placa los que se encuentran con mayor frecuencia en este grupo etáreo.

PALABRAS CLAVE: Micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T, niño.

Correspondencia:

Helberth José Cuchía.

hjcuchiam@unal.edu.co

Recibido: 8 de Agosto de 2008.

Aceptado: 25 de octubre de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Mycosis fungoidea (MF) is the most frequent type of cutaneous T-cell lymphoma, it has a frequency in children of 0.5 to 5% of the total number of cases, more child patients having patch and plaque stage.

KEY WORDS: Mycosis fungoidea, cutaneous T-cell lymphoma, child.

Historia clínica

Paciente masculino de quince años, quien refiere una historia de tres años de evolución de lesiones descamativas en el tronco y las extremidades. Se manejó con antimicóticos y esteroideos tópicos con diagnósticos de tifia corporis y eczema de contacto, sin mejoría. Nunca se solicitó estudio histopatológico de sus lesiones.

El paciente no tenía antecedentes médicos de importancia. Al examen físico se encontró:

- En el tórax anterior y la espalda, máculas parduzcas de bordes difusos y superficie descamativa de diferentes tamaños sin alteraciones en la sensibilidad (**FIGURA 1**).
- En la escápula izquierda, placa infiltrada eritemato-violácea de 8 cm de diámetro, de superficie lisa con zonas erosionadas (**FIGURA 1**).
- En el hemitórax derecho y sobre el polo inferior de una mácula presenta un tumor violáceo de 2.5 cm de diámetro con halo eritematoso (**FIGURA 2**).

La dermatosis comprometía menos del 10% de superficie corporal sin evidencia de ganglios linfáticos afectados.

Se planteó un diagnóstico clínico presuntivo de micosis fungoide, y se ordenó la toma de tres biopsias. Un primer

informe de patología se interpretó con hallazgos compatibles de lepra indeterminada.

La revisión de la histología evidenció un infiltrado de linfocitos grandes y atípicos en banda sobre la dermis superficial, con exocitosis frecuente a la epidermis y con compromiso a la dermis reticular y a la grasa hipodérmica, en un patrón perianexial y perineural (**FIGURA 3**).

La inmunohistoquímica mostró un infiltrado T (CD3+ CD5-) con marcación predominante de CD4 sobre CD8 con escasa positividad celular. Marcación CD7 positiva en algunas células CD4. El CD30 fue negativo. Con estos hallazgos se hizo un diagnóstico definitivo de micosis fungoide en estadio tumoral. Se solicitaron exámenes complementarios y se remitió al Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide en estadio tumoral, según la clasificación TNM, T3N0M0 estadio IIIB.

Discusión

La micosis fungoide es el subtipo más común de los linfomas cutáneos de células T; se considera responsable del 50% de todos los linfomas cutáneos primarios con una incidencia de 0.36 por 100,000 habitantes por año.^{1,2,3,4}



FIGURAS 1 Y 2: Micosis fungoide.

El inicio de la enfermedad antes de los veinte años ocurre en el 0.5% a 5% de todos los casos, con una edad media de diagnóstico de 15.2 años, siendo este el linfoma cutáneo con mayor frecuencia diagnosticado en la infancia y la adolescencia. Entre los factores más importantes que contribuyen a esta aparente baja incidencia en la infancia está la falta de decisión en la toma de biopsias en los niños, que retarda su reconocimiento; de hecho se ha visto que varios pacientes adultos con micosis fungoide ya tenían manifestaciones de su enfermedad en su adolescencia.^{1,4,5}

El pronóstico de la enfermedad es mejor cuando se compara con los adultos, con una supervivencia para todos los estadios del 89% a cinco años y del 75% a diez años. La presencia de adenopatías palpables en el momento del diagnóstico tiene un impacto desfavorable en el mismo.¹

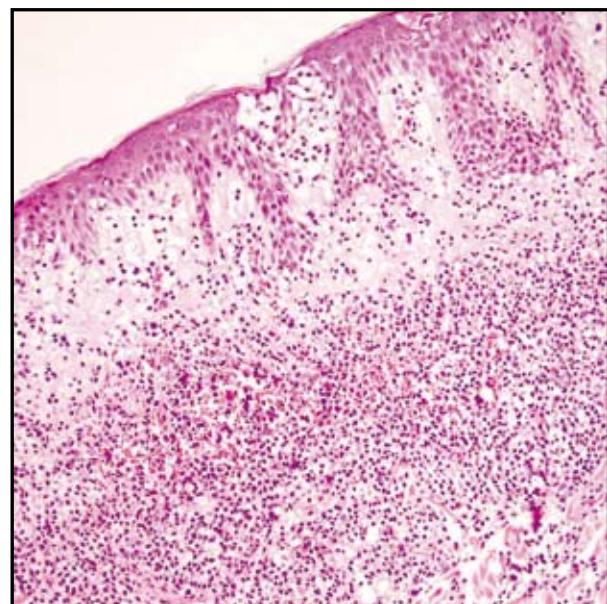


FIGURA 3: Hematoxilina eosina 10x

La mayoría de los pacientes pediátricos tienen una enfermedad limitada y es más frecuente la presentación en el estadio de mancha o parche, el cual se caracteriza por manchas hipo o hipocrómicas con ligera descamación, solitarias o múltiples, de diferentes tamaños, localizadas en zonas cubiertas y generalmente asintomáticas o acompañadas de un leve prurito. Dentro de este estadio los diagnósticos diferenciales más importantes a tener en cuenta son: dermatitis de contacto, psoriasis, dermatitis atópica, tiña corporis y el vitíligo.^{1,4,5}

Los estadios de placa y tumor como en el caso de nuestro paciente, raramente se encuentran en la infancia y se caracterizan por placas eritemato-escamosas bien delimitadas e infiltradas que pueden involucionar espontáneamente o confluir hasta comprometer grandes extensiones.⁶ Los tumores aparecen sobre manchas o placas preexistentes típicamente como lesiones rojo castaño o rojo púrpureo de superficie lisa acompañadas de ulceración y sobreinfección secundaria.^{1,5}

Otras presentaciones como la forma hipopigmentada se encuentra más en jóvenes que en adultos y es un importante diagnóstico diferencial de algunas dermatosis benignas de la infancia como la pitiriasis alba diseminada, la pitiriasis versicolor y la hipopigmentación pos inflamatoria.^{5,7}

Dentro de la evaluación del paciente se tiene que tener el cálculo de la superficie corporal afectada, realizar examen físico exhaustivo en busca de ganglios linfáticos palpables y la medición de estos por TAC, cuadro hemático completo, en casos avanzados frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea para determinación de inmunofenotipo y en ciertos casos estudios de PCR para el reordenamiento

génico de receptores de linfocitos T.¹ El diagnóstico de la enfermedad y la evaluación de la recidiva se establecen fundamentalmente por el estudio histopatológico, que requerirá una descripción inmunofenotípica e inmunogenotípica de las células atípicas. En etapas tempranas con relativa frecuencia se presenta dificultad en el diagnóstico, lo que puede llevar a la toma de múltiples biopsias hasta encontrar el cuadro histológico concluyente.⁵ El epidermotropismo de los linfocitos y el infiltrado en banda de linfocitos atípicos con núcleos hipercromáticos y superenrollados (cerebriformes) con agrupación en micro abscesos en la epidermis (tipo Pautrier) son los hallazgos característicos.^{1,2,4}

El estudio inmunohistoquímico revela un infiltrado de linfocitos T en la epidermis con predominio del fenotipo CD4 sobre el CD8. En la progresión de la enfermedad se evidencia una pérdida de los antígenos CD2, CD3, CD5 y CD7.^{3,6} La estatificación de la enfermedad con el sistema de calificación TNM modificado se realizará en el momento del diagnóstico con la ayuda de los estudios paraclínicos complementarios.^{1,3,4} Gran variedad de opciones terapéuticas existen para los niños con micosis fungoide, pero sin protocolos estandarizados. Los corticoesteroides tópicos y la mostaza nitrogenada han sido utilizados en etapas tempranas, así como la administración de psoralenos y la radiación UVA (PUVA), aunque con efectos limitantes secundarios en los niños. Otras opciones son la radiación UVB convencional, la carmustina tópica, la irradiación con haz de electrones del cuerpo entero, el bexaroteno y la quimioterapia, así como el imiquimod y los retinoides tópicos, todos con poca experiencia en la población pediátrica.^{1,5} La PUVA, terapia tópica, es considerada por algunos el tratamiento apropiado para los niños.^{1,6}

Algunas instituciones tratan a pacientes con estadio IA de la enfermedad con esteroides tópicos, retinoides o imiquimod y usan UVB/PUVA para los estadios IB o IIA.⁵

Conclusión

La micosis fungoide en la edad pediátrica aumenta su categorización de “la gran imitadora”. Su rara ocurrencia, sumada a una gran variedad de presentaciones clínicas, la hace

confundir con otras dermatosis benignas, lo que ocasiona un aplazamiento en la toma de la biopsia y un diagnóstico definitivo hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

Referencias

1. Palencia AB, Gutiérrez T, Domínguez A, Navarrete G, Ramos JA. Micosis fungoide en edad pediátrica. Rev Cent Dermatol Pascua. 2006; 15: 149-57.
2. Joseph L, Elena P. Pediatric pityriasis lichenoides and cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Pediatr. 2007; 19:441-5.
3. Garzon MC. Cutaneous T Cell Lymphoma in Children. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 1999; 118: 226-32.
4. Rueda X, Cortes C. Linfomas cutáneos. Rev Asoc Col Dermatol. 2008; 16:143-58.
5. Puches RF, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrada G, Kerl H, *et al.* The Spectrum of Cutaneous Lymphomas in Patients Less than 20 Years of Age. Pediatric Dermatology. 2004; 21: 525-33.
6. Pabsch H, Rütten A, Stemm AV, Meigel W, Sander SA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoidea with topical PUVA. J Am Acad Dermatol. 2002;47:557-61.
7. Neuhaus IM, Ramos FA, Hassanein AM. Hypopigmented Mycosis Fungoidea in Childhood and Adolescence. Pediatric Dermatology. 2000; 17: 403-6.
8. Palencia AB, Gutiérrez T, Domínguez A, Navarrete G, Ramos JA. Micosis fungoide en edad pediátrica. Rev Cent Dermatol Pascua. 2006; 15: 149-57.
9. Joseph L, Elena P. Pediatric pityriasis lichenoides and cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Pediatr. 2007; 19:441-5.
10. Garzon MC. Cutaneous T Cell Lymphoma in Children. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 1999; 118:226-32.
11. Rueda X, Cortes C. Linfomas cutáneos. Rev Asoc Col Dermatol. 2008; 16:143-58.
12. Puches RF, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrada G, Kerl H *et al.* The Spectrum of Cutaneous Lymphomas in Patients Less than 20 Years of Age. Pediatric Dermatology. 2004; 21: 525-33.
13. Pabsch H, Rütten A, Stemm AV, Meigel W, Sander SA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoidea with topical PUVA. J Am Acad Dermatol. 2002;47:557-61.
14. Neuhaus IM, Ramos FA, Hassanein AM. Hypopigmented Mycosis Fungoidea in Childhood and Adolescence. Pediatric Dermatology. 2000; 17: 403-6.

Hidradenitis ecrina neutrofílica en la infancia

Neutrophilic eccrine hidradenitis.

Tatiana González,¹ María Carolina Ruiz,² Ana Cristina Ruiz,³ Lina Quiroz,⁴ Ana María Aristizábal.⁵

1. Residente de primer año CES.
2. Residente de segundo año CES.
3. Dermatopatóloga Clínica CES.
4. Dermatóloga pediatra.
6. Dermatóloga Universidad CES.

Correspondencia:

Tatiana González
Email: tatiga45@gmail.com

Recibido: Noviembre 5 de 2008.

Aceptado: Diciembre 3 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis neutrofílica inflamatoria aguda. Se presenta generalmente con parches, pápulas y/o placas, las cuales son eritematosas, edematosas, localizadas en las extremidades, el tronco y la cara; usualmente asintomáticas. La mayoría de los niños presentan nódulos similares a una urticaria en las palmas y las plantas. Tiene un curso clínico benigno y autolimitado. Presentamos el caso de una hidradenitis ecrina neutrofílica en una niña de diez meses de edad, de origen idiopático sin asociación con malignidad.

PALABRAS CLAVE: Hidradenitis ecrina neutrofílica, niñez, glándulas ecrinas.

Summary

Neutrophilic eccrine hidradenitis is an acute inflammatory neutrophilic dermatosis. It generally presents as erythematous and edematous patches, papules, and/or plaques localized to the extremities, trunk, and face; usually asymptomatic. Most children present with urticarial-like nodules on the palms and soles. The clinical course is benign and limited. We report a case of idiopathic neutrophilic eccrine hidradenitis in a 10 month old girl, without association to malignity.

KEY WORDS: Neutrophilic eccrine hidradenitis, childhood, eccrine glands

Caso clínico

Paciente femenina, de diez meses de edad, natural y procedente de Apartadó (Antioquia), quien es llevada a consulta al servicio de dermatología por un mes de evolución de un brote máculo papular generalizado, muy pruriginoso. Como antecedentes personales: producto de la segunda gestación, su madre presentó diabetes gestacional y el parto fue por cesárea. Presentó ano imperforado, fistula recto-vaginal, síndrome bronco-obstructivo y recibió muy pronto alimentos como carne de cerdo. Al examen físico se encontró una paciente en buenas condiciones generales con múltiples lesiones en el tronco y en los miembros inferiores consistentes en máculas y

pápulas eritematosas (**FIGURA 1 Y 2**), que desaparecían a la digitopresión. Las lesiones no comprometían la cara, las palmas, las plantas ni las mucosas.

Fue evaluada por pediatría, que hizo un diagnóstico presuntivo de urticaria por alimentos, por lo que la manejaron con hidroxicina y mometasona sin presentar mejoría. Se le solicitaron paraclínicos que incluían hemoleucograma, antígeno de superficie para hepatitis B, IgM para citomegalovirus y biopsia.

La patología reportó un infiltrado neutrofílico inflamatorio alrededor de los vasos dérmicos y de las glándulas ecrinas (**FIGURA 3**), hallazgos compatibles con una hidradenitis ecrina neutrofílica.

Los otros paraclínicos fueron normales.



FIGURA 1: Brote macular eritematoso en el tronco.



FIGURA 2: Lesiones en los miembros inferiores.

La paciente fue tratada con desonida en emulsión y pasta al agua, con resolución total del cuadro al mes de tratamiento.

Discusión

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una entidad que

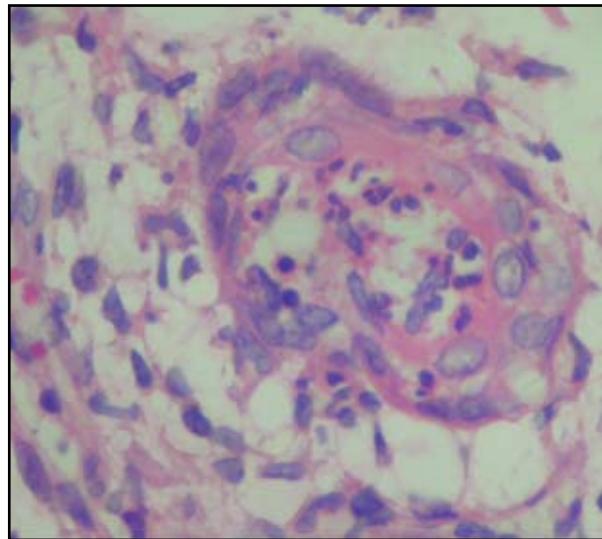


FIGURA 3: Infiltrado neutrófilico inflamatorio alrededor de los vasos dérmicos y de la glándula ecrina.

fue descrita inicialmente por Harrist en 1982; es vista en pacientes con malignidades, siendo la más común la leucemia mieloide aguda (en un 64% de los pacientes);⁶ otras menos comunes son el linfoma Hodgkin y no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y los tumores sólidos como el osteosarcoma.³ Igualmente se ha visto en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con agentes quimioterapéuticos (citarabina, bleomicina y otros) y no quimioterapéuticos.⁵ El cuadro se presenta aproximadamente ocho días después de iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos están asociados a fiebre y neutropenia.⁶ La teoría se fundamenta en la citotoxicidad de los medicamentos quimioterapéuticos secretados por las glándulas ecrinas, lo que lleva a una necrosis y llegada de neutrófilos.¹ La erupción se presenta comúnmente como pápulas, pústulas y placas, las cuales son eritematosas, edematosas y se encuentran localizadas en las extremidades proximales, el tronco y la cara, usualmente asintomáticas o levemente dolorosas. La histología se caracteriza por un infiltrado neutrófilico alrededor de las glándulas ecrinas y de los vasos dérmicos, con necrosis celular epitelial focal y degeneración vacuolar.¹ La duración de la erupción es en promedio diez días y se resuelve sin terapia.⁶

Se conocen otros mecanismos etiológicos, como infecciones bacterianas (*Serratia*, *Enterobacter cloacae* y *S. aureus*),⁶ las cuales responden adecuadamente al tratamiento antibiótico. También se ha documentado infección por VIH y tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.³

Se describió un caso de hidradenitis ecrina neutrófílica en una niña de doce años con enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal, una condición rara con carac-

terísticas de una artritis reumatoidea juvenil y síndrome de hiperinmunoglobulina D.⁶ También se ha reportado el caso de hidradenitis ecrina neutrofílica en un paciente con enfermedad de Behcet¹ y otro con cáncer pulmonar de células no pequeñas, después de haber recibido tres cursos con quimioterapia (cisplatino y paclitaxel).²

Simon *et al* describieron 22 casos de niños sanos entre 1.5 y 15 años (seis años en promedio) con hidradenitis palmoplantar recurrente idiopática.⁴ El inicio de la enfermedad se presentó en el otoño y en la primavera. Se caracterizaba por máculas y nódulos entre 0.5 cm y 3 cm, eritematosos y dolorosos, unilaterales o bilaterales, en las palmas y las plantas. Se observó una resolución completa de las lesiones en 2 a 21 días (ocho días en promedio), de los cuales 16 casos no recibieron tratamiento. Además, se encontró que diez de los veintidós niños, experimentaron más de un episodio de la enfermedad.⁴

Otra entidad descrita es la hidradenitis ecrina neutrofílica de la niñez. En este estudio se reportaron diez casos de niños sanos entre 6 y 14 meses (con un promedio de 9.1 meses), cuyo inicio se dio en verano, y se presentaba con pápulas y nódulos eritematosos como urticariaformes, en las extremidades, el tronco y el cuero cabelludo.

Ningún paciente tenía enfermedad sistémica de base, todos tuvieron resolución completa de las lesiones en tres semanas y no se detectó IL8 en las lesiones cutáneas. Se cree que las glándulas ecrinas en los niños son inmaduras y son fácilmente lesionadas por las altas temperaturas, por lo que se produce el cuadro. En los estudios de patología se encontraron los mismos hallazgos caracterís-

ticos de una hidradenitis ecrina neutrofílica: agregados de neutrófilos alrededor de las glándulas ecrinas.³

Conclusión

Se presenta el caso de una niña de diez meses de edad con un cuadro de hidradenitis ecrina neutrofílica idiopática, la cual es una manifestación atípica de esta patología, más frecuente en asociación con malignidad. La presentación en la infancia se debe posiblemente a la inmadurez de las glándulas ecrinas.

Referencias

1. Bilic M, Mutasim D: Neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient with Behcet's disease. Cutis. 2001;68:107-11.
2. Lee S, In S, Shin J Choi GS, Kim YC. Neutrophilic eccrine hidradenitis in non-small cell lung cancer. International Journal of Dermatology. 2007; 46: 59-60.
3. Shih I, Huang Y, Yang C, Yang LC, Hong HS. Childhood neutrophilic eccrine hidradenitis: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 patients. J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 963-6.
4. Simon M, Cremer H, Von den Driesch P. Idiopathic recurrent palmoplantar hidradenitis in children. Arch Dermatol. 1998;134:76-9
5. Srivastava M, Scharf S, Meehan S, Polsky D. Neutrophilic eccrine hidradenitis masquerading as facial cellulitis. J Am Acad Dermatol . 2007; 56: 693-6.
6. Wenzel F, Horn T: Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. J Am Acad Dermatol. 1998;38:1-17.

Pilomatrixoma gigante de aspecto verrucoso en miembro inferior: reporte de un caso.

Giant pilomatrixoma with a verrucous variant: A case report.

María Isabel Moreno,¹ Ana Francisca Ramírez,² Ricardo Rueda.³

1. Residente de tercer año de Dermatología. Universidad del Valle.

2. Docente de Cirugía Dermatológica. Hospital Universitario del Valle.

3. Dermatólogo. Hospital Universitario del Valle.

Resumen

El pilomatrixoma gigante es un tumor raro, que ha sido poco reportado en la literatura. Se han descrito diferentes características clínicas, pero hasta el momento ninguna con aspecto verrucoso. Presentamos el caso de un paciente con pilomatrixoma gigante de aspecto verrucoso, una nueva variante clínica.

PALABRAS CLAVE: Pilomatrixoma, verrucoso, neoplasias cutáneas, tratamiento.

Summary

The giant pilomatrixoma is a rare entity of which not many case reports have been published. Those published have described various clinical features of which none have yet described a Verrucous variant. We report a case of giant pilomatrixoma with a verrucous variant as a newly described feature.

KEY WORDS: Pilomatrixoma, verrucous, skin neoplasms, treatment.

Correspondencia:

María Isabel Moreno.

email: mimorenoc@hotmail.com

Recibido: Noviembre 18 de 2008.

Aceptado: Diciembre 03 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Historia clínica

Paciente masculino de 51 años de edad, quien presentaba un año de evolución de una lesión tumoral en la región lateral de la rodilla derecha. La lesión era eritematosa, de aspecto verrucoso, con úlcera central y bordes infiltrados; en su interior se apreciaban pseudoquistes de aspecto claro y xantomatoso. Registraba un crecimiento rápido, llegando a medir 12 cm x 8 cm de diámetro (**FIGURAS 1 Y 2**). El paciente refería dolor e incapacidad para la marcha.

Teniendo en cuenta el aspecto clínico de la lesión se decidió realizar las siguientes impresiones diagnósticas: micosis profunda, *leishmania*, micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, neoplasias, específicamente carcinoma escamocelular. Se realizaron cultivos y estudios histopatológicos. Los cultivos fueron reportados negativos y la histopatología mostró una lesión bien circunscrita que comprometía la totalidad de la piel y el tejido celular subcutáneo, así como presencia de células fantasma (**FIGURA 3**); además, presentaba células multinucleadas gigantes

con áreas de calcificación y osificación metaplásica, edema y hemorragia (**FIGURA 4**). Lesión compatible con un pilomatrixoma. Debido a los hallazgos clínicos y al reporte histopatológico se realizó el diagnóstico de pilomatrixoma gigante de aspecto verrucoso.

Se decidió realizar excisión completa de la lesión, dando un centímetro de margen, con una buena respuesta, sin recidiva hasta el momento. Además, se realizaron exámenes de laboratorio complementarios para descartar enfermedades asociadas, los cuales resultaron sin alteración alguna.

Discusión

El pilomatrixoma, también llamado epiteloma calcificante de Malherbe, fue descrito en 1880 por Malherbe y Chenantais. Es un tumor raro, calcificante y osificante, de características benignas, originado de precursores pluripotenciales de la matriz del pelo; puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo se ve con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos mayores de 60 años.¹



FIGURA 1: Lesión tumoral de aspecto verrucoso, con pseudoquistes en su interior.



FIGURA 2. Bordes infiltrados y crecimiento rápido, Se aprecia claramente las lesiones quísticas en el interior del tumor.

El pilomatrixoma usualmente se presenta como una lesión solitaria, asintomática, localizada en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Su tamaño puede variar entre 0.5 cm a 3 cm de diámetro. Cuando la lesión mide más de 5 cm de diámetro se le denomina pilomatrixoma gigante.^{2,3} Hasta el momento se han descrito diferentes variantes clínicas, entre ellas las formas ampollosa, perforante, anetodérmica, linfangítica, múltiple y familiar.⁴ En las formas familiar y múltiple se ha encontrado asociación con distrofia miotónica, síndrome de Turner, síndrome de Gardner, xeroderma pigmentoso y síndrome del carcinoma basocelular nevoide.²⁻⁴

Hasta el momento se han reportado menos de treinta

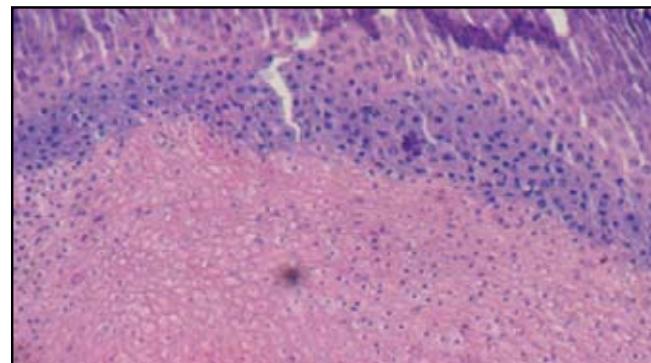


FIGURA 3. La histopatología muestra células basaloides y células fantasma, con algunas figuras mitóticas.

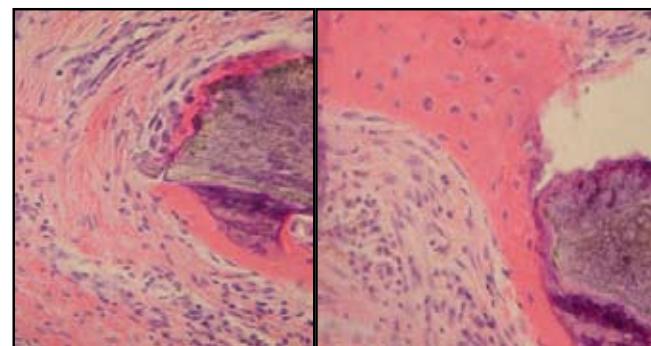


FIGURA 4. Células fantasma. Osificación y calcificación asociado a metaplasia.

casos en la literatura y sólo cinco de ellos median más de 10 cm de diámetro; la lesión de nuestro paciente medía 8 cm x 12 cm de diámetro. Debido a las múltiples presentaciones clínicas y a las impresiones diagnósticas que puede desencadenar, se han utilizado ayudas diagnósticas como ecografía, tomografía axial computarizada e inclusive aspirado con aguja fina, pero sigue siendo la histopatología el medio por el cual se llega a un diagnóstico acertado.

Han sido reportados casos de pilomatrixomas gigantes asociados a hiperparatiroidismo e hipercalcemia, por lo que es necesario solicitar laboratorios para descartar patologías metabólicas asociadas.⁵ El tratamiento descrito hasta el momento consiste en excisión quirúrgica completa y curetaje, con buenos resultados y pocas recidivas. La transformación maligna de este tumor es realmente rara.

Conclusión

Reportamos el caso de un pilomatrixoma gigante con una forma inusual que llevó a considerar diferentes impresiones diagnósticas como infecciones y neoplasias. La lesión medía 12 cm x 8 cm de diámetro. Hasta el mo-

mento sólo existen cinco casos reportados con lesiones mayores a diez centímetros.

Referencias

1. Kovacic M, Rudic M, Nekic I, Lisica-Sikic N, Kranjcec Z, Simurina T. Giant pilomatrixoma (benign calcifying epithelioma of Malherbe) of the neck and face. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 340-3.
 2. Lozzi GP, Soyer HP, Fruehauf J, Massone C. Giant pilomatrixoma. *Am J Dermatopathol.* 2007; 29: 286-9.
 3. Göktay F, Mansur AT, Aydingöz IE, Serdar ZA, Oncel CC, Aker FV. A rare presentation of giant pilomatricoma located on the back. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 596-600.
 4. Sari A, Yavuzer R, Isik I. Atypical Presentation of Pilomatricoma: A Case Report. *Dermatologic Surgery.* 2002; 28: 603-5.
 5. Kambe Y, Nakano H, Kaneko T. Giant pilomatricoma associated with hypercalcemia and elevated levels of parathyroid hormone-related protein. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 208-10.
-
-

Células reguladoras del donante en el control de la respuesta alogénica. Posibles implicaciones para el desarrollo de terapias en autoinmunidad.

Margarita Velásquez,^{1,2} Luis Alfonso Correa,² Andrés Jaramillo,³ Luis F García.¹

Universidad de Antioquia.

1. Grupo de Immunología Celular e Immunogenética, GICIG.

2. Grupo de Investigación Dermatológica, GRID.

3. Gift of Hope Organ & Tissue Donor Network.

Resultados parciales fueron presentados en el congreso de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología, ACAAI 2005 (resultados preliminares y parciales de la fenotipificación de las células dendríticas en bazo humano). En congresos internacionales: ASHI (American Society of Histocompatibility and Immunogenetics), primer simposio internacional de Inmunomodulación, Universidad de Antioquia, Medellín, 2007. Resultados publicados en revistas internacionales: Transplant Immunology 2008; 19:127-35, aceptados para publicación en Clin and Exp Immunol.

Introducción

Uno de los principales objetivos de investigación en inmunología es la comprensión y modulación de los mecanismos de tolerancia tanto a autoantígenos como a aloantígenos. En trasplantes, la inducción y mantenimiento de la tolerancia han sido logrados exitosamente en algunos modelos animales, a través de diferentes protocolos que permiten la delección central y periférica de las clonas alorreactivas, la inducción de muerte celular inducida por activación (AICD), la anergia, la desviación inmune y la generación de células T reguladoras en el receptor. En humanos se han descrito protocolos usando anticuerpos monoclonales anti-CD4 no depuradores y transfusiones sanguíneas o infusiones de médula ósea del donante, que permiten la inducción de tolerancia parcial y el uso de dosis menores de fármacos immunomoduladores. Por otro lado, en autoinmunidad la terapéutica ha sido enfocada especialmente al uso de terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras, las cuales no están exentas de los riesgos generados por la inmunosupresión como el desarrollo de infecciones, cáncer y complicaciones metabólicas. La posibilidad de que las células T reguladoras del donante modulen la alorreactividad en el receptor y favorezcan el desarrollo de tolerancia en el contexto de trasplante de órganos sólidos ha sido escasamente evaluada.

Materiales y métodos

HIPÓTESIS: Las células reguladoras del donante son ca-

paces de inhibir las células efectoras alorreactivas del receptor y favorecer el desarrollo de tolerancia a los antígenos del injerto.

MODELO MURINO IN VITRO: Cultivos de células CD4⁺CD25⁻ estimuladas con células dendríticas alogénicas CD11c⁺ en presencia de células T reguladoras CD4⁺CD25⁺ singénicas, derivadas del estimulador o de un tercero, seleccionadas con columnas magnéticas. Con el fin de determinar el efecto regulador en diferentes acervos genéticos, fueron realizados experimentos independientes con células respondedoras CD4⁺CD25⁻ C57BL/6 (H2^b), BALB/c (H2^d) y C3H (H2^k). Después de 48h, el número de células alorreactivas IFN-γ⁺ fue evaluado por ELISPOT.

MODELO MURINO IN VIVO: Aloinjertos de piel en ratones BALB/c nu/nu reconstituidos con células T CD4⁺CD25⁻ BALB/c, en presencia o ausencia de células T reguladoras CD4⁺CD25⁺ singénicas (BALB/c), derivadas del donante (C57BL/6) o de un tercero (C3H). Los injertos fueron inspeccionados clínicamente hasta 80 días posttrasplante y se realizó evaluación histopatológica de los aloinjertos con el fin de determinar la presencia o ausencia de signos de rechazo. Con el fin de evaluar el establecimiento de tolerancia a los aloantígenos, los esplenocitos de los ratones tratados en el modelo *in vivo* fueron colectados en el momento del rechazo o al día 80 posttrasplante y cultivados con células dendríticas singénicas (BALB/C), del donante (C57BL/6) o de un tercero (C3H). Después de 48h, el número de células alorreactivas IFN-γ⁺ fue evaluado por ELISPOT.

MODELO HUMANO IN VITRO: Cultivos con células T reguladoras CD4⁺CD25^{high} seleccionadas por citometría de flujo de tres voluntarios sanos, previa tipificación del HLA. Después de 48h, el número de células alorreactivas IFN-γ⁺ fue evaluado por ELISPOT. Para evaluar la posible utilidad del bazo humano como fuente de células para el desarrollo de terapias celulares para inducción de tolerancia, se realizó la fenotipificación por citometría de flujo e inmunohistoquímica de las subpoblaciones de

linfocitos reguladores CD4⁺FOXP3⁺, CD4⁺CD25^{high}, CD8⁺FOXP3⁺, CD8⁺CD28⁻ y células dendríticas (DC) convencionales o mieloides (cDC) y plasmocitoides (pDC) de bazo de donantes fallecidos.

Resultados

Los resultados demostraron que las células T reguladoras (Treg) CD4⁺CD25⁺ murinas y CD4⁺CD25^{high} humanas del donante son capaces de inhibir las células T alorreactivas CD4⁺CD25⁻ y CD8⁺, mientras que las Treg de un tercero que no comparte ninguno de los antígenos de histocompatibilidad no inhiben la alorreactividad. En los experimentos con células humanas se observó que las células T reguladoras CD4⁺CD25^{high} de un tercero, haploidéntico con las células respondedoras, inhiben de igual forma la alorreactividad, ampliando el número de posibles individuos que podrían ser fuente de células reguladoras para desarrollar terapias celulares para un determinado receptor. En cultivos de células murinas se demostró que la acción de las células reguladoras del donante es dependiente de IL-10 y TGF-β y reversible con IL-2. La piel, debido a la presencia de células de Langerhans y otras células presentadoras de antígenos (APC), es uno de los modelos de trasplante de órgano sólido con mayor tendencia al rechazo y más exigentes para la inducción de tolerancia. Los resultados demostraron que las Treg del donante, al igual que las Treg singénicas, mejoraron la sobrevida de los injertos de piel e indujeron tolerancia específica a los antígenos del donante.

En el bazo humano los estudios de citometría de flujo demostraron la presencia de células T reguladoras, especialmente células CD8⁺CD28⁻ (11.5% ± 8.1) y en menor frecuencia, células CD4⁺FOXP3⁺ y CD4⁺CD25^{high} (1.1% ± 0.5 y 0.2% ± 0.2, respectivamente). En los estudios de inmunohistoquímica los resultados muestran la presencia de escasas células FOXP3⁺, localizadas en los folículos linfoides B y en la zona perিarteriolar de linfocitos T. Las DC fueron evaluadas por citometría de flujo con tres tipos de marcadores. De acuerdo con la expresión de CD11c y CD123 se estudiaron los fenotipos CD11c^{high}HLA-DR⁺CD123^{-/low}(cDC) y CD11c^{-/low}HLA-DR⁺CD123^{high} (pDC); la expresión de HLA-DR y CD11c o CD123 en células que no expresan marcadores de linaje, LIN-HLA-DR+CD11c+ (cDC) y LIN-HLA-DR⁺CD123⁺ (pDC); y marcadores relacionados con células dendríticas de sangre periférica, BDCA⁻¹, BDCA⁻³, para cDC, y BDCA⁻² y BDCA⁻⁴ para pDC. En las cDC se evaluó el marcador de maduración CD83. Los resultados demuestran la presencia de células cDC y pDC de los diferentes fenotipos evaluados, siendo más frecuentes las cDC CD11c^{high}HLA-DR⁺CD123^{-/low} (2.3% ± 0.9); las cDC inmaduras y maduras estuvieron presentes en 1.0%

± 1.6% y 1.5 ± 0.8, respectivamente.

Las pDC CD11c^{-/low}HLA-DR⁺CD123^{high} se observaron en 0.3% ± 0.25 y LIN⁻HLA-DR⁺CD123^{high} en 0.3% ± 0.1. Por inmunohistoquímica se observaron células CD11c⁺, CD123⁺ y CD83⁺ en la zona subcapsular, el área de células T y los folículos de células B.

Conclusiones

Los resultados validaron la hipótesis propuesta y abren la posibilidad de utilizar células T reguladoras del donante para manipular la respuesta del receptor y favorecer la inducción de tolerancia.

El conocimiento generado en este trabajo podría ser de utilidad para el desarrollo de nuevos estudios sobre expansión y preactivación de las células reguladoras del donante y potencialmente contribuir al desarrollo de protocolos de terapias celulares de inducción y mantenimiento de tolerancia a trasplantes y autoinmunidad en el contexto clínico.

Los estudios en el bazo humano muestran la presencia de células con fenotipo regulador, tanto linfocitos como cDC inmaduras y pDC, y podrían abrir la posibilidad de usar el bazo de los donantes de órganos como fuente de células para el diseño de terapias de inducción de tolerancia en trasplantes y autoinmunidad.

Referencias

1. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune response. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 531-62.
2. Cortesini NS, Colovai AI, Manavalan JS, Galluzzo S, Naiyer AJ, Liu J. Role of regulatory and suppressor T-cells in the induction of ILT3⁺ ILT4⁺ tolerogenic endothelial cells in organ allografts. *Transpl Immunol.* 2004;13: 73-82.
3. Hayday A, Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 233-42.
4. Jiang H, Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest.* 2004;114:1198-208.
5. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 253-7.
6. Fehervari Z, Sakaguchi SJ. CD4⁺ Tregs and immune control. *J Clin Invest.* 2004;114:1209-17.
7. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3:199-210
8. Adeegbe D, Bayer AL, Levy RB, Malek TR. Cutting edge: allogeneic CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T regulatory cells suppress autoimmunity while establishing transplantation tolerance. *J Immunol.* 2006;176: 7149-53.
9. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 685-711.
10. Lu L, Thomson AW. Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease. *Transplantation.* 2002;73(1 Suppl):S19-22.